



ΑΝΟΙΚΤΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΚΥΠΡΟΥ

# ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»

## ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

Συστηματική ανασκόπηση της χρήσης του υπερβαρικού οξυγόνου σε διαβητικά  
έλκη κάτω άκρων

Σταύρος Φακοντής

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Δρ Βασίλειος Ραφτόπουλος

ΛΕΥΚΩΣΙΑ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2014

ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ  
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

Συστηματική ανασκόπηση της χρήσης του υπερβαρικού  
οξυγόνου σε διαβητικά έλκη κάτω άκρων

Σταύρος Φακοντής

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Δρ Βασίλειος Ραφτόπουλος

ΛΕΥΚΩΣΙΑ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2014

### **Ευχαριστίες**

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω από καρδιάς πρωτίστως τον επιβλέποντα καθηγητή μου Δρα Βασίλειο Ραφτόπουλο που με εμπιστεύτηκε, και την οικογένεια μου (Μαργαρίτα Αντρέα και Γιωργή) για την υπομονή και συμπαράσταση τους.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	9
1. Σκοπός .....	10
2. Υλικό και μέθοδος .....	10
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	12
3.1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ .....	12
3.1.1. Ιστορική αναδρομή για την χρήση του υπερβαρικού οξυγόνου στην Κύπρο .....	13
3.2. ΒΑΣΙΚΟΙ ΟΡΙΣΜΟΙ .....	14
3.2.1. Ορισμός διαβητικών έλκων κάτω άκρων .....	15
3.2.2. Κατηγοριοποίηση των διαβητικών ελκών .....	16
3.2.3. Τρόπος δράσης του YBO στην επούλωση διαβητικών ελκών .....	17
3.2.4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ YBO .....	18
3.2.5. Ενδείξεις χρήσης YBO .....	20
3.2.6. Αντενδείξεις θεραπείας με YBO .....	21
3.2.7. Συνήθεις θεραπείες σε έλκη διαβητικών ποδιών .....	22
3.2.8 TspO <sub>2</sub> Δείκτης διαδερμικής οξυμετρίας, ως προγνωστικός δείκτης απόκρισης σε θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο .....	22
3.2.9. Χαρακτηριστικά των ασθενών που παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα απόκρισης από την θεραπεία με YBO.....	24
3.2.10. Χαρακτηριστικά ασθενών στους οποίους η θεραπεία με YBO δεν αναμένεται να είναι αποτελεσματική .....	24
3.2.11. Αναγνωσιμότητα και θεραπευτικές συστάσεις, αναφορικά με θεραπεία YBO από διεθνείς οργανισμούς .....	25
3.2.12 Μελέτες παρατήρησης και σύγκρισης / Συνέργεια YBO και συνηθών θεραπειών .....	26

3.2.13. Διπλά τυφλά τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σύγκρισης ΥΒΟ με τον υπερβαρικό αέρα.....	29
3.2.14. Σύγκριση του ποσοστού των ασθενών που απέφυγαν ακρωτηριασμούς με την χρήση του ΥΒΟ έναντι του ανάλογου ποσοστού που υποβλήθηκαν μόνο σε συμβατικές θεραπείες .....	31
3.3. Σχέση κόστους αποτελεσματικότητας του ΥΒΟ (cost effectiveness).....	33
3.3.1. Η επίδραση της θεραπείας με ΥΒΟ στον έλεγχο των λοιμώξεων των διαβητικών ελκών κάτω άκρων .....	36
3.3.2. Σύγκριση ποιότητας ζωής των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΥΒΟ θεραπεία και αυτών που υποβλήθηκαν στις συνήθεις θεραπείες .....	36
3.3.4. Παράγοντες που σχετίζονται με την χρήση του ΥΒΟ .....	37
3.3.5 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τη θεραπεία με ΥΒΟ .....	38
3.3.6 Η ασφάλεια της ΥΒΟ .....	41
4. Αναδρομική περιγραφική έρευνα από την χρήση του ΥΒΟ στην θεραπεία διαβητικών ελκών κάτω άκρων στο τμήμα υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας Γενικού Νοσοκομείου της Κύπρου ...	44
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	49
6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ .....	52
7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	53
8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	54

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Τα διαβητικά έλκη κάτω άκρων αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα και συνάμα πρόκληση για τη δημόσια υγεία, καθώς συχνά οι πάσχοντες διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο ακρωτηριασμών και επιπλέον η αντιμετώπιση τους είναι ιδιαίτερος δαπανηρή. Υπό αυτό το πρίσμα, η συμπληρωματική θεραπεία με Υπερβαρικό οξυγόνο έχει κλινικά αποδειχτεί ως ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για την αντιμετώπιση επιλεγμένων διαβητικών ελκών κάτω άκρων.

**Σκοπός:** της παρούσας εργασίας αποτέλεσε η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τους παράγοντες που σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Υπερβαρικό οξυγόνο στην επούλωση διαβητικών ελκών κάτω άκρων.

**Δείγμα και μέθοδος:** Προκειμένου να διερευνηθεί η χρήση της υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας στα διαβητικά έλκη κάτω άκρων διεξήχθη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση σε βάσεις δεδομένων PubMed, Proquest, Google scholar, CINAHL με λέξεις ευρετηριασμού «HBOT», «lower limb diabetic ulcers», «Hyperbaric oxygen therapy», «diabetic foot ulcer», μεμονωμένα ή σε συνδυασμό μεταξύ τους.

**Αποτελέσματα:** Από τη διερεύνηση των ερευνών που συμπεριλήφθησαν στην ανασκόπηση, καταδεικνύεται ότι η συνεπικουρική δράση της υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας, παρουσιάζει μεγαλύτερα ποσοστά αποθεραπείας των διαβητικών ελκών κάτω άκρων έναντι των συμβατικών θεραπειών από μόνων τους. Παράλληλα η συνεπικουρική θεραπεία με ΥΒΟ σε συνδυασμό με τις συμβατικές θεραπείες ελαττώνει την πιθανότητα πρόκλησης μειζόνων ακρωτηριασμών έναντι των συμβατικών θεραπειών μεμονωμένα. Επιπλέον, οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την δράση του ΥΒΟ είναι σπάνιες και αναστρέψιμες. Συνάμα, η διαδερμική οξυμετρία αποτελεί ασφαλή προγνωστικό δείκτη απόκρισης στην θεραπεία.

**Συμπεράσματα:** Η υπερβαρική οξυγονοθεραπεία αποτελεί άριστη συμπληρωματική θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση δυσίατων διαβητικών ελκών κάτω άκρων σε επιλεγμένους ασθενείς. Παράλληλα, η διαδερμική οξυμετρία αποτελεί βασικό κλινικό εργαλείο και προγνωστικό δείκτη απόκρισης στην θεραπεία. Η συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση κατέδειξε ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ΥΒΟ σε συνδυασμό με τις συμβατικές θεραπείες παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά επούλωσης και επιθηλιοποίηση των ελκών τους. Ταυτόχρονα αποτελεί μια ασφαλή θεραπεία και ενδεχόμενα οικονομικά αποτελεσματική και συμφέρουσα θεραπευτική επιλογή, νοουμένου ότι συνυπολογίζεται και η αποτροπή ενδεχόμενων ακρωτηριασμών με συνεπακόλουθο οικονομικό και ψυχολογικό κόστος που

ενδέχεται να προκύψει. Επομένως, τα επιπλεγμένα διαβητικά έλκη απαιτούν πολυθεματική και διεπιστημονική προσέγγιση μέσα από επιθετικές και συνδυασμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

**Λέξεις ευρετηριασμού:** Hyperbaric oxygen, “lower limb diabetic ulcers”, Hyperbaric oxygen therapy, diabetic foot ulcer.

**ABSTRACT:**

**Introduction:** The diabetic foot ulcers are a significant problem and a challenge for the public health at the same time, thus patients' often are at high risk of amputation and also there is a high treatment cost. In this point of view the adjunctive hyperbaric oxygen treatment has been clinically proven as a very useful tool for the treatment of diabetic foot ulcers.

**Objective:** To investigate the use of hyperbaric oxygen treatment in diabetic foot ulcers conducted a systemic literature review of the use of hyperbaric oxygen treatment and to investigate the factors associated with treatment efficacy in healing of diabetic foot ulcers.

**Samples and Methods:** A literature review of the use of hyperbaric oxygen treatment conducted in data bases Pubmed, Proquest, Google scholar, CINAHL with key words, Hyperbaric oxygen "lower limb diabetic ulcers", Hyperbaric oxygen therapy, diabetic foot ulcer.

**Results:** Literature review demonstrates that the adjunctive effect of hyperbaric oxygen therapy shows higher rates of recovery of lower extremity diabetic ulcers compared with conventional treatments only. Also, the adjunctive HBO treatment in combination with conventional therapies are more likely to reduce the probability for major amputations against conventional therapies alone. The adverse effects of the action of the HBO are rare and reversible. Moreover, percutaneous oximetry is a safe predictor of response to treatment.

**Conclusion:** Hyperbaric oxygen treatment is an excellent adjunctive therapeutic option in the treatment of non-healing diabetic foot ulcers in selected patients. Moreover percutaneous oximetry is a key clinical tool and predictor of response to treatment. The systemic literature review revealed that patients treated with standard treatments in conjunction with hyperbaric oxygen treatment have high rates of healing and epithelialization of the ulcer. Hyperbaric oxygen constitutes a safe treatment and possibly cost effective and advantageous treatment option, provided that account and prevent potential amputation with consequent economic and psychological costs that may arise.

Therefore, complicated diabetic ulcers require multidisciplinary and interdisciplinary approach through aggressive combined therapeutic approaches.

**Key words:** Hyperbaric oxygen, "lower limb diabetic ulcers", hyperbaric oxygen therapy, diabetic foot ulcer.



## Εισαγωγή

Ο διαβήτης τύπου 2 αποτελεί σήμερα μια παγκόσμια επιδημία. Από τις πιο κοινές επιπλοκές του είναι τα έλκη κάτω άκρων, η δευτερογενής επιμόλυνση και σε αρκετές των περιπτώσεων ο ακρωτηριασμός μέρους ή ακόμη και ολόκληρου του κάτω άκρου σε πιο βαριές περιπτώσεις. Ο ακρωτηριασμός ενδέχεται να επισυμβεί συνεπεία των αποτελεσμάτων της περιφερικής νευροπάθειας και διαταραχών της κυκλοφορίας και μικροκυκλοφορίας του επηρεασμένου άκρου κατά την οποία η υποξία αποτελεί κύρια αιτία, με την δυνητική παρουσία επιμόλυνσης να χειροτερεύει την όλη κλινική εικόνα.

Τα διαβητικά έλκη κάτω άκρων ευθύνονται για μεγάλο ποσοστό νοσοκομειακών εισαγωγών συνέπεια επιπλοκών του διαβήτη. Επιπλέον, αποτελούν δύσισατο κλινικό πρόβλημα το οποίο και υπό τις πλέον ιδανικές συνθήκες θεραπείας και φροντίδας, στις πλείστες των περιπτώσεων είναι αναποτελεσματικές. Υπό αυτό το πρίσμα, το ενδεχόμενο της όποιας έκτασης ακρωτηριασμού δυνατό να προκύψει ως δυνητική συνέπεια, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να βιώνουν τις οδυνηρές συνέπειες.

Για τους ανωτέρω λόγους, συνδυαστικά με τις συμβατικές θεραπείες (βασικός χειρισμός πληγής, επιθέματα, μηχανική αποφόρτιση της πίεσης σε περιοχές υψηλής πίεσης και ο περιορισμός των λοιμώξεων κτλ) προτάθηκαν αρκετές συνεπικουρικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, οι οποίες αποσκοπούν στη βελτίωση των ποσοστών αποθεραπείας, στη μείωση του χρόνου αποθεραπείας και στον περιορισμό της έκτασης και του αριθμού των δυνητικών ακρωτηριασμών.

Ανάμεσα στις διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις που προτάθηκαν συμπεριλαμβάνεται και η υπερβαρική οξυγονοθεραπεία (ΥΒΟ). Η ΥΒΟ παρά το γεγονός ότι υφίσταται ως θεραπευτική επιλογή τα τελευταία πενήντα χρόνια, εντούτοις δεν έτυχε ευρείας αποδοχής από τους κλινικούς ιατρούς. Τα τελευταία χρόνια η διεξαγωγή σημαντικού αριθμού διπλά τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (RCTs) κατέδειξε και ερευνητικά τις ευεργετικές δράσεις της ΥΒΟ συνεπικουρικά με τις συνήθεις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Αυτό έχει τεκμηριωθεί τόσο από τα αυξημένα ποσοστά αποθεραπείας όσο και από τον περιορισμό και έλεγχο της επιμόλυνσης των τραυμάτων αλλά και στην ελάττωση του ποσοστού των μειζόνων ακρωτηριασμών στα κάτω άκρα, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ως εκ τούτου η παρούσα ανασκόπηση επιχειρεί να παρουσιάσει με συστηματικό τρόπο τα ερευνητικά δεδομένα

τόσο αυτών που προκρίνουν όσο και αυτών που αμφισβητούν την ΥΒΟ θεραπεία στην αποθεραπεία των διαβητικών ελκών κάτω άκρων.

Η μελέτη διενεργήθηκε με σκοπό να τεκμηριωθεί και βιβλιογραφικά κατά πόσο τα σύγχρονα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της εν λόγω θεραπείας και σε ποιο βαθμό η χρήση του υπερβαρικού οξυγόνου συμβάλλει στην θεραπεία των διαβητικών ελκών κάτω άκρου. Παράλληλα θεωρήθηκε σημαντική η αντιπαραβολή των αποτελεσμάτων από την θεραπεία με ΥΒΟ με τα αποτελέσματα από την εφαρμογή των κλασικών θεραπευτικών προσεγγίσεων. Συνάμα, αναμένεται η χρήση των ευρημάτων της παρούσας εργασίας να αποτελέσει υλικό για περαιτέρω έρευνα επί εξειδικευμένων πτυχών του θέματος.

## **1. Σκοπός**

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη χρήση και την αποτελεσματικότητα της υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας σε διαβητικά έλκη κάτω άκρων ως μονοθεραπεία αλλά και συνεπικουρικά με τις συμβατικές θεραπείες. Επιμέρους στόχοι της παρούσας εργασίας είναι:

1. Η διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με την χρήση και την αποτελεσματικότητα της υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας σε διαβητικά έλκη κάτω άκρων ως μονοθεραπεία αλλά και συνεπικουρικά με τις συμβατικές θεραπείες
2. Η παρουσίαση και περιγραφική ανάλυση δεδομένων ασθενών που υποβλήθηκαν σε υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας σε Γενικό Νοσοκομείο της Κύπρου.

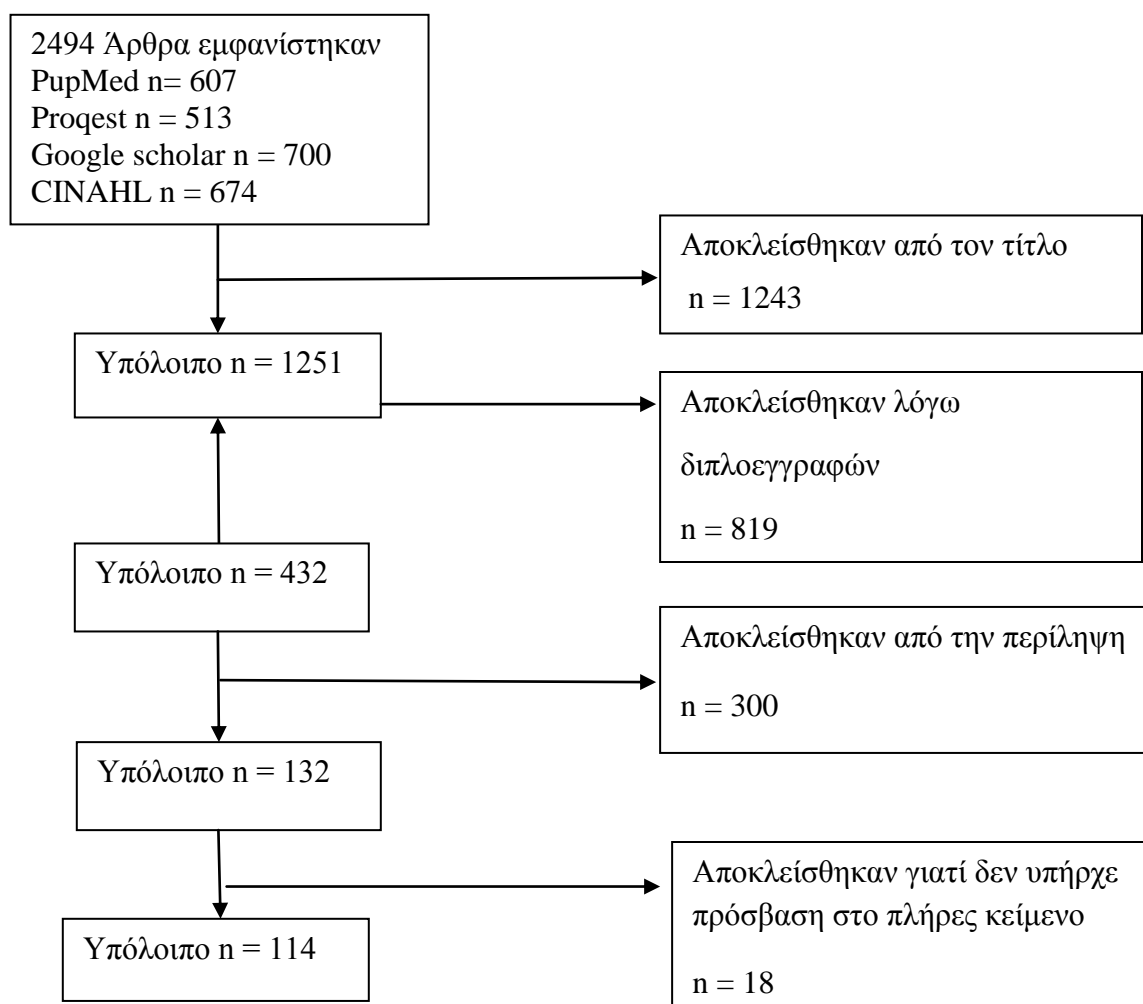
## **2. Υλικό και μέθοδος**

Πρόκειται για συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Medline, Google scholar, Proquest και CINAHL. Οι λέξεις ευρετηριασμού που χρησιμοποιήθηκαν είναι: Hyperbaric oxygen, lower limb diabetic ulcers, hyperbaric oxygen therapy, diabetic foot ulcer, μεμονωμένα η σε συνδυασμό μεταξύ τους. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας διενεργήθηκε από 01/09/2013 έως 01/01/2014.

Τα κριτήρια επιλογής των άρθρων ήταν: α) να είναι των τελευταίων έξι χρόνων, β) να είναι στην αγγλική ή ελληνική γλώσσα, γ) να είναι πρωτογενείς ερευνητικές εργασίες, δ) να

υπάρχει πρόσβαση στο πλήρες κείμενο, ε) να αναφέρονται αποκλειστικά στην υπερβαρική οξυγονοθεραπεία σε διαβητικά έλκη κάτω άκρων.

Από την αναζήτηση προέκυψαν 2.494 άρθρα και στις τέσσερις βάσεις δεδομένων εκ των οποίων τα 1.243 αποκλείστηκαν από την ανάγνωση του τίτλου. Εξ' αυτών 819 αποκλείστηκαν λόγω διπλοεγγραφών. Από τα εναπομείναντα 432 άρθρα, αποκλείστηκαν 300 από την ανάγνωση της περίληψης, που κατέδειξε ότι δεν σχετιζονταν άμεσα και επακριβώς με τα κριτήρια επιλογής των ερευνών. Από τα υπόλοιπα 132 άρθρα αποκλείστηκαν τα 18 λόγω μη πρόσβασης στο πλήρες κείμενο. Συνεπώς το τελικό δείγμα αποτέλεσαν 114 άρθρα που πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης στην βιβλιογραφική ανασκόπηση.



**Διάγραμμα 1:** Διάγραμμα ροής αναζήτησης ερευνών που πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης στην συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1. Ιστορική αναδρομή

Η ιστορία της υπερβαρικής και καταδυτικής ιατρικής είναι άρρηκτα συνυφασμένη με την ύπαρξη των καταδυτικών δραστηριοτήτων από τον άνθρωπο που χρονολογείται από την αρχαιότητα. Η υπερβαρική ιατρική είναι αλληλένδετα συνυφασμένη με τις τεχνολογικές εξελίξεις στον τομέα των καταδύσεων δανειζόμενη στοιχεία φυσικής και φυσιολογίας στην αναπνοή αέρα, οξυγόνου και μιγμάτων αερίων υπό πίεση μεγαλύτερη της ατμοσφαιρικής.<sup>1</sup>

Ορόσημο αποτέλεσε η ανακάλυψη του οξυγόνου από τον Άγγλο επιστήμονα Joseph Priestley το 1775. Η θεραπευτική χρήση του YBO άνθησε στην Γαλλία από τα μέσα του 19<sup>ου</sup> και αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα. Ενδεικτικά, ο Junod το 1834 περιέγραψε τις ευεργετικές δράσεις του οξυγόνου υπό υψηλή πίεση στον άνθρωπο. Ανάμεσα στους επιστήμονες που καθόρισαν την ιστορία της υπερβαρικής ιατρικής, εξέχουσα θέση κατέχει ο Paul Bert με το έργο του «υπερβαρική πίεση» θέτοντας τα θεμέλια της σύγχρονης υπερβαρικής και καταδυτικής ιατρικής.

Επιπλέον οι πρώτες πραγματικά επιστημονικά τεκμηριωμένες ιατρικές εφαρμογές, καταγράφηκαν από τον Boerema στο Άμστερνταμ στον χώρο της καρδιοχειρουργικής και από τον Brummelkamp με εφαρμογές στην αντιμετώπιση της αεριογόνου γάγγραινας. Παράλληλα, αξιοσημείωτη είναι και η συνεισφορά της Γερμανικής σχολής, η οποία ερεύνησε επισταμένα την χρήση του YBO σε νεκρωτικές επιμολύνσεις μαλακών ιστών. Επίσης ορόσημο αποτελεί το συνέδριο της Ευρωπαϊκής επιτροπής για την υπερβαρική ιατρική (ECHM), το οποίο διεξήχθη στην πόλη Lille της Γαλλίας το 1994. Στο συγκεκριμένο συνέδριο, προσδιορίστηκαν οι επιστημονικά τεκμηριωμένες θεραπευτικές ενδείξεις της υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας. Δέκα χρόνια αργότερα, το 2004, ένα νέο συνέδριο της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για την υπερβαρική ιατρική επανακαθόρισε και πιστοποίησε τις κοινά αποδεκτές θεραπευτικές ενδείξεις. Ο επαναπροσδιορισμός στηρίχτηκε στη βάση ερευνών, πειραμάτων και κλινικών δοκιμών οι οποίες διενεργήθηκαν υπό συγκεκριμένες αυστηρές προϋποθέσεις μεθοδολογικούς κανόνες παρουσιάζοντας ξεκάθαρα τεκμηριωμένα θεραπευτικά αποτελέσματα.<sup>1,2</sup>

### 3.1.1 Ιστορική αναδρομή για την χρήση του υπερβαρικού οξυγόνου στην Κύπρο

Κατά τον Σαββουλά η ιστορία της καταδυτικής ιατρικής στην Κύπρο αρχίζει με την ανακάλυψη του ναυαγίου της Κερύνειας το 1965 από τον σπογγαλιευτή Αντρέα Καριόλου σε βάθος τριάντα μέτρων.<sup>3</sup> Το 1967 προς ανέλκυση του ναυαγίου επιστρατεύθηκαν φοιτητές αρχαιολογίας που ήσαν εθελοντές δύτες διαφόρων εθνικοτήτων. Η αποστολή διήρκεσε δυο έτη (1967-1969) και κατά την διάρκεια των δραστηριοτήτων ανέλκυσης του ναυαγίου παρουσιάστηκαν τρία καταδυτικά ατυχήματα που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς στον θάλαμο υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας της αποστολής. Με το πέρας της ανέλκυσης του ναυαγίου και των υπόλοιπων τιμαλφών ο θάλαμος αυτός αγοράστηκε από την Κυπριακή Δημοκρατία και εγκαταστάθηκε στο Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας όπου αποτελούσε το μόνο ιατρικό κέντρο αναφοράς την περίοδο εκείνη.

Το 1977 ιδρύθηκε η ομοσπονδία υποθαλάσσιων δραστηριοτήτων που τέθηκε υπό την αιγίδα του Υπουργείου Παιδείας και του Οργανισμού Αθλητισμού. Σκοπό είχε την δημιουργία συντονιστικού πλαισίου αναφορικά με τις υποθαλάσσιες δραστηριότητες, λόγω του ελλιπούς και στοιχειώδους νομοθετικού πλαισίου που υπήρχε στο τότε Κυπριακό δίκαιο. Παράλληλα, η ομοσπονδία υποθαλάσσιων δραστηριοτήτων εστίασε στην θέσπιση κανονισμών αναφορικά με την εκπαίδευση και ασφάλεια των καταδύσεων.

Το 1975 Δημιουργήθηκε το τμήμα ΥΒΟ στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρνακας όπου εξυπηρετούσε αποκλειστικά καταδυτικά περιστατικά. Αξιοσημείωτη είναι η προσφορά των εθελοντών χειριστών του θαλάμου, οι οποίοι με ιδιωτική πρωτοβουλία και ανιδιοτέλεια στελέχωναν τον θάλαμο άλλοτε ως χειριστές του θαλάμου και άλλοτε ως εσωτερικοί συνοδοί.<sup>4</sup> Ως εκ τούτου το κεφάλαιο υπερβαρική ιατρική για τις υπόλοιπες θεραπευτικές ενδείξεις ήταν ανύπαρκτο δεδομένης και της περιορισμένης τεκμηρίωσης και γνώσης για τις υπόλοιπες θεραπευτικές ενδείξεις όπως τις γνωρίζουμε σήμερα.

Ο λόγος για τον οποίο είχαν παρουσιάσει αύξηση τα καταδυτικά ατυχήματα στην Κύπρο, ήταν το ναυάγιο του Σουηδικού εμπορικού πλοίου Ζηνοβία το 1989 ανοικτά του λιμανιού Λάρνακας. Επομένως, δεν είναι τυχαίο το γεγονός ότι το συγκεκριμένο ναυάγιο συγκαταλέγεται ανάμεσα στα δέκα επιβλητικότερα ναυάγια του κόσμου και κατά συνέπεια χιλιάδες δύτες ανά το παγκόσμιο συρρέουν στο ναυάγιο ετησίως για να θαυμάσουν τόσο το πλοίο καθεαυτό όσο και το πλούσιο και ανέπαφο φορτίο του, σύμφωνα με το περιοδικό The Times.<sup>5</sup> Το 2009 το τμήμα υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Λάρνακας ανέστειλε τη λειτουργία

του λόγω πεπαλαιωμένης τεχνολογίας του θαλάμου. Προς αντικατάστασή του το Υπουργείο Υγείας δημιούργησε δυο υπερσύγχρονες μονάδες YBO, η μεν πρώτη στο Γενικό Νοσοκομείο Αμμοχώστου και η δεύτερη στο Γενικό Νοσοκομείο Πάφου. Με αυτές τις σημαντικές υποδομές, η υπερβαρική και καταδυτική ιατρική τέθηκε υπό νέα δομή. Ως επακόλουθο της εξέλιξης αυτής ήταν η δυνατότητα να διενεργούνται σε καθημερινά και σε μόνιμη βάση θεραπείες τόσο για τα καταδυτικά περιστατικά (που προκαλούνται από υποβρύχιες δραστηριότητες) αλλά και για τις υπόλοιπες θεραπευτικές ενδείξεις της θεραπείας με Υπερβαρικό οξυγόνο (υπερβαρικά περιστατικά).<sup>6</sup>

Η χρήση του υπερβαρικού οξυγόνου στην θεραπεία διαβητικών ελκών κάτω άκρου, αποτελεί θεραπευτική επιλογή όπου η χρήση της δεν έχει αναλυθεί διεξοδικά μέσα από μεγάλο αριθμό τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών με επαρκή δείγμα ασθενών. Σε αντίθεση με τις συνήθεις θεραπείες όπως η χρήση επιθεμάτων, ο χειρουργικός καθαρισμός του τραύματος, οι αλλαγές πληγών, τα ποδιατρικά βοηθήματα άρσης της πίεσης περιτραυματικά κτλ που έχουν διερευνηθεί τόσο σε ερευνητικό αλλά και πρακτικό επίπεδο ενδελεχώς.

### **3.2. Βασικοί ορισμοί**

Η θεραπεία με YBO αποτελεί ιατρική θεραπεία κατά την οποία οι ασθενείς αναπνέουν 100% ιατρικό οξυγόνο (O<sub>2</sub>) εντός θεραπευτικού θαλάμου που βρίσκεται υπό αυξημένη πίεση. Η αύξηση της πίεσεως επιτυγχάνεται με τη χρήση πεπιεσμένου αέρα. Με την εισπνοή του υπερβαρικού οξυγόνου αυξάνονται τα επίπεδα οξυγόνου τόσο σε επίπεδο αίματος και πλάσματος, όσο και σε ιστικό επίπεδο. Παράλληλα, αυξάνεται το οξυγόνο που είναι διαλυμένο στο πλάσμα σε τέτοιο βαθμό, που σε πίεση τριπλάσια της ατμοσφαιρικής το οξυγόνο που μεταφέρεται μέσω της αιμοσφαιρίνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων δεν χρειάζεται να χρησιμοποιηθεί. Ενδεικτικά η μερική πίεση του οξυγόνου στο πλάσμα αυξάνεται από 100 mmHg στα 2.000 mmHg, ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει τον μικροβιακό έλεγχο βελτιώνοντας την κινητικότητα και την μικροβιοκτόνο δράση των λευκοκυττάρων. Συνεπεία της μεγάλης αυξήσεως της μερικής πίεσεως του οξυγόνου στο αίμα επέρχονται μεταβολές στην βιοχημεία του κυττάρου, όπως είναι η αύξηση στην άλυσο παραγωγής ενεργείας, στην επαγωγή των αντιοξειδωτικών ενζύμων, στην παραγωγή νευροδιαβιβαστών, και στην αύξηση της ικανότητας των μακροφάγων λευκοκυττάρων για φαγοκυττάρωση και λύση των μικροβίων. Η υπεροξία σε επηρεασμένους υποξικούς ιστούς αναμένεται να προάγει την επούλωση και την βελτίωση της

λειτουργίας τους. Η διαδικασία της επούλωσης επισπεύδεται μέσω της επιτάχυνσης της κοκκιοματοποίησης από την ωρίμανση του προκολλαγόνου σε κολλαγόνο με ερεθισμό των ινοβλαστών. Ταυτόχρονα συμβαίνει επίταση της νεοαγγείωσης με βελτίωση της μικρο - κυκλοφορίας αποδιδόμενη στην αποιδηματική δράση.<sup>7</sup>

### **3.2.1. Ορισμός διαβητικών έλκων κάτω άκρων**

Τα διαβητικά έλκη αποτελούν μια κοινή και σοβαρή επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη. Σήμερα αποτελούν τον πλέον κοινό τύπο μη τραυματικού έλκους στις δυτικές βιομηχανικές χώρες.<sup>8</sup> Ανεξάρτητα από τα οφέλη των σύγχρονων θεραπευτικών προσεγγίσεων, τα διαβητικά έλκη κάτω άκρων αποτελούν την κυρίαρχη αιτιολογία για μη τραυματικούς ακρωτηριασμούς κάτω άκρων στις περισσότερες δυτικές χώρες. Τα διαβητικά έλκη παρουσιάζουν 15 φορές μεγαλύτερη επίπτωση στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με τους μη διαβητικούς.<sup>9</sup>

Η δημιουργία του συνδρόμου των διαβητικών ελκών κάτω άκρων αποδίδεται σε πολυπαραγοντική αιτιολογία όπως περιφερική νευροπάθεια και αγγειοπάθεια, η οποία οδηγεί σε λειτουργικές διαταραχές στην μικροκυκλοφορία γενικότερα και στην μικροκυκλοφορία του δέρματος ειδικότερα.<sup>10,11</sup> Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), το σύνδρομο διαβητικών ποδιών αποτελείται από επιμόλυνση, έλκος με ή χωρίς την προσβολή των εν τω βάθει ιστών που επέρχεται με νευρολογικές ανωμαλίες διάφορων σταδίων με ή χωρίς αρτηριακή προσβολή των κάτω άκρων.<sup>12</sup> Το παγκόσμιο φόρουμ για τα διαβητικά πόδια όρισε ως διαβητικό πόδι ένα έλκος ολικού πάχους κάτω από την ποδοκνημική, σε διαβητικά άτομα ανεξαρτήτου χρονικής διάρκειας από την εμφάνιση του έλκους.<sup>12</sup>

Ωστόσο οι πιο κοινές αιτίες των ακρωτηριασμών που συμβαίνουν σε διαβητικά έλκη κάτω άκρων είναι η ισχαιμία, η επιμόλυνση και η μεγάλη καθυστέρηση στην επούλωση των ελκών.<sup>13-15</sup> Η παρατεταμένη περίοδος επούλωσης σχετίζεται με κακή δερματική οξυγόνωση και κακή κυτταρική λειτουργία, ως αποτέλεσμα της παρουσίας υπεργλυκαιμίας.<sup>13,16,17</sup> Η αποθεραπεία περιλαμβάνει βελτίωση στη μικροκυκλοφορία του δέρματος που θα επιφέρει σταδιακά άρση της παρουσίας του οιδήματος και της αναιμίας.<sup>18,19</sup>

Ως εκ τούτου όλες οι πτυχές αυτής της πολυπαραγοντικής αιτιολογίας επιβάλλεται να συνυπολογιστούν σε συνδυασμό με τις συνήθειες θεραπείες αλλά και με τις νεώτερες θεραπευτικές προσεγγίσεις όπως το YBO, με απώτερο στόχο την παροχή μιας ολοκληρωμένης ολιστικής και διεπιστημονικής θεραπευτικής προσέγγισης.

### 3.2.2. Κατηγοριοποίηση των διαβητικών ελκών

Τα διαβητικά έλκη κάτω άκρων δύνανται να κατηγοριοποιηθούν με βάση τον βαθμό της κλινικής τους βαρύτητας (severity basis) με τη χρήση ενός ευρέως διαδεδομένου συστήματος κατηγοριοποίησης ονομαζόμενο wagner grade scale.<sup>20</sup> Το συγκεκριμένο εργαλείο περιλαμβάνει μια διαβαθμισμένη κλίμακα από μηδέν έως πέντε. Βαθμός μηδέν είναι ο κατώτερος βαθμός κλινικής βαρύτητας και περιλαμβάνει την παρουσία κυτταρίτιδας και ο βαθμός πέντε, που είναι ο ψηλότερος βαθμός κλινικής βαρύτητας, περιλαμβάνει την παρουσία γάγγραινας στο πόδι. Επιπρόσθετα το εν λόγω εργαλείο συνυπολογίζει το βάθος του έλκους και κατά πόσο το έλκος παρουσιάζει επιμόλυνση ή όχι.<sup>21</sup> Συγκεκριμένα ως μηδέν κατηγοριοποιούνται έλκη ποδιών που βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης έλκους, δεν υπάρχουν ανοικτές πληγές και το δέρμα παρουσιάζεται ακέραιο η ενδέχεται να παρουσιάζει δυσμορφίες, ερυθρηματώδεις περιοχές πίεσεως ή ενδέχεται να υφίσταται ο σχηματισμός κάλου (callus).

Ως πρώτου βαθμού διαβαθμίζονται επιφανειακά έλκη με διαταραχές του δέρματος, χωρίς αυτές να εκτείνονται στον υποδόριο ιστό και ενδεχομένως να έχουμε επιφανειακή επιμόλυνση. Ως βαθμού δυο διαβαθμίζονται βαθύτερα έλκη ολικού πάχους, τα οποία διαπερνούν το λίπος, τον υποδόριο ιστό τένοντες η την κάψουλα της άρθρωσης, αλλά ωστόσο όμως δεν υφίσταται απόστημα ή οστεομυελίτιδα. Ως τρίτου βαθμού διαβαθμίζονται βαθιά έλκη παρουσία αποστήματος, οστεομυελίτιδας, τενοντίτιδας, σήψης της άρθρωσης, ενώ το έλκος επεκτείνεται σε αυτές τις δομές. Στα έλκη τετάρτου βαθμού εμφανίζεται γάγγραινα σε ένα σημείο του ποδιού (όπως δάκτυλα, πτέρνα, ή ταρσός). Πέμπτου βαθμού έλκη είναι αυτά στα οποία εμφανίζεται γάγγραινα σε όλο το πόδι ή μη βιώσιμα έλκη που χρίζουν ακρωτηριασμό άκρου ή ακρωτηριασμό διάσωσης της ζωής του ασθενούς.<sup>20</sup>

Οι ακρωτηριασμοί σε διαβητικά πόδια κατηγοριοποιούνται σε μείζονες (με ακρωτηριασμό του ποδιού πάνω η κάτω από το επίπεδο του γόνατος) ή ελάσσονες (συμπεριλαμβάνει ακρωτηριασμό δακτύλων ή της αψίδας του ποδιού (forefoot), με διαφορετικό αντίκτυπο στην ποιότητα της ζωής του ατόμου).<sup>22</sup>

Το συγκεκριμένο εργαλείο (wagner grade scale) παρά την ευρεία αποδοχή που τυγχάνει, εντούτοις επικρίνεται για την έλλειψη ευαισθησίας και ειδικότητας. Επιπλέον στις αδυναμίες του εργαλείου συγκαταλέγεται και το ότι δεν συνυπολογίζει ποιοτικές διαφορές ανάμεσα σε νευροπαθητικά και σε διαβητικά αγγειοπαθητικά έλκη κάτω άκρων.<sup>23</sup>



### **3.2.3. Τρόπος δράσης του YBO στην επούλωση διαβητικών ελκών**

Η θεμελιώδης λογική πίσω από την χρήση του YBO στη θεραπεία των χρόνιων τραυμάτων και των διαβητικών ελκών κάτω άκρων, στηρίζεται στο γεγονός ότι το YBO προκαλεί αύξηση της μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα, στο μεσοκυττάριο χώρο και στους ιστούς και κατά συνέπεια άρει την υποξία σε επίπεδο τραύματος.<sup>24</sup> Ως αποτέλεσμα, οι ιστοί αντιδρούν στην υπεροξία με αγγειοσύσπαση και ελάττωση της αιματικής ροής. Η συγκεκριμένη ελάττωση της παροχής χωρίς μεταβολή της φλεβικής επαναφοράς έχει ως αποτέλεσμα την ταχύτερη απορρόφηση του οιδήματος. Συμπερασματικά, η ελάττωση της αιματικής παροχής, με την ταυτόχρονη ιστική υπεροξία αποτελεί μία μοναδική φαρμακολογική ιδιότητα του υπερβαρικού Οξυγόνου η οποία καλείται “παράδοξο του οξυγόνου”.<sup>25</sup>

Συνεπώς από τη δράση του YBO αναχαιτίζεται η παθοφυσιολογική κατάσταση κατά την οποία παρουσιάζονται τοπικές και συστηματικές μεταβολικές διαταραχές που οδηγούν σε υποξία. Η παρουσία υποξίας στα έλκη ή τραύματα επιδρά τοπικά στο ανοσοποιητικό σύστημα στην περιοχή της βλάβης οδηγώντας σε ενδεχόμενη επιμόλυνση του τραύματος και δημιουργία κατάλληλης χλωρίδας για αναερόβιους μικροοργανισμούς που απελευθερώνουν τοξίνες προκαλώντας περαιτέρω υποξία και οίδημα στους ιστούς.<sup>26-28</sup> Στο σημείο αυτό παρεμβαίνει το YBO με την μικροβιοκτόνο και μικροβιοστατική του δράση αυξάνοντας την φαγοκυττάρωση σε περιοχές με μειωμένη αιμάτωση.<sup>29</sup>

Παράλληλα το οξυγόνο αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή μεταξύ της κυτταρικής επικοινωνίας και των ενδοϊστικών διεργασιών. Ως επακόλουθο της μεγάλης αύξησεως της μερικής πίεσεως του οξυγόνου στο αίμα παρουσιάζονται μεταβολές στη βιοχημική λειτουργία του κυττάρου, όπως η αύξηση στην παραγωγή ενέργειας, η αύξηση των αντιοξειδωτικών ενζύμων, η παραγωγή λύση των μικροβίων νευροδιαβιβαστών και η αύξηση της ικανότητας των μακροφάγων κυττάρων για φαγοκυττάρωση και. Ως εκ τούτου επέρχεται αγγειογένεση και νεοαγγείωση μιας και το YBO διεγείρει τον σχηματισμό νέων τριχοειδών αγγείων και νευρικών απολήξεων σε ιστούς μειωμένης αιμάτωσης. Επιπρόσθετα, το YBO συμβάλλει στην κολλαγονογένεση και οστεογένεση με την αύξηση του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών, διεγείροντας την παραγωγή κολλαγόνου, προάγοντας με αυτούς τους μηχανισμούς την επούλωση. Επίσης παρουσιάζει ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση και ελάττωση της ενεργοποίησης των λευκοκυττάρων μέσω της καταστολής των υποδοχέων σύνδεσης στο ενδοθήλιο των επηρεασμένων αγγείων.<sup>29</sup>

Παράλληλα με την αντιμικροβιακή δράση που παρουσιάζει το YBO καταστρέφει απευθείας ή εμποδίζει την ανάπτυξη αναερόβιων μικροβίων (άμεση μικροβιοκτόνος δράση), ενώ αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό ορισμένων ειδών αερόβιων μικροβίων (μικροβιοστατική δράση), προάγοντας τους μηχανισμούς άμυνας του οργανισμού.<sup>29</sup>

Επιπρόσθετα το YBO παρέχει το απαραίτητο οξυγόνο στους οξυγόνο-εξαρτώμενους μηχανισμούς άμυνας των πολυμορφοπύρηνων λευκών αιμοσφαιρίων με σκοπό να «σκοτώσουν» τα μικρόβια μέσω της παραγωγής ελευθέρων ριζών.<sup>30</sup> Το YBO προάγει την απενεργοποίηση των μικροβιακών τοξινών και εμποδίζει και απενεργοποιεί την παραγωγή τοξινών (alpha-toxin) π.χ. αεριογόνος γάγγραινα από (*Clostridial perfringens*). Αυξάνει την αποτελεσματικότητα βακτηριοκτόνο δράση ορισμένων αντιβιοτικών όπως (αμινογλυκοσίδες, βανκομυκίνη, κινολόνες, ημισυνθετικές πενικιλίνες) κ.α.<sup>31</sup> Το οξυγόνο προάγει την αγγειογένεση και την νεοαγγειογένεση μέσω αγγειογενικού ερεθισμού οδηγώντας την δημιουργία νέων αγγείων από τα τοπικά κύτταρα του ενδοθηλίου.<sup>27,32-37</sup> Ταυτόχρονα το YBO αυξάνει τον παράγοντα PDGF καθώς και της πρωτεΐνης-υποδοχέα του, ενεργοποιεί την δράση του αυξητικού παράγοντα για το φλεβικό ενδοθήλιο με συνεπακόλουθο την αύξηση της παραγωγής νιτρικού οξέος (HNO<sub>3</sub>) παράγοντα στο ενδοθήλιο των αγγείων και προκαλεί αναστολή των αντί-αιμοπεταλιακών ορμονών.<sup>37</sup>

#### **3.2.4. Κλινική χρήση του YBO**

Η θεραπεία με YBO αποτελεί μια συστηματική θεραπεία που επιτυγχάνεται νοουμένου ότι όλο το σώμα του ασθενούς βρίσκεται σε υπερβαρικό περιβάλλον (περιβάλλον με πίεση υψηλότερη από την ατμοσφαιρική) και νοουμένου ότι ο ασθενής αναπνέει 100% οξυγόνο.

Υπάρχουν δυο είδη θαλάμων: Οι μονοθέσιοι που αποτελούν κινητούς, μικρού μεγέθους, θαλάμους οι οποίοι είναι γενικά κατασκευασμένοι από ακριλικό υλικό για να επιτρέπουν την παρατήρηση του ασθενή και πληρούνται εξ ολοκλήρου με 100% οξυγόνο. Το άλλο είδος θαλάμων που είναι και το πλέον διαδεδομένο είναι οι πολύχωροι θάλαμοι. Οι πολύχωροι θάλαμοι αποτελούν χαλύβδινες κατασκευές και φέρουν παράθυρα από ακρυλικό.<sup>38</sup> Πληρούνται με πεπιεσμένο αέρα και η χορήγηση YBO επιτυγχάνεται με τη χρήση μάσκας που καλύπτει τη μύτη και το στόμα, ή εναλλακτικά σε εξειδικευμένες περιπτώσεις με τη χρήση κουκούλας (Hood) η οποία καλύπτει το κεφάλι και σφραγίζει στον λαιμό. Και τα δυο είδη θαλάμων είναι

κατασκευασμένα με προδιαγραφές αντοχής ούτως ώστε να δέχονται τριπλάσιες πιέσεις από ότι στις μέγιστες θεραπευτικές πιέσεις.

Η θεραπεία με YBO για διαβητικά έλκη τυπικά διενεργείται πέντε φορές την εβδομάδα για είκοσι έως σαράντα συνεδρίες, σε χρόνο που κυμαίνεται 90-120 λεπτά ημερησίως.<sup>39</sup> Η θεραπευτική πίεση κυμαίνεται από 2.0 atm έως 2.5 atm (απόλυτη Πίεση).<sup>40</sup> Επίσης απαιτούνται από πέντε έως δεκαπέντε λεπτά ανάλογα με τον τύπο του θαλάμου για συμπίεση ενώ ο ίδιος χρόνος απαιτείται για αποσυμπίεση.<sup>41</sup>

Όταν ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία εντός μονόχωρου θαλάμου, αναπνέει σε όλη την διάρκεια της θεραπείας των 90-120 λεπτών 100% οξυγόνο, τόσο κατά την συμπίεση αλλά και κατά την αποσυμπίεση του θαλάμου. Παράλληλα, στην περίπτωση των πολύχωρων θαλάμων, ο θάλαμος πληρούται με τη χρήση αέρα που παράγεται από αεροσυμπιεστές και οι ασθενείς λαμβάνουν το 100% οξυγόνο μόνο όταν ο θάλαμος φτάσει στην επιθυμητή πίεση. Επιπρόσθετα, σε κάποια θεραπευτικά σχήματα σε πολύχωρους θαλάμους προβλέπεται πεντάλεπτη διακοπή της χορήγησης με 100% οξυγόνο και αυτό καλείται διάλειμα με αέρα προς αποφυγή δυνητικής τοξικότητας από οξυγόνο.

Οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας εντός του θαλάμου επιβάλλεται να φέρουν ενδύματα και παντοφλάκια καθώς και τυχόν άλλο ιματισμό με σύνθεση 100% βαμβακερά. Κατά την διάρκεια της θεραπείας μπορούν να διαβάζουν βιβλίο ή εναλλακτικά να παρακολουθούν τηλεόραση ή να ακούσουν μουσική από τις προ - εγκατεστημένες συσκευές του θαλάμου. Οι ασθενείς που υπόκεινται στη θεραπεία σε μονοθέσιους θαλάμους, λόγω του περιορισμένου μεγέθους του θαλάμου αναγκαστικά βρίσκονται σε ύπτια θέση. Οι ασθενείς που θεραπεύονται σε πολύχωρους θαλάμους τους παρέχεται η ευχέρεια χώρου να βρίσκονται καθημενοι σε αναπαυτικά καθίσματα ή εναλλακτικά όπου παρίσταται ανάγκη ξαπλώνουν σε ειδικά φορεία με ρόδες τα οποία εισέρχονται στο εσωτερικό του θαλάμου.

Μια σημαντική υποχρέωση του προσωπικού που στελεχώνει θαλάμους YBO είναι να διενεργούν εξονυχιστικό έλεγχο, δυο φορές από διαφορετικά άτομα, πριν από κάθε θεραπεία των ασθενών για να εντοπιστούν πιθανά αντικείμενα ή ουσίες στους ασθενείς, που δύνανται να προκαλέσουν σπινθήρα ή στατικό ηλεκτρισμό μέσω τριβής εντός του θαλάμου, προς αποφυγή ανάφλεξης στη παρουσία του υπέρ-εύφλεκτου οξυγόνου υπό πίεση. Το μέτρο αυτό επιβάλλεται να τηρείται ακόμη και στις περιπτώσεις που οι ασθενείς υπόκεινται σε δοκιμασία πίεσεως χωρίς τη χορήγηση οξυγόνου, υπό το πρίσμα της λογικής δημιουργίας κουλτούρας ασφάλειας.

Για την αντιμετώπιση αυτού του κινδύνου, οι θάλαμοι είναι εξοπλισμένοι με προηγμένα συστήματα αυτόματης πυρόσβεσης με νερό υπό υψηλή πίεση. Η υψηλή πίεση στο σύστημα πυρόσβεσης σε συνδυασμό με μικροψεκασμό υψηλής πίεσης νεφελοποιεί το νερό μειώνοντας την θερμοκρασία και κατασβήνοντας την φωτιά δραστικότερα.

### 3.2.5. Ενδείξεις χρήσης YBO

Ο σύνδεσμος υποβρύχιας και υπερβαρικής ιατρικής (UHMS) έχει αναγνωρίσει ένα αριθμό ενδείξεων που ενέκρινε ως αποτελεσματικές για κλινική ιατρική χρήση του YBO.<sup>42</sup> Αυτές οι ενδείξεις έχουν επίσης εγκριθεί από το Βρετανικό σύνδεσμο υπερβαρικής ιατρικής<sup>43</sup> και παρατίθενται στον πίνακα 1 Παράλληλα επιπρόσθετες ενδείξεις έχουν εγκριθεί και από την Ευρωπαϊκή διάσκεψη του 2004 (πίνακας 2)<sup>44</sup> βασισμένες σε επιστημονικά δεδομένα εμπειρογνομόνων επί του αντικείμενου. Επιπρόσθετα, εκτός των εγκριμένων ενδείξεων, ένας αριθμός ερευνητικών πεδίων διερευνάται προς τεκμηρίωση επιπρόσθετων ευεργετικών θεραπευτικών ιδιοτήτων του YBO. Κάποιες εξ' αυτών είναι η άνοια, η κατά πλάκα σκλήρυνση, οι αθλητικές κακώσεις, η νόσος υψηλού υψομέτρου (high altitude illness) το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι εγκεφαλικές κακώσεις, οι ημικρανίες, το γλαύκωμα, οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, η αντιμετώπιση της χρόνιας κόπωσης σε HIV οροθετικούς ασθενείς<sup>46</sup> και συνεπικουρικά προς ενίσχυση των πιθανοτήτων επιβίωσης ελεύθερων μοσχευμάτων μετά από επεμβάσεις πλαστικής χειρουργικής.<sup>45,47</sup>

#### Πίνακας 1:

#### Ενδείξεις χρήσης του YBO<sup>42</sup>

- εμβολή εγκεφάλου από αέρα ή άλλο αέριο, νόσος εξ αποσυμπιέσεως, (νόσος δυτών)
- δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα ή εισπνοή καπνού από κυανίδια
- αρτηριακή ανεπάρκεια
- συνεπικουρική δράση στην επούλωση επιπεπλεγμένων τραυμάτων
- σε περιστατικά κεντρικής απόφραξης της ρετινοειδούς αρτηρίας (retinal artery)
- επαπειλούμενα δερματικά μοσχεύματα και πλαστικές δέρματος
- σύνδρομο διαμερισματοποίησης, σύνδρομο συνθλίψεως και άλλες οξείες τραυματικές ισχαιμίες
- νεκρωτικές μολύνσεις μαλακών ιστών
- ενδοκρανιακά αποστήματα
- απώτερες μετά την ακτινοθεραπεία διαταραχές
- κλωστηριδιακή μυονέκρωση και μυοσίτιδα
- θερμικά εγκαύματα
- αποφρακτική οστεομυελίτιδα

- υπερβολική απώλεια αίματος-αναιμία
- ιδιοπαθής νεύρο αισθητηριακή απώλεια ακοής

## Πίνακας 2

Επιπρόσθετες ενδείξεις χρήσης του YBO από την Ευρωπαϊκή διάσκεψη του 2004<sup>44</sup>

- Σε επεμβάσεις και μεταμοσχεύσεις επηρεασμένων ιστών (προστατευτική δράση)
- Αιφνίδια κώφωση
- Νευροβλάστωμα σε φάση IV\
- Ανοξική εγκεφαλοπάθεια
- Σύνδρομο μεθ' ισχαιμικής επαναιμάτωσης (Post-vascular procedure perfusion syndrome)
- Μεταμόσχευση άκρου
- Εκκολπώματα της νήστιδος- (cystoides intestinalis)

### 3.2.6. Αντενδείξεις θεραπεία με YBO

Υπάρχουν μόνο ελάχιστες απόλυτες αντενδείξεις προς θεραπεία με YBO.<sup>38,48</sup> Η παρουσία αθεράπευτου πνευμοθώρακα αποτελεί απόλυτη αντένδειξη μιας και με τη συμπίεση και αποσυμπίεση των πνευμόνων του ασθενούς κατά την διάρκεια της θεραπείας με YBO ενδέχεται να επέλθει επιδείνωση του πνευμοθώρακα με ανάπτυξη πνευμοθώρακα υπό τάση και ενδεχομένως να προκληθεί εμβολή αέρα.<sup>31</sup> Επιπρόσθετα η ταυτόχρονη θεραπεία με κάποια χημικοθεραπευτικά φαρμακευτικά σκευάσματα αποτελεί απόλυτη αντένδειξη. Συγκεκριμένα, η χρήση ή το ιστορικό χρήσης με bleomycin, adriamycin, doxorubisin, αντενδεικνύεται λόγω ότι το YBO ενδέχεται να επιδεινώσει την καρδιακή και πνευμονική τοξικότητα. Παρόλα αυτά, η πιθανότητα εκδήλωσης των συμπτωμάτων τεκμηριώθηκε μέσα από μελέτες σε ζώα.<sup>31,48,50</sup> Επίσης η θεραπεία με disulfiram αποτελεί αντένδειξη μιας και αυξάνει την πιθανότητα για πρόκληση τοξικότητας από οξυγόνο.<sup>31</sup>

Οι σχετικές αντενδείξεις περιλαμβάνουν την εκδήλωση σοβαρής μορφής κλειστοφοβίας, άσθματος, χρόνια αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), εγκυμοσύνης, συγγενούς σφαιροκυττάρωσης, λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού και κάθε δυσλειτουργία της ευσταχιανής σάλπιγγας, ανεξέλεγκτου πυρετού, μη εγκεκριμένου προς χρήση υπό υπερβαρικές

συνθήκες εσωτερικού βηματοδότη, ιστορικού με σπασμούς ή επιληψίας, και ιστορικού οπτικής νευρίτιδας.<sup>31</sup> Δεδομένου ότι οι περισσότερες αντενδείξεις είναι σχετικές, τα ενδεχόμενα οφέλη από το ΥΒΟ ενδείκνυται να σταθμίζονται σε αντιπαραβολή με το ενδεχόμενο ρίσκο που θα προκύψει.

### **3.2.7. Συνήθειες θεραπείες σε έλκη διαβητικών ποδιών**

Οι συνήθειες θεραπευτικές προσεγγίσεις που εφαρμόζονται στην θεραπεία των διαβητικών ελκών κάτω άκρων συνοψίζονται ως ακολούθως: βασικός χειρισμός πληγής και αγγειακός απεικονιστικός έλεγχος για διερεύνηση περιφερικής αρτηριοπάθειας<sup>21</sup> επιλεγμένη χρήση των βέλτιστων επιθεμάτων αναλόγου σταδίου και ανταπόκρισης του έλκους, αποτελεσματικός χειρισμός του υποστρώματος του τραύματος,<sup>51</sup> καθαρισμός των νεκρωτικών ιστών, επεμβάσεις επαναγγείωσης, έλεγχος των λοιμώξεων, χρήση αντιβακτηριδιακών παραγόντων<sup>52</sup> και αντιβιοτικών<sup>31</sup> έλεγχος του μεταβολισμού και διατροφικός έλεγχος<sup>25,53</sup> ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, εκπαίδευση των ασθενών στην φροντίδα των ποδιών τους, μηχανικός αποφορτισμός (mechanical offloading), μηχανική συμπίεση (mechanical compression) και ανύψωση του άκρου.<sup>54-56</sup> Επίσης επιχειρείται ανακούφιση των σημείων πίεσης σε περιοχές του ποδιού με υψηλή πίεση. Το προαναφερθέν επιτυγχάνεται με τη χρήση ορθωτικών και λοιπών μέσων αποκατάστασης καθώς και με τη χρήση θεραπευτικών υποδημάτων.<sup>25,39,57</sup> Σε κάποιες των περιπτώσεων καταλήγουν σε μεγάλης έκτασης ακρωτηριασμούς<sup>58,59</sup> ή μερικής εκτάσεως ακρωτηριασμούς.<sup>60</sup> Οι συνήθειες θεραπείες έχουν ως αποτέλεσμα την αποθεραπεία σε ποσοστό που κυμαίνεται κατά 25% των περιστατικών σε χρονικό ορίζοντα δώδεκα εβδομάδων και σε ποσοστό 30% σε είκοσι εβδομάδες.<sup>60</sup>

### **3.2.8. $TcPO_2$ Δείκτης διαδερμικής οξυμετρίας, ως προγνωστικός δείκτης απόκρισης σε θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο**

Η χρήση της μετρήσεως της διαδερμικής μερικής πίεσης του οξυγόνου  $TcPO_2$  αποτελεί ένα επιπρόσθετο εργαλείο για προκαταρκτική εκτίμηση του βαθμού απόκρισης σε θεραπεία με ΥΒΟ.<sup>35,61,62</sup> Δεδομένου του γεγονότος ότι το οξυγόνο αποτελεί θεμελιώδες συστατικό για την επούλωση των τραυμάτων<sup>63</sup> ο βαθμός επούλωσης είναι άμεσα συνδεδεμένος με τα επίπεδα ιστικής οξυγόνωσης<sup>48</sup> και ο βαθμός επούλωσης του τραύματος θα εξαρτηθεί από την συγκέντρωση του οξυγόνου στην περιτραυματική περιοχή. Η παρουσία ισχαιμίας στο τραύμα

αποτελεί την πλέον κοινή αιτία για αποτυχημένη επούλωση, μιας και η υποξία επιδεινώνει την βακτηριοκτόνο δράση των λευκοκυττάρων (oxidative burst) και συνεπώς επιπλέκει την επούλωση του τραύματος.<sup>31,63</sup> Συνεπώς το YBO απευθύνεται μόνο σε υποξικά τραύματα<sup>48</sup> και η αντικειμενική επιλογή των ασθενών επιβάλλεται να βασίζεται σε αυτό το κριτήριο.<sup>31</sup> Επιπρόσθετα, ως εργαλείο μέτρησης και εκτίμησης της ιστικής υποξίας και της ενδεχόμενης ανταπόκρισης σε YBO συνίσταται η χρήση του TcPO<sub>2</sub>. Συνήθως η μέτρηση αυτή κυμαίνεται κάτω από 30mmHg συνεπώς το YBO θα αυξήσει την ιστική οξυγόνωση μεγιστοποιώντας την ποσότητα του οξυγόνου που διαλύεται στο πλάσμα και κατά συνέπεια και σε υπό-αρδευόμενα τραύματα τα οποία δύνανται να λάβουν οξυγόνο μέσω του υπερ-οξυγονοποιημένου πλάσματος.<sup>65,66</sup> Σημεία κλινικής βελτίωσης αναμένεται να παρουσιαστούν μετά την παρέλευση δεκαπέντε έως είκοσι συνεδρίων YBO.<sup>67</sup>

Η δεδομένη μέτρηση περιλαμβάνει τη μη επεμβατική τοποθέτηση ηλεκτροδίου πάνω από το δέρμα του ασθενούς πλησίον του τραύματος. Το συγκεκριμένο ηλεκτρόδιο έχει την δυνατότητα να θερμαίνει την περιοχή προκαλώντας τοπική υπεραιμία και συνεισφέροντας καθ'αυτόν τον τρόπο στη διάχυση οξυγόνου στον αισθητήρα. Μετρήσεις κάτω από 40mmHg σχετίζονται με διαταραγμένους μηχανισμούς επούλωσης και μετρήσεις με ένδειξη άνω από 40mmHg είναι δεδομένο ότι θα τύχουν πολύ περιορισμένης συνεισφοράς στην επούλωση τους από την χρήση του YBO μιας και προφανώς δεν πρόκειται για έλκος υποξικής αιτιολογίας.<sup>61,68-70</sup> Καθοριστικής σημασίας είναι η παρακολούθηση των τάσεων στις μετρήσεις του TcPO<sub>2</sub> μιας και από τις μετρήσεις δύναται να εκτιμηθούν τα διαφαινόμενα αποτελέσματα και να παρακολουθείται η απάντηση στην θεραπεία κατά την διάρκεια της εξέλιξης της θεραπείας με YBO.<sup>71</sup> Τα πιο πάνω ευρήματα επιβεβαιώνονται και μέσα από την διπλά τυφλά τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή από Londahl και συνεργάτες.<sup>72</sup> Μέσα από τα ευρήματά τους επιβεβαιώνουν τα προαναφερόμενα και ταυτόχρονα καταρρίπτουν οριστικά την υπόθεση ότι η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, η μέτρηση πίεσης από το δάκτυλο και η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης βραχίονα - αστραγάλου να αποτελεί δείκτη πρόβλεψης αναφορικά με την έκβαση από την YBO θεραπεία.<sup>72</sup> Συνεπώς ο μόνος προγνωστικός παράγοντας της έκβασης από την YBO θεραπεία είναι η μέτρηση του TcPO<sub>2</sub>. Η δράση του οξυγόνου δύναται να εκδηλωθεί όταν οι μετρήσεις του TcPO<sub>2</sub> λαμβάνονται στις 2,5 ATA υπό συνθήκες YBO. Τιμές άνω από 200mmHg αποτελούν προγνωστικό δείκτη βελτιωμένης επούλωσης του έλκους με την συνεπικουρική δράση του YBO.<sup>68,73</sup> Η σημειακή εμφάνιση της ισχαιμίας στην περιτραυματική περιοχή ενδέχεται να

προκαλέσει ανακρίβεια και αστάθεια στις μετρήσεις, συνεπώς η χρήση πολλαπλών αισθητήρων θα αποσαφηνίσει τα πραγματικά δεδομένα των μετρήσεων.<sup>74</sup>

### ***3.2.9. Χαρακτηριστικά των ασθενών που παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα απόκρισης από την θεραπεία με YBO***

Η παρουσία ιστικής υποξίας και η επιμόλυνση των ελκών θεωρούνται ως οι κύριοι αποτρεπτικοί παράγοντες αποθεραπείας των διαβητικών ελκών. Συνεπώς η δράση του YBO παρέχει τις απαραίτητες προϋποθέσεις για την αποθεραπεία των διαβητικών ελκών κάτω άκρων.<sup>75,76</sup> Δεδομένου του γεγονότος ότι τα σημαντικότερα οφέλη από το YBO αποκομίζονται από ασθενείς με άθικτη ή μερικώς επηρεασμένη αρτηριακή παροχή, σε αυτούς τους ασθενείς η ιστική θρεπτική ροή και η παροχή οξυγόνου επηρεάζονται μόνο από τοπικές βλάβες ή τραυματισμούς ή από τοπική επιμόλυνση του τραύματος.<sup>77</sup> Επαρκής επούλωση με YBO θεραπεία δύναται να επιτευχθεί και σε περιπτώσεις με επηρεασμένη περιφερική κυκλοφορία αν και αυτό δύναται να καταστεί εφικτό μέσω μιας συντονισμένης προσπάθειας τόσο από παθολογικής αλλά και χειρουργικής πλευράς. Με βάση τα πιο πάνω δεδομένα η συνδρομή από αγγειολογικής πλευράς για παρεμβάσεις επαναγγείωσης ή διάνοιξης, ενδείκνυται να παρέχεται πριν από την θεραπείας με YBO, μιας και η διασφάλιση επαρκούς αιματικής ροής στο τραύμα αποτελεί προϋπόθεση για εφαρμογή της θεραπείας με YBO.<sup>77</sup> Συνεπώς μέσω του βέλτιστου χρονικού συντονισμού των θεραπευτικών παρεμβάσεων διασφαλίζονται οι μέγιστες πιθανότητες επιτυχίας τις όποιες διεπιστημονικής προσπάθειας. Παράλληλα οι περί της περιοχής του τραύματος μετρήσεις  $TcpO^2$  τόσο σε νορμοβαρικές αλλά και υπερβαρικές συνθήκες αποτελούν αξιόπιστο δείκτη επιθυμητής έκβασης από την YBO θεραπεία.<sup>78</sup> Σύμφωνα με τον Barnes προ της παραπομπής του ασθενή για YBO θεραπεία, θα πρέπει να έχουν αποτύχει οι ενδεδειγμένες συμβατικές θεραπείες.<sup>77</sup>

### ***3.2.10. Χαρακτηριστικά ασθενών στους οποίους η θεραπεία με YBO δεν αναμένεται να είναι αποτελεσματική***

Η θεραπεία με YBO αναμένεται να μην είναι αποτελεσματική σε ασθενείς που παρουσιάζουν τις μη επιθυμητές τιμές  $TcpO^2$ .<sup>70,79-81</sup> Παρομοίως κατά τον Oubre συμπεριλαμβάνονται ηλικιωμένοι ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος με νεφρική ανεπάρκεια και



με Wagner σκορ άνω από τρία.<sup>70, 81,82</sup> Ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ιστικού οξυγόνου, και ασθενείς που παρουσιάζουν επηρεασμένη παραγωγή αυξητικών παραγόντων, και με χαμηλά επίπεδα χημειοτακτικής ανταπόκρισης αναμένεται να μην ανταποκριθούν θετικά στην εν λόγω θεραπεία.<sup>83</sup>

### ***3.2.11. Αναγνωσιμότητα και θεραπευτικές συστάσεις, αναφορικά με θεραπεία YBO από διεθνείς οργανισμούς***

Κατά τους Παπανά και συν. μεγάλος αριθμός επιστημονικών συνδέσμων και κυβερνητικών οργανισμών προοδευτικά εκτιμούν την συνεπικουρική δράση και αποτελεσματικότητα της θεραπείας με YBO και την ενσωματώνουν στις κατευθυντήριες οδηγίες για την αποθεραπεία των διαβητικών ελκών κάτω άκρου.<sup>84</sup> Τόσο το Ευρωπαϊκό φόρουμ αναφορικά με την υπερβαρική ιατρική και διαχείριση των διαβητικών ελκών όσο και το Βρετανικό συμβούλιο υπερβαρικής ιατρικής συστήνουν τη θεραπεία με YBO υπό την προϋπόθεση ότι οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στις συνήθειες θεραπείες.<sup>82</sup> Ο Καναδικός διαβητολογικός σύνδεσμος υιοθετεί τις ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες.<sup>85</sup> Το 1999 ο Κυανός σταυρός και Κυανή ασπίδα για την αξιολόγηση ιατρικών τεχνολογιών (blue cross Blue shield technology Assessment)<sup>86</sup> και το 2000 η Αυστραλιανή συμβουλευτική υπηρεσία υγείας (MSAC)<sup>87</sup> και το 1999 το φόρουμ για την ανάπτυξη των στρατηγικών θεραπείας των διαβητικών ελκών κάτω άκρου του Αμερικανικού διαβητικού συνδέσμου κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με YBO ενδείκνυται προς θεραπεία σοβαρών ελκών ή τραυμάτων που απειλούν τόσο την ζωή ή το επηρεασμένο μέλος του ασθενή, δεδομένου ότι δεν ανταποκρίθηκαν οι εν λόγω ασθενείς σε άλλες θεραπείες και συγκεκριμένα στην παρουσία ισχαιμίας η οποία δεν κατέστη εφικτό να αποκατασταθεί με τις κλασσικές αγγειακές παρεμβάσεις.<sup>88</sup>

Η βιβλιοθήκη Cochrane, μέσα από βιβλιογραφική ανασκόπηση, που είχε σκοπό την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χρήσης του YBO στη θεραπεία χρόνιων τραυμάτων και ελκών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το YBO συνεπικουρικά με τις συνήθειες θεραπείες σε ασθενείς με διαβητικά έλκη κάτω άκρων, συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση των διαβητικών ελκών κάτω άκρου. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία με YBO κατά την περίοδο παρακολούθησης και επανεξέτασης των έξι εβδομάδων, παρουσίασε ευεργετικά αποτελέσματα στην epύλωση των διαβητικών ελκών κάτω άκρων. Παρόλα αυτά, δεν τεκμηριώθηκε ότι το όφελος εξακολουθεί να υφίσταται σε μεγαλύτερες περιόδους παρακολούθησης (έξι μηνών και ενός έτους), μιας και σε αρκετές περιπτώσεις χρόνιων ελκών παρουσιάστηκαν υποτροπές.<sup>89</sup>

### **3.2.12. Μελέτες παρατήρησης και σύγκρισης / Συνέργεια YBO και συνηθών θεραπειών**

Η κλινική δράση και συνέργεια του YBO σε συνδυασμό με τις συνήθειες θεραπευτικές προσεγγίσεις τεκμηριώνεται βιβλιογραφικά μέσα από πληθώρα ερευνών και κλινικών δοκιμών. Παράλληλα, παρουσιάζονται αξιοσημείωτα ποσοστά αποθεραπείας των διαβητικών ελκών κάτω άκρων, σε αντίθεση με τα μικρότερα ποσοστά αποθεραπείας από την χρήση των συνηθών θεραπειών από μόνων τους.<sup>79</sup>

Οι Kaya et al., μέσα από έρευνα σύγκρισης και παρατήρησης που διενέργησαν, με σκοπό να διερευνήσουν κατά πόσο η θεραπεία με YBO, με τη συνδυαστική χρήση των συνηθών θεραπειών συμβάλλει στη μείωση του ποσοστού των ακρωτηριασμών σε ασθενείς με διαβητικά έλκη κάτω άκρου σε δείγμα 184 ασθενών με διαβητικά έλκη κάτω άκρου που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με YBO, σε συνδυασμό με τις συνήθειες θεραπείες συμπεριλαμβανομένου και του αρχικού επιθετικού καθαρισμού του έλκους. Κατέληξαν, μετά από παρακολούθηση δώδεκα μηνών, στο συμπέρασμα ότι οι 115 από τους 184 ασθενείς αποθεραπευτήκαν πλήρως με πλήρη επιθηλιοποίηση του τραύματος, ενώ 38 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακρωτηριασμό.

Το 76,3% των ακρωτηριασμένων υπέστησαν ελάσσονα ακρωτηριασμό και ποσοστό 23,7% χρειάστηκαν μείζονα ακρωτηριασμό. Η κατανομή των ακρωτηριασμών όπως αναμενόταν ήταν ανάλογη του σκορ κλινικής βαρύτητας Wagner. Έτσι, τα δυο περιστατικά μείζονος κλίμακας ακρωτηριασμού είχαν Wagner σκορ 4 και τα επτά είχαν Wagner σκορ 5. Δεν υπήρξε κανένα περιστατικό ακρωτηριασμού στην ομάδα με Wagner σκορ 2 ή 3.<sup>75</sup>

Επιπλέον, οι ερευνητές σύγκριναν τα αποτελέσματά τους με παλαιότερες έρευνες παρατήρησης και σύγκρισης όπως των Lin et al. Kessler et al. και Abidia et al. Συγκεκριμένα κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με YBO με την συνδυαστική χρήση των συνηθών θεραπειών συμβάλουν στην ευεργετική μείωση των ακρωτηριασμών. Ταυτόχρονα όμως, επισήμαναν ότι η χρήση της θεραπείας με YBO σε καμιά περίπτωση δεν δύναται να υποκαταστήσει πλήρως τις συμβατικές θεραπείες, αλλά είναι αποδεκτή ως συνεπικουρική θεραπεία με την παράλληλη χρήση και των συμβατικών θεραπειών. Επίσης επισήμαναν ότι η ηλικία του ασθενούς σε συνδυασμό με την κλινική βαρύτητα του έλκους σε διαβάθμιση Wagner σχετίζεται θετικά με την εξέλιξη των ελκών σε ακρωτηριασμούς.<sup>75,76,90,91</sup>

Σε μια άλλη έρευνα παρατήρησης ο Ong σε δείγμα 45 ατόμων με διαβητικά έλκη κάτω άκρων, τα οποία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την παράλληλη χρήση YBO και συμβατικών

θεραπειών, 32 εκ των 45 ασθενών αποθεραπευτήκαν πλήρως με ποσοστό αποθεραπείας 71%. Πιο συγκεκριμένα, είχε επιτευχθεί 80% επιθηλιοποίηση έως πλήρης επιθηλιοποίηση και επούλωση του έλκους. Οι υπόλοιποι 13 εκ των 45 ασθενών (28%) δεν είχαν ανταπόκριση στην θεραπεία. Ως ενδείξεις μη ανταπόκρισης στη θεραπεία προσδιορίστηκαν η απουσία συμπτωμάτων υποχώρησης της φλεγμονής και η μη συρρίκνωση του έλκους με απουσία επισημοποίησης του τραύματος. Αξίζει να σημειωθεί ότι 34 εκ των 45 ασθενών (77%) που υποβλήθηκαν στην εν λόγω θεραπεία είχαν πρόγνωση από τους παραπέμποντες ειδικούς ιατρούς, για ακρωτηριασμό ή δυνητικά για ενδεχόμενο επιπρόσθετο ακρωτηριασμό.<sup>75</sup>

Οι Grimaldi et al. σε μια έρευνα παρατήρησης κατέληξαν σε παρόμοια αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα είχαν σκοπό να διερευνήσουν 7 περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την παράλληλη χρήση YBO και συμβατικών θεραπειών. Ανεξαρτήτως του μικρού δείγματος τα αποτελέσματα ήταν επιβεβαιωτικά των προαναφερθέντων ερευνών, δεδομένου του γεγονότος ότι και οι επτά ασθενείς είχαν αποθεραπευτεί και κανένα περιστατικό δεν έτυχε ακρωτηριασμού. Μια μικρή αλλά όχι σημαντική εξαίρεση αποτέλεσε η περίπτωση του ενός από τα επτά περιστατικά, το οποίο υποτροπίασε κατά την περίοδο παρακολούθησης ενός έτους, και το συγκεκριμένο περιστατικό αποκαταστάθηκε επιτυχώς σε διάστημα έξι εβδομάδων μέσω της δεδομένης θεραπευτικής προσέγγισης.<sup>92</sup>

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι αποδόθηκε σημαντική βαρύτητα στο στάδιο της θεραπείας όπως επίσης και στην μετέπειτα περίοδο παρακολούθησης, τόσο στον γλυκαιμικό έλεγχο όσο και στην πρόληψη των επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα. Για το σκοπό αυτό όρισαν τις πιο πάνω παρεμβάσεις ως το κλειδί για την κλινική αντιμετώπιση των παθολογικών ελκών.

Σε μια αναδρομική περιγραφική έρευνα ο Lyon σε δείγμα 89 ασθενών με διαβητικά έλκη κάτω άκρων με τη χρήση τεσσάρων διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων: 1) συνηθισμένη θεραπεία τραύματος 2) θεραπεία με αυξητικούς παράγοντες 3) συνήθεις θεραπείες με την παράλληλη θεραπεία με YBO 4) αυξητικοί παράγοντες με παράλληλη θεραπεία με YBO διαπίστωσαν ότι το 16% των ασθενών παρουσίασε αποθεραπεία και για τις τέσσερις θεραπευτικές προσεγγίσεις κατά την περίοδο παρακολούθησης των οκτώ εβδομάδων. Επίσης μέσα από ανάλυση συνδιακύμανσης δυο προς δυο παραγόντων κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με YBO σε συνδυασμό με τις συμβατικές θεραπείες παρουσίασαν ψηλότερο ποσοστό αποθεραπείας. Σε αντίθεση, οι ασθενείς οι οποίοι

υποβλήθηκαν μόνο στις συμβατικές θεραπείες ή μεμονωμένα με αυξητικούς παράγοντες παρουσίασαν μικρότερα ποσοστά αποθεραπείας.<sup>93</sup>

Σε μια άλλη εξίσου πρόσφατη έρευνα παρατήρησης οι Aydın et al. μελέτησαν κατά πόσο οι αυξητικοί παράγοντες (IGF-1) αυξάνουν τα επίπεδα τους κατά τη θεραπεία διαβητικών ελκών κάτω άκρων με την χρήση YBO και κατά πόσο υπάρχει όφελος από παράλληλη χρήση YBO και συμβατικών θεραπειών. Δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν 48 ασθενείς με διαβητικά έλκη κάτω άκρων, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη χρήση YBO και την παράλληλη θεραπεία με τις συμβατικές θεραπείες.<sup>94</sup>

Όλοι οι ασθενείς δέχτηκαν αρχικό επιθετικό καθαρισμό της πληγής και παρουσίαζαν έλκη με διαβάθμιση δυο και άνω στην κλίμακα Wagner. Αναλυτικότερα, δυο από τους ασθενείς είχαν Wagner σκορ 2, 30 ασθενείς είχαν Wagner σκορ 3, 14 ασθενείς είχαν Wagner σκορ 4 και δυο ασθενείς είχαν Wagner σκορ 5. Όλοι οι ασθενείς έτυχαν θεραπείας με YBO μαζί με τις συμβατικές θεραπείες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, 40 από τους 48 ασθενείς με έλκη κάτω άκρων παρουσίασαν πλήρη αποθεραπεία σε ποσοστό 83%, ενώ 8 από τους 48 ασθενείς δεν παρουσίασαν καθόλου βελτίωση και έτυχαν ακρωτηριασμού με ποσοστό 18,9%. Αναλυτικότερα, πλήρη αποθεραπεία είχαν οι 2 ασθενείς με Wagner σκορ δυο, 25 ασθενείς από τους 30 με Wagner σκορ τρία, 12 ασθενείς από τους 14 με Wagner σκορ τέσσερα και ένας από τους 2 ασθενής με Wagner σκορ πέντε, υπογραμμίζοντας το όφελος προς τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε YBO έναντι αυτών σε συμβατικές θεραπείες, με 70% έως 75% ποσοστό αποθεραπείας σε ασθενείς που χειρίζονται κατά τον ίδιο τρόπο. Επιπρόσθετα, με το πέρας της θεραπείας με YBO διαφάνηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων του αυξητικού παράγοντα IGF-1, γεγονός που είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικό δεδομένου του γεγονότος ότι ο συγκριμένος αυξητικός παράγοντας προάγει την αποθεραπεία των διαβητικών ελκών. Επιπλέον οι ερευνητές σημείωσαν συμπερασματικά ότι οι τιμές του αυξητικού παράγοντα IGF-1 ενδέχεται να αποτελέσουν θετικό προγνωστικό παράγοντα για την αποθεραπεία ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με YBO για διαβητικά έλκη κάτω άκρων.

Οι Thom et al. σε μια άλλη έρευνα, που είχε σκοπό να διερευνήσουν κατά πόσο η θεραπεία με YBO προάγει την αποθεραπεία των διαβητικών ελκών κάτω άκρων σε δείγμα 9 ασθενών οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με YBO ενδέχεται να έχει θετική επίδραση στην επούλωση των διαβητικών ελκών κάτω άκρων. Πιο συγκεκριμένα οι ερευνητές ανέφεραν ότι η θεραπεία ερεθίζει τα αγγείο - γενεσιουργά βλαστοκύτταρα από τον

μυελό των οστών και προάγει την μεταφορά τους σε δερματικά τραύματα (έλκη) σε διαβητικούς ασθενείς. Το μικρό όμως δείγμα των εννέα ασθενών και η μεγάλη ανομοιογένεια του δέγματος δεν προσφέρονταν για την όποια εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων αναφορικά με την πιθανότητα επούλωσης.<sup>28</sup>

### ***3.2.13. Διπλά τυφλά τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σύγκρισης της αποτελεσματικότητας της YBO με τον υπερβαρικό αέρα***

Οι Londahl et al. πραγματοποίησαν μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που διενήργησαν, με σκοπό να διερευνήσουν τη δράση του YBO, συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου που χρησιμοποιήθηκε υπερβαρικός αέρας στη θεραπεία διαβητικών ελκών κάτω άκρων (placebo). Δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν 94 άτομα (49 στην ομάδα με YBO και 45 στην ομάδα ελέγχου με χρήση υπερβαρικού αέρα. Η θεραπεία με YBO ήταν διάρκειας 85 λεπτών σε 2,5 ATA για πέντε μέρες την εβδομάδα, σε σύνολο οκτώ εβδομάδες μεταφραζόμενο σε 40 συνεδρίες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, επιβεβαιώθηκε η δραστηριότητα της θεραπείας με YBO σε διαβητικά έλκη κάτω άκρων. Τα αποτελέσματα έδειξαν πλήρη αποθεραπεία του έλκους στόχου σε 25 από τους 49 ασθενείς με ποσοστό 52% στην ομάδα με YBO έναντι 12 από 45 ασθενών που παρουσίασαν αποθεραπεία στην ομάδα ελέγχου με υπερβαρικό αέρα 29%. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με YBO αποτελεί αποδεκτή θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με χρόνια διαβητικά έλκη υπό την προϋπόθεση ότι η βασική μέτρηση του TcrO<sup>2</sup> στη ραχιαία επιφάνια του ποδιού είναι άνω από 25mmHg γεγονός που υποδηλώνει ασφαλή προγνωστική ένδειξη θετικής απόκρισης σε θεραπεία με YBO.<sup>95</sup>

Σε μια άλλη τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή από τους Abidia et al. που είχε σκοπό να διερευνήσει τη δράση του YBO στα διαβητικά έλκη κάτω άκρου σε δείγμα 16 ασθενών, με περίοδο παρακολούθησης δώδεκα μήνες διαπιστώθηκε πλήρης αποθεραπεία σε πέντε από τους 8 ασθενείς έναντι της ομάδας ελέγχου με υπερβαρικό αέρα που σημειώθηκε αποθεραπεία μόνο σε έναν από τους οκτώ ασθενείς.<sup>76</sup>

Ο Boulton πραγματοποίησε μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με σκοπό να συγκρίνει την έκβαση της αποθεραπείας ανάμεσα σε ασθενείς με διαβητικά έλκη κάτω άκρων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με YBO με ομάδα ελέγχου ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε υπερβαρικός αέρας σε δείγμα 88 ασθενών με διαβητικά έλκη κάτω άκρων και με χρονική

περίοδο παρουσίας του έλκους πέραν των τριών μηνών. Μετά από τυχαιοποίηση, 47 ασθενείς καταναμήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης με τη χρήση YBO και 41 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με χρήση Υπερβαρικού αέρα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, επιτεύχθηκε πλήρης αποθεραπεία σε 37 ασθενείς στην ομάδα του YBO σε ποσοστό 53% και σε χρονικό ορίζοντα παρακολούθησης ενός έτους. Στην ομάδα ελέγχου με υπερβαρικό αέρα παρουσιάστηκε αποθεραπεία σε δώδεκα ασθενείς σε ποσοστό 29%. Επιπλέον, στην υπό ανάλυση ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε πέραν των 35 συνεδριών με YBO παρουσιάστηκε ποσοστό επούλωσης 61% έναντι 29% στην ομάδα ελέγχου με υπερβαρικό αέρα. Ως εκ τούτου οι ερευνητές κατέληξαν στο επιπλέον συμπέρασμα ότι η συνεπικουρική δράση του YBO ενισχύει και επισπεύδει την επούλωση των διαβητικών ελκών κάτω άκρων.<sup>96</sup>

Ο Kessler et al. διενέργησαν τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με σκοπό να διερευνήσουν την δράση του YBO στα μη ισχαιμικά διαβητικά έλκη κάτω άκρων. Δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν 28 ασθενείς με κατανομή δείγματος 15 ασθενών στην ομάδα θεραπείας με YBO και 13 ασθενών στην ομάδα ελέγχου με υπερβαρικό αέρα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, παρουσιάστηκε αποθεραπεία σε δυο ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με YBO ενώ στην ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκε κανένα περιστατικό αποθεραπείας. Στην έρευνα τους έκαναν χρήση των μετρήσεων διαδερμικής οξυμετρίας  $TcPO_2$  επιβεβαιώνοντας τον προγνωστικό ρόλο της ως δείκτη έκβασης της θεραπείας με YBO σε διαβητικά έλκη. Επιπρόσθετα, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση της θεραπείας με YBO, συνεπικουρικά με τις συνήθεις θεραπείες και μέσω διεπιστημονικής προσέγγισης διπλασιάζει το ποσοστό αποθεραπείας των διαβητικών ελκών κάτω άκρων σε επιλεγμένους ασθενείς, έναντι των ασθενών που χειρίστηκαν με τις συνήθεις θεραπείες και υπερβαρικό αέρα στην ομάδα ελέγχου.<sup>91</sup>

Στην τυχαιοποιημένη προοπτική ελεγχόμενη μελέτη των Kaur et al. χρησιμοποιήθηκε ένα δείγμα 30 ασθενών με διαβητικά έλκη κάτω άκρων, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δυο ομάδες μέσω προγράμματος υπολογιστή. Στην πρώτη ομάδα οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε YBO σε συνδυασμό με τις συμβατικές θεραπείες, ενώ στην άλλη ομάδα χρησιμοποιήθηκαν μόνο συμβατικές θεραπείες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, στην ομάδα θεραπείας με YBO και τις συμβατικές θεραπείες παρατηρήθηκε μείωση 59% στο μέγεθος επιφάνειας του έλκους, έναντι 26% μείωση του μεγέθους επιφάνειας του έλκους που παρατηρήθηκε στην ομάδα των συμβατικών θεραπειών μονοθεραπευτικά. Πλήρης επιθηλιοποίηση παρουσιάστηκε σε δέκα από τους 15 ασθενείς στην ομάδα του YBO και των συμβατικών θεραπειών έναντι πέντε από 15

ασθενείς της ομάδας που χειρίστηκαν με συμβατικές θεραπείες μεμονωμένα. Στην ομάδα του YBO διενεργήθηκε ένας ακρωτηριασμός έναντι πέντε στην ομάδα των συμβατικών θεραπειών μεμονωμένα. Παράλληλα παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση της τιμής TcrO<sup>2</sup> και ομάδας δεικτών που υποδηλώνουν επούλωση του έλκους όπως μείωση του μεγέθους επιφάνειας του έλκους, βελτίωση του Wagner σκορ, και αρνητική συσχέτιση της τιμής του TcrO<sup>2</sup> και του αριθμού των περιστατικών που έτυχαν ακρωτηριασμών. Συνεπώς διαπιστώθηκε ο καθοριστικός ρόλος της χρήσης του YBO ως συνεπικουρική θεραπεία προς χειρισμό επιπλεγμένων διαβητικών ελκών με την παράλληλη χρήση των συμβατικών θεραπειών. Επιπρόσθετα διαφάνηκε ο προγνωστικός ρόλος των περιτραυματικών τιμών του TcrO<sup>2</sup> ως δείκτης απόκρισης στην θεραπεία με YBO.<sup>71</sup> Κατά παρόμοιο τρόπο οι Londahl et al. επισήμαναν το υψηλό κόστος και τη μεγάλη χρονική διάρκεια που απαιτείται για θεραπεία με YBO. Συνεπώς, καταδεικνύεται η αδήριτη ανάγκη για στόχευση και τήρηση κριτηρίων επιλογής των ασθενών που θα λάβουν θεραπεία με YBO.<sup>95</sup>

Οι Duzgun et al. σε μια μη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή είχαν σκοπό να συγκρίνουν τη δράση του YBO σε συνδυασμό με τις συνήθειες θεραπείες έναντι των συνήθων θεραπειών μονοθεραπευτικά. Δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν 100 περιστατικά με κατανομή 50 περιστατικά στην ομάδα που χειρίστηκε με YBO και τις συμβατικές θεραπείες και 50 περιστατικά στην ομάδα ελέγχου που χειρίστηκαν με τις συνήθειες θεραπείες μόνο. Η θεραπεία είχε διάρκεια τουλάχιστο τέσσερις εβδομάδες και περίοδο παρακολούθησης έως και 92 εβδομάδες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, πρωτογενή αποθεραπεία επετεύχθη σε ποσοστό 33% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με YBO σε συνδυασμό με τις συνήθειες θεραπείες συγκρινόμενο με 0% αποθεραπείας των ασθενών που έλαβαν μόνο τις συνήθειες θεραπευτικές παρεμβάσεις.<sup>23</sup>

### ***3.2.14. Σύγκριση του ποσοστού των ασθενών που απέφυγαν ακρωτηριασμούς με την χρήση του YBO έναντι του ανάλογου ποσοστού που υποβλήθηκαν μόνο σε συμβατικές θεραπείες***

Ο ακρωτηριασμός θεωρείται ως η πλέον καταστροφική επιπλοκή των διαβητικών ελκών κάτω άκρου. Σύμφωνα με τους Krishan et al. πληθώρα μελετών, και κλινικών δοκιμών καταδεικνύουν ότι το ποσοστό των μειζόνων ακρωτηριασμών σε διαβητικά πόδια παρουσιάζει μείωση από περίπου 550 περιστατικά ανά 100.000 διαβητικών ασθενών σε 160-360 περιστατικά. Σε αντίθεση, το ποσοστό των ελασσόνων ακρωτηριασμών σε δάκτυλα ή στην ασπίδα του ποδιού παραμένει αμετάβλητο.<sup>97</sup>

Η πρώτη ευρέως αναφερόμενη μη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που είχε σκοπό την διερεύνηση της επίπτωσης των ακρωτηριασμών σε διαβητικά έλκη κάτω άκρων με ή χωρίς την χρήση θεραπείας με ΥΒΟ πραγματοποιήθηκε από τους Baroni et al. σε δείγμα 28 ασθενών με διαβητικά έλκη κάτω άκρων, εκ των οποίων οι δεκαοκτώ υποβλήθηκαν σε ΥΒΟ και οι δέκα ασθενείς συμπεριλήφθησαν στην ομάδα ελέγχου που δέχθηκαν αποκλειστικά συμβατικές θεραπείες.<sup>98</sup> Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το 89% των ασθενών οι οποίοι παρουσίαζαν νεκρωτικές αλλαγές και χειρίστηκαν με ΥΒΟ είχαν πλήρη αποθεραπεία, έναντι 60% αποθεραπείας των ασθενών που χειρίστηκαν αποκλειστικά με συμβατικές θεραπείες.

Μεταγενέστερα στην διπλά τυφλά τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Londahl et al. στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν ΥΒΟ παρουσιάστηκαν τρία περιστατικά με μείζονες ακρωτηριασμούς έναντι τεσσάρων περιστατικών ελασσόνων ακρωτηριασμών, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου με αέρα που υπήρξε ένα περιστατικό με μείζονα ακρωτηριασμό και τέσσερις ελάσσονες ακρωτηριασμοί.<sup>95</sup>

Οι Duzgun et al. σε μια μη τυφλά τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή είχαν σκοπό να συγκρίνουν τη δράση του ΥΒΟ συνδυαστικά με τις συνήθεις συμβατικές θεραπείες σε 100 ασθενείς (50 ανά ομάδα ελέγχου και παρέμβασης) έναντι των συμβατικών θεραπειών μονοθεραπευτικά, σε σχέση με τους ακρωτηριασμούς που προέκυψαν σε ασθενείς με διαβητικό έλκος κάτω άκρου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τέσσερις ασθενείς (8%) στην ομάδα παρέμβασης με ΥΒΟ υποβλήθηκαν σε μείζονες ακρωτηριασμούς ενώ κανείς ασθενής από αυτή την ομάδα δεν υποβλήθηκε σε ελάσσονα ακρωτηριασμό. Αντίθετα στην ομάδα των ασθενών ελέγχου με τις συμβατικές θεραπείες μονοθεραπευτικά εικοσιτέσσερις ασθενείς (48%) υποβλήθηκαν σε μείζονες ακρωτηριασμούς και δεκαεπτά ασθενείς (34%) σε ελάσσονες ακρωτηριασμούς. Αναδεικνύεται η θεραπευτική επίδραση της χρήσης του ΥΒΟ συνδυαστικά με τις συμβατικές θεραπείες, στη μείωση του ποσοστού ακρωτηριασμών στα διαβητικά έλκη κάτω άκρων έναντι της θεραπείας με τις συμβατικές θεραπείες μονοθεραπευτικά.<sup>23</sup>

Οι Abidia et al. σε μια άλλη έρευνα σύγκριναν τη δράση του ΥΒΟ συνδυαστικά με τις συνήθεις συμβατικές θεραπείες, σε αντιπαραβολή με την ομάδα ελέγχου όπου χρησιμοποιήθηκε υπερβαρικός αέρας σε ασθενείς με διαβητικό έλκος κάτω άκρων. Το δείγμα αποτέλεσαν δεκαέξι ασθενείς (οκτώ ασθενείς ανά ομάδα). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, μετά από μια περίοδο επανελέγχου δώδεκα μηνών, επήλθε πλήρης αποθεραπεία σε πέντε από τους οκτώ ασθενείς στην



ομάδα του YBO και των συμβατικών θεραπειών, έναντι της ομάδας ελέγχου με υπερβαρικό αέρα που σημειώθηκε αποθεραπεία μόνο σε έναν από τους οκτώ ασθενείς.<sup>76</sup>

Αντίθετα, η έρευνα κοόρτης των Margolis et al. κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που έτυχαν θεραπείας με YBO παρουσιάζουν 1,5 έως και 3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να χρειαστούν ακρωτηριασμούς και ότι παρουσιάζουν 1,2 έως και τρεις φορές λιγότερες πιθανότητες να επουλωθούν τα έλκη τους με τη χρήση του YBO. Αλλά ανεξάρτητα από την διάσταση των αποτελεσμάτων τους με τους προαναφερθέντες ερευνητές, αναγνωρίζουν τις ευεργετικές δράσεις του YBO στην αντιμικροβιακή δράση του YBO στο έλκος και στην προστασία από την επιμόλυνση των μαλακών ιστών και στη συμβολή του στην αγγειογένεση. Συνεπώς, θεωρούν ότι το YBO αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία των διαβητικών ελκών κάτω άκρων αλλά δε θεωρούν ότι αποτελεί και την απάντηση στο πρόβλημα ως μονοθεραπεία.<sup>99</sup>

Επιπρόσθετα το Καναδικό Συμβούλιο για την αξιολόγηση φαρμάκων και τεχνολογιών στον υγειονομικό τομέα πραγματοποίησε βιβλιογραφική ανασκόπηση για να διερευνήσει την κλινική χρήση του YBO στη θεραπεία των διαβητικών ελκών κάτω άκρου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η χρήση της YBO είναι αποτελεσματικότερη έναντι των συνήθων θεραπειών μεμονωμένα. Ταυτόχρονα κατέληξαν ότι η χρήση της YBO μειώνει την εμφάνιση ακρωτηριασμών κάτω άκρου από το 32% στο 11% σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με YBO. Επιπρόσθετα, ελαττώνει την πιθανότητα να υπάρξουν αθεράπευτα έλκη (σε κατάσταση χρονιότητας) κατά το αποδεκτό ποσοστό των 12 QALYs (ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής) συγκρινόμενο με τις συνήθεις θεραπείες μεμονωμένα.<sup>100</sup>

### **3.3. Σχέση κόστους αποτελεσματικότητας του YBO (cost effectiveness)**

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια από τις συχνότερες και «ύπουλες» παθήσεις και επηρεάζει πέραν των 371 εκατομμυρίων συνανθρώπων μας παγκοσμίως. Επιπλέον ο αριθμός των ασθενών αυτών, αναμένεται να αυξηθεί σε 552 εκατομμύρια μέχρι το 2030.<sup>101</sup> Η συγκεκριμένη πάθηση οδηγεί στην εμφάνιση σημαντικών επιπλοκών που απειλούν τη ζωή των ασθενών. Από το σύνολο των επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη η πιο κοινή και επιβλαβής με τεράστιο οικονομικό αντίκτυπο, είναι η δημιουργία ελκών στα κάτω άκρα.<sup>102</sup> Τα διαβητικά έλκη κάτω άκρων εμφανίζονται στο 15-25% του συνόλου των διαβητικών ασθενών ενώ το 15 - 25% εξ' αυτών αναμένεται να υποβληθεί σε κάποιας έκτασης ακρωτηριασμό.<sup>42,103</sup> Επιδημιολογικά, το συγκεκριμένο ποσοστό είναι 25 έως και 30 φορές υψηλότερο σε σχέση με αυτό του γενικού

πληθυσμού.<sup>43</sup> Τα έλκη διαβητικών ποδιών αποτελούν το 6% του συνόλου των νοσοκομειακών εισαγωγών με τη συγκεκριμένη διάγνωση εξόδου.<sup>104</sup>

Συνεπώς, η αποδοτικότητα της κάθε θεραπείας για τη συγκεκριμένη επιπλοκή του διαβήτη αποτελεί σημαντικό κριτήριο επιλογής, δεδομένου του γεγονότος ότι απευθύνεται σε τεράστιο όγκο ασθενών, και το οικονομικό κόστος των επιλογών αυτών ενδεχόμενα να αποτελέσει μεγάλο βαρίδι στο κάθε σύστημα υγείας ανεξαρτήτου οικονομικής δυνατότητας. Τα έλκη διαβητικών ποδιών επηρεάζουν τόσο την ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά ταυτόχρονα έχουν μεγάλο οικονομικό αντίκτυπο στα συστήματα υγείας.<sup>105</sup>

Ο Hailey et al. καθώς επίσης και οι Chow et al. στις οικονομικές αναλύσεις που προέβησαν είχαν κοινό σκοπό να αντιπαραβάλουν το κόστος των συμβατικών θεραπειών έναντι του κόστους των συμβατικών θεραπειών σε συνάθροιση με την χρήση του YBO σε ασθενείς με διαβητικά έλκη κάτω άκρων. Οι εν λόγω ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συνεπικουρική χρήση της YBO σε συνέργεια με τις συνήθεις θεραπείες αποτελεί σαφώς αποδοτικότερη επιλογή έναντι των συμβατικών θεραπειών μεμονωμένα.<sup>106,107</sup>

Ο Chuck οι Grimaldi et al. και ο Duzgun μέσα από τις έρευνές τους ενισχύουν την πιο πάνω θέση επισημαίνοντας εμφαντικά ότι η YBO επισπεύδει την αποθεραπεία, συνεπώς και τον χρόνο νοσηλείας, μειώνει την ανάγκη για χειρουργικές και ιατρικές παρεμβάσεις, καθώς και για χειρουργικούς καθαρισμούς που απαιτούν χειρουργικές αίθουσες και κοστοβόρο χρόνο χειρουργείου. Επιπρόσθετα, σημειώνουν ότι ο μεγάλος όγκος ασθενών με διαβητικά έλκη κάτω άκρων και ο τεράστιος χρόνος που απαιτείται προς αποθεραπεία τους, αποτελούν επιπρόσθετους παράγοντες που επιβάλλεται να συνυπολογιστούν υπέρ της θεραπείας με YBO.<sup>92,23,107</sup>

Επιπλέον, είναι προφανές ότι η δημιουργία υποδομών αναμένεται να έχει ευρύτερη ανταπόκριση σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με μικρότερο κόστος και μεγαλύτερο όφελος για το σύστημα υγείας.<sup>92</sup> Τα πιο πάνω αποτελέσματα βρίσκονται σε συμφωνία με τις διαπιστώσεις των Chow et al. που βασίστηκαν σε παλιότερα συμπεράσματα των Guo et al. που επισήμαναν την αποδοτικότητα του YBO ως μακροχρόνιας θεραπείας.<sup>106, 108</sup> Κατά τον ίδιο τρόπο μέσα από τη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Abidia et al. κατέληξαν σε παρόμοιες διαπιστώσεις προκρίνοντας την YBO θεραπεία ως συμφέρουσα, έναντι των συμβατικών θεραπειών μεμονωμένα.<sup>76</sup>

Για το ίδιο θέμα τόσο οι Grimaldi et al. όσο και ο Ong συμπεραίνουν ότι ενδεχόμενα η θεραπεία με τη χρήση YBO και των συνήθων συμβατικών θεραπειών αποτελεί αποδοτική

επιλογή, συγκρινόμενη με τα παράπλευρα και πολυδιάστατα οφέλη τα οποία ενδεχόμενα θα απορρέυσουν από τη μείωση του ποσοστού των ακρωτηριασμών, των επανειλημμένων χειρουργικών καθαρισμών, των επιπρόσθετων ημερών νοσηλείας, το επικείμενο κόστος αποκατάστασης και τον αντίκτυπο από την κοινωνική και ψυχολογική ανικανότητα του ατόμου και των φροντιστών του σε περιπτώσεις αναπηρίας λόγω ακρωτηριασμού.<sup>92,109</sup>

Συνάμα, τονίζουν και τα επιπρόσθετα οφέλη τα οποία προκύπτουν από την έγκαιρη αποθεραπεία των ελκών, από την πρόληψη των δευτερογενών επιπλοκών τους, από τη μείωση της χρονικά παρατεταμένης επούλωσης και την αποφυγή της παρατεταμένης ακινητοποίησης. Επιπλέον τόνισαν τα οφέλη τα οποία προκύπτουν από την αποτροπή ενδεχόμενων επιμολύνσεων και το γενικότερο κόστος των πιθανών δευτερογενών επιπλοκών. Αξιοσημείωτο και καθόλου ευκαταφρόνητο είναι τόσο το οικονομικό όσο και το ανθρώπινο ψυχοσωματικό κόστος με αντίκτυπο τόσο στον ασθενή όσο και στους οικείους του. Σε αντίθεση με τους ανωτέρω ερευνητές, οι Τιάκα και συν. αν υποστήριζαν ότι το YBO επιφέρει μείωση του ποσοστού των ακρωτηριασμών και αυξάνει την πιθανότητα αποθεραπείας των επιμολυσμένων διαβητικών ελκών κάτω άκρων, υποστηρίζουν ότι το YBO αποτελεί δαπανηρή θεραπευτική επιλογή και ταυτόχρονα είναι προσβάσιμη σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών σε πολύ λίγα και εξειδικευμένα κέντρα. Παράλληλα προσδίδουν έμφαση στο γεγονός ότι η θεραπεία με YBO χρήζει περαιτέρω διερεύνησης πριν από τη λήψη απόφασης για ευρεία χρήση σε ασθενείς με διαβητικά έλκη.<sup>83</sup>

Για το ίδιο θέμα, ο Berendt τονίζει εμφαντικά ότι η θεραπεία με YBO αυξάνει κατακόρυφα το κόστος για τη θεραπεία των διαβητικών ελκών κάτω άκρων. Συνεπώς αποτελεί τεράστιο φραγμό στην ευρεία χρήση της θεραπείας,<sup>110</sup> Θέση που ταυτίζεται με τις απόψεις των Broimann et al. που υποστηρίζουν ότι ο χαμηλός βαθμός συσχέτισης του θεραπευτικού αποτελέσματος σε σχέση με το υψηλό κόστος της θεραπείας δεν καθιστά τη χρήση του YBO ως θεραπεία επιλογής αλλά ως αυστηρά επιλεγμένη θεραπεία επί της αποτυχίας των συμβατικών θεραπειών.<sup>57</sup> Η πιο πάνω θέση βρίσκεται σε αντίθεση με τους Bhutani & Vishwanath οι οποίοι υποστήριζαν ότι η θεραπεία με YBO επισπεύδει την επούλωση των διαβητικών ελκών κάτω άκρων και αποτελεί οικονομικά συμφέρουσα θεραπευτική επιλογή.<sup>31</sup> Συνεπώς, η αποδοτικότητα πρέπει να συνυπολογίζεται στη λήψη απόφασης προς θεραπεία με YBO τόσο από τους ασθενείς όσο και από ιατρούς, μιας και το κόστος της θεραπείας με YBO διαφέρει από χώρα σε χώρα, και το κόστος σχετίζεται αποκλειστικά με το λειτουργικό και διαχειριστικό κόστος κάθε κέντρου

μεμονωμένα, καθώς και από των όγκο των ασθενών, μιας και η μεγαλύτερη πρόσβαση στην εν λόγω θεραπεία ενδέχεται να μειώσει δραστικά το κόστος λόγω εξοικονομήσεων κλίμακας.<sup>53,57</sup>

### ***3.3.1. Η επίδραση της θεραπείας με YBO στον έλεγχο των λοιμώξεων των διαβητικών ελκών κάτω άκρων.***

Η θεραπεία των λοιμώξεων έως το σημείο τερματισμού (end point) δεν μελετάται επαρκώς βιβλιογραφικά δεδομένου ότι μόνο μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή έχει πραγματοποιηθεί. Συγκεκριμένα, οι Doctor et al. συγκρίνοντας ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με YBO, με ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία με YBO κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με YBO είχαν λιγότερες λοιμώξεις και μικρότερο βακτηριακό αποικισμό.<sup>111</sup> Επίσης οι λοιμώξεις των κάτω άκρων δεν διερευνήθηκαν ως την αποθεραπεία (end point) στις περισσότερες έρευνες. Από τις έρευνες των Londahl, et al. διαφάνηκαν καλύτερα αποτελέσματα αναφορικά με τις λοιμώξεις όπως αποθεραπεία ελκών, μείωση του μεγέθους του έλκους και ακρωτηριασμοί.<sup>38,39,40</sup> Τα πιο πάνω ευρήματα επιβεβαιώνονται επίσης από την έρευνα των Gill & Bell οι οποίοι διαπιστώνουν μέσα από τα ευρήματα τους την βακτηριοκτόνο δράση του YBO και πιο συγκεκριμένα την τοξική του δράση έναντι των αναερόβιων μικροβίων.<sup>112</sup>

### ***3.3.2. Σύγκριση ποιότητας ζωής των ασθενών που υποβλήθηκαν σε YBO θεραπεία και αυτών που υποβλήθηκαν στις συνήθεις θεραπείες***

Η ποιότητα ζωής και η παραγωγικότητα των ασθενών με διαβητικά έλκη κάτω άκρων επηρεάζεται σημαντικά καθώς επιδρά στη φυσική και ψυχολογική λειτουργία του ατόμου, μιας και αποτελούν πηγή σοβαρής ανικανότητας και άγχους με σύνηθες επακόλουθο την κατάθλιψη και την απομόνωση.<sup>89,105,113</sup> Για τον πιο πάνω λόγο η παροχή ποιότητας τοπικών και συστημικών θεραπειών είναι επιβεβλημένη.<sup>57</sup> Οι έρευνες των Ragnarson et al. και Armstrong καταδεικνύουν ότι η αποθεραπεία από τα έλκη διαβητικών ποδιών βελτιώνει τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα της ζωής (HRQoL).<sup>114,115</sup> Συνεπώς οι ενδεικνυόμενες και αποτελεσματικές θεραπείες παρατείνουν τη ζωή και την ποιότητα της.<sup>25</sup> Από την έρευνα του Lin et al. διαπιστώθηκε ότι η γενική ποιότητα της ζωής των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με YBO παρουσίασε βελτίωση.<sup>116</sup>

Παρομοίως και η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Abidia et al. ανέδειξε σημαντική βελτίωση της ζωής των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με YBO σύμφωνα με την κλίμακα SF-36 η οποία αξιολογεί συνοπτικά το άγχος και την κατάθλιψη των ασθενών στο νοσοκομείο (short form survey and Hospital Anxiety and depression scale).<sup>76</sup> Συγκεκριμένα καταγράφηκε, βελτίωση των αποτελεσμάτων τόσο στην γενική υγεία, όσο και στην ενεργητικότητα και στο σκορ της κατάθλιψης και αγωνίας, άγχους.

Παρομοίως και οι Londahl et al. κατέληξαν σε παρόμοια αποτελέσματα στην κλίμακα (SF-36) ακόμα και ένα χρόνο μετά τη θεραπεία με YBO.<sup>76,95,117</sup> Αντίστοιχα οι Hjelm et al. μέσα από συνεντεύξεις ασθενών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μεγάλη διάρκεια της θεραπείας με YBO συμβάλλει θετικά στην ανάπτυξη κοινωνικών σχέσεων μεταξύ των ασθενών.<sup>118</sup> Μέσα από την έρευνά τους οι Katarina et al. κατέληξαν σε παρόμοια αποτελέσματα.<sup>119</sup> Συγκεκριμένα, η θεραπεία YBO σε διαβητικούς ασθενείς με έλκη κάτω άκρων ικανοποιεί τους ασθενείς τόσο σε επίπεδο αποθεραπείας, όσο και σε επίπεδο επικοινωνίας με τους άλλους συμμετέχοντες, ανεξάρτητα των φόβων για ενδεχόμενους ακρωτηριασμούς, την απώλεια χρόνου για θεραπεία με YBO εις βάρος των καθημερινών και κοινωνικών τους δραστηριοτήτων.

Οι Bishop & Mudge τονίζουν επίσης ότι η ποιότητα ζωής του ασθενή διαδραματίζει ουσιώδη ρόλο στην επούλωση των ελκών και συνεπώς η κακή ποιότητα ζωής δεν επιδρά απλά στη συμμόρφωση στη θεραπεία, αλλά το στρες και η έλλειψη κοινωνικής συμπαράστασης δύναται να έχει αρνητική επίδραση στην επούλωση των ελκών.<sup>120, 122-124</sup>

#### **3.3.4. Παράγοντες που σχετίζονται με την χρήση του YBO**

Παράγοντες όπως το κάπνισμα το ψυχολογικό στρες και ο διαβήτης προκαλούν αγγειοσύσπαση και βλάβες στη μικροκυκλοφορία με αποτέλεσμα φτωγή και καθυστερημένη επούλωση των τραυμάτων και δη των διαβητικών ελκών κάτω άκρων.<sup>124</sup> Συγκεκριμένα, το κάπνισμα απελευθερώνει ουσίες όπως η νικοτίνη, το μονοξειδίο του άνθρακα και υπεροξειδίο του κυανίου, οι οποίες περιορίζουν σημαντικά την παροχή οξυγόνου και περιορίζουν την ανοσολογική απάντηση στο τραύμα.<sup>125</sup> Βιβλιογραφικά διαφάνηκε, ότι το κάπνισμα επηρεάζει την επιμόλυνση των τραυμάτων. Συνεπώς, οι καπνιστές ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιμόλυνσης στα τραύματά τους, σε αντίθεση με τους μη καπνιστές.<sup>126</sup> Η νικοτίνη θεωρείται ως η βασική αιτία αγγειοσύσπασης μιας και ενεργοποιεί την απελευθέρωση κατεχολαμινών.<sup>127</sup> Ταυτόχρονα το κάπνισμα προκαλεί αρτηριακή αγγειοσύσπαση, ισχαιμία,

μειωμένη ινοβλαστική δραστηριότητα και αυξάνει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων τα οποία αυξάνουν την δημιουργία θρόμβων. Όλες αυτές οι μεταβολές, περιορίζουν την αιματική άρδευση στην περιοχή του τραύματος.<sup>128,129</sup> Η σχέση καπνίσματος και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με YBO επιβάλλεται να διερευνηθεί διεξοδικά με σκοπό τον περιορισμό των συγχυτικών παραγόντων. Το κάπνισμα αποτελεί σημαντική παράμετρο που ενδέχεται να επηρεάζει το επιτυχές αποτέλεσμα της θεραπείας και συγκεκριμένα την ενδεχόμενη αποτροπή ακρωτηριασμών σύμφωνα με τους Duzgun et al. .<sup>23,130</sup>

### **3.3.5. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τη θεραπεία με YBO**

Η θεραπεία με YBO αποτελεί μια πολύ ασφαλή θεραπεία η οποία εφαρμόζεται για δεκαετίες ανά το παγκόσμιο.<sup>23,61,131</sup> Σύμφωνα με τους Sahni et al., η θεραπεία με YBO, δύναται να αποτελέσει μια εξαιρετικά ασφαλή θεραπεία υπό την προϋπόθεση ότι χορηγείται με βάση τυποποιημένα θεραπευτικά πρωτόκολλα.<sup>132</sup> Οι Hunter et al. για το ίδιο θέμα, τονίζουν ότι αν και η θεραπεία με YBO αποτελεί μια πολύ αξιόπιστη θεραπεία, εντούτοις ο χρόνος θεραπείας δεν πρέπει να ξεπερνά τις δυο ώρες και η πίεση να μην ξεπερνά τις τρεις ατμόσφαιρες.<sup>78</sup> Παρόλα αυτά υπάρχουν επιπλοκές που σχετίζονται με την εν λόγω θεραπεία, οι οποίες συνήθως είναι ήπιες και αναστρέψιμες. Σύμφωνα με τους Liu et al. οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με YBO δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία με YBO.<sup>53</sup>

Μια από τις πιο κοινές ανεπιθύμητες αντιδράσεις της θεραπείας με YBO, είναι η εμφάνιση συμπτωμάτων κλειστοφοβίας και δη σε μονοθέσιους θαλάμους λόγω περιορισμένου χώρου του θαλάμου.<sup>112,133</sup> Περαιτέρω, η παρουσία υπογλυκαιμίας αποτελεί μια σοβαρή δυνητική αλλά και ταυτόχρονα προβλέψιμη ανεπιθύμητη αντίδραση της θεραπείας με YBO. Συγκεκριμένα, το YBO αποτελεί συστηματική θεραπεία παρουσία αυξημένου οξυγόνου που καλούνται να λαμβάνουν και να μεταβολίζουν οι ασθενείς. Συνεπώς, για να προσλάβει ο οργανισμός και δη ο εγκέφαλος τα υπέρ-αυξημένα επίπεδα οξυγόνου, γίνονται αυξημένες καύσεις σε κυτταρικό επίπεδο με αυξημένη χρήση γλυκόζης από τον οργανισμό. Κατά συνέπεια, δύναται να εμφανιστεί υπογλυκαιμία υπό προϋποθέσεις, όπως η μη ικανοποιητική λήψη τροφής ή μεγαλύτερη από την ενδεικνυόμενη δόση πρωινής ινσουλίνης σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς.

Επιπλέον, η θεραπεία με YBO μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα κατά περίπου 50 mg/dL κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας. Για το λόγο αυτό ελέγχεται πάντοτε προληπτικά το επίπεδο γλυκόζης αίματος των διαβητικών ασθενών προ κάθε συνεδρίας, με τη χρήση αυτόματης φορητής συσκευής μέτρησης γλυκόζης, μέσω μιας σταγόνας αίματος από το δάκτυλο του ασθενούς.<sup>62,95,134</sup>

Η τοξικότητα από το οξυγόνο αποτελεί την πλέον σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση από τη θεραπεία με YBO. Δεν είναι απειλητική για τη ζωή του ασθενή και είναι καλά ανεκτή συνήθως. Το ενδεχόμενο τοξικότητας από οξυγόνο δύναται να περιοριστεί στον ελάχιστο βαθμό με διαλείμματα αέρα κατά τη φάση της θεραπείας με οξυγόνο. Συνεπώς, οι ασθενείς μετά την παρέλευση 45 λεπτών θεραπείας με οξυγόνο υπό πίεση, υπόκεινται σε πεντάλεπτα διαλείμματα με αέρα, συνεπώς αφαιρούν την μάσκα τους και αναπνέουν υπερβαρικό αέρα.<sup>135</sup>

Επιπρόσθετα, η τοξικότητα από οξυγόνο δύναται να εκδηλωθεί στην νευροτοξική έκφραση της με επιληπτικούς σπασμούς.<sup>34</sup> Επιδημιολογικά, η εμφάνιση των επιληπτικών σπασμών έχει υπολογιστεί ότι εκδηλώνεται με ένα συμβάν ανά 10,000 θεραπείες, το οποίο δεν προκαλεί μόνιμες βλάβες και τα συμπτώματα υποχωρούν με τη διακοπή της παροχής οξυγόνου. Το κυριότερο μέλημα του συνοδού του ασθενή στο θάλαμο και οι οδηγίες που δίνονται στους υπόλοιπους ασθενείς εντός του θαλάμου είναι να προστατεύσουν τον πάσχοντα από επικείμενο τραυματισμό ο οποίος δύναται να προκληθεί από πτώση στο πάτωμα του θαλάμου ή από τυχόν αντικείμενα τα οποία βρίσκονται εντός του θαλάμου.<sup>40,136</sup>

Συνάμα, από το πρωτόκολλο θεραπείας με YBO ενδέχεται να παρουσιαστούν περιστατικά προοδευτικής μυωπίας ή επιδείνωσής της. Η μυωπία που προκαλείται ως ανεπιθύμητη ενέργεια λόγω θεραπείας με YBO είναι πλήρως αναστρέψιμη και αποτελεί επακόλουθο της βλάβης των ρετινοειδών νεύρων (retinal nerves). Η επίπτωση της εμφάνισής της ανέρχεται στο ένα περιστατικό ανά πέντε ασθενείς, ενώ ενδέχεται να έχει χρονική διάρκεια εκδήλωσης από εβδομάδες έως και μήνες μετά το πέρας της YBO θεραπείας.<sup>112,137 138</sup> Βαροτραύματα του έσω ωτός είναι πολύ συνήθη ως επιπλοκές της θεραπείας με YBO και δύναται να προκύψουν όταν η ευσταχιανή σάλπιγγα είναι κλειστή για οποιονδήποτε λόγο κατά τη συμπίεση του θαλάμου. Συγκεκριμένα, όταν η ευσταχιανή σάλπιγγα είναι κλειστή, εμποδίζεται η επικοινωνία του έσω ωτός με τον φάρυγγα προκαλώντας αυξημένη πίεση επί της τυμπανικής μεμβράνης με συνέπεια την πρόκληση βαροτραύματος. Τα βαροτραύματα παρουσιάζονται με διάφορες διαβαθμίσεις που δύναται να κυμαίνονται από μικρές βλάβες της τυμπανικής μεμβράνης με την παρουσία

ήπιων εκδηλώσεων ως και σε πλήρη ρήξη της τυμπανικής μεμβράνης στην πιο σοβαρή εκδήλωση.<sup>95,136</sup>

Παρόλα αυτά, επίπονοι τραυματισμοί που να είναι ορατοί σε ωτική μικροσκοπία είναι λιγότερο κοινοί, με αναφερόμενα περιστατικά από 0,5% έως και 3,8% του συνόλου των ασθενών που παραπονιούνται για ωτική δυσφορία.<sup>95,136</sup> Εντούτοις σοβαρές περιπτώσεις βαροτραύματος του μέσου ωτός ενδέχεται να οδηγήσουν σε μόνιμη απώλεια ακοής και παρουσία ίλιγγου. Υπό αυτό το πρίσμα, η πρόληψη είναι αναγκαία, συνεπώς οι ασθενείς επιβάλλεται να εκπαιδεύονται ούτως ώστε να είναι σε θέση να εξισώνουν την πίεση με τον χειρισμό Valsalva προς αποφυγή βαροτραύματος. Σε αντίθετη περίπτωση όπου οι ασθενείς δεν δύνανται από μόνοι τους να εξισώσουν την πίεση μέσω χειρισμού Valsalva, η διενέργεια μυριγγοτομής με τοποθέτηση μικρών σωληναρίων συνίσταται ανεπιφύλακτα και είναι επιβεβλημένη.<sup>38,39</sup> Δυνητικά, ως αποτέλεσμα της αυξημένης βαρομετρικής πίεσης, ενδέχεται να προκληθούν βαροτραύματα σε όλες τις κοιλότητες του σώματος, που πληρούνται με αέρα όπως βαροτραύμα ιγμορείων, πνευμόνων, παραρρίνιων κόλπων, κτλ. Συγκεκριμένα τα πνευμονικά βαροτραύματα με σοβαρές επιπλοκές όπως ο πνευμοθώρακας ή η εμβολή από αέρα είναι πολύ σπάνια αφού η επίπτωσή τους είναι ένα περιστατικό ανά 50.000 με 60.000 θεραπείες.<sup>139,140</sup> Ο πνευμοθώρακας παρουσιάζεται κατά την αποσυμπίεση του θαλάμου όπου ο ενδοπνευμονικός όγκος αερίου αυξάνεται και αν ο επιπρόσθετος όγκος αερίου δεν γίνει κατορθωτό να εκπνευστεί προς τα έξω, τότε οι πνεύμονες διαρρηγνύονται λόγω της υψηλής πίεσης προκαλώντας πνευμοθώρακα, εμφύσημα και στη χειρίστη των περιπτώσεων αερώδης εμβολή.<sup>139,140</sup>

Κλειστοφοβικοί ασθενείς και έγκυες, λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες, αποκλείονται από την θεραπεία με YBO για προληπτικούς λόγους.<sup>125</sup>

Κατά τους Yildiz et al. η θεραπεία με YBO σε διαβητικούς ασθενείς ενδέχεται να προκαλεί σημαντική αύξηση της καταπόνησης των κοιλιακών καρδιακών τοιχωμάτων. Ως εκ τούτου συνιστάται να συνυπολογίζεται και αυτή η παράμετρος κατά την επιλογή των διαβητικών ασθενών προς θεραπεία. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα ευρήματα των ερευνητών δεν επιβεβαιώνονται από παρόμοια έρευνα.<sup>141</sup>

Η θεραπεία με YBO λόγω των δυνητικών ανεπιθύμητων ενεργειών και επιπλοκών που ενδέχεται να παρουσιαστούν, επιβάλλει την προσεκτική επιλογή των ασθενών, προ-εξέτασή τους, καθώς και εξατομίκευση της θεραπείας στις ιδιαιτερότητες και δεδομένα των εκάστοτε ασθενών. Επίσης επιβάλλεται προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους



για εντοπισμό προειδοποιητικών συμπτωμάτων η ενδείξεων που δύνανται να υποδηλώνουν ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ή επιπλοκές από την θεραπεία.<sup>136</sup>

### **3.3.6. Η ασφάλεια της YBO**

Κατά γενική ομολογία η θεραπεία με YBO εκλαμβάνεται ως πολύ ασφαλής και από τις πλέον ήπιες θεραπείες.<sup>23,61,62,78,79,109,131</sup> Ωστόσο υπάρχει μικρός αριθμός ερευνών που δε συνηγορεί υπέρ της χρήσης της θεραπείας με YBO που εστιάζονται σε περιορισμένο αριθμό δυνητικών ανεπιθύμητων ενεργειών (επιπλοκών).

Αξίζει να σημειωθεί το γεγονός ότι καμιά από τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις ή επιπλοκές δεν είναι απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς, δεδομένου ότι θα χειριστούν με ορθές και έγκαιρες παρεμβάσεις στη βάση θεραπευτικών πρωτοκόλλων προς αντιμετώπισή τους.<sup>51</sup>

Σύμφωνα με τους Kranke et al. καμιά από τις πιθανές ανεπιθύμητες αντιδράσεις δεν παρουσιάζει κλινική βαρύτητα που να χρήζει κλινικής διερεύνησης της σχέσης οφέλους και βλάβης από την παρούσα θεραπεία.<sup>89</sup> Επιπρόσθετα αναφέρεται ότι σε κέντρα τα οποία είναι επαρκώς στελεχωμένα με εκπαιδευμένο προσωπικό, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται σε πολύ μικρό βαθμό και είναι ήπιες. Ταυτόχρονα, η τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών και του κώδικα καλής πρακτικής για ασφαλή θεραπεία, προλαμβάνουν και περιορίζουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε αποδεκτά ασφαλή επίπεδα.<sup>134,135</sup>

Παράλληλα, οι κατευθυντήριες οδηγίες καθορίζουν συγκεκριμένες διαγνωστικές εξετάσεις στους ασθενείς που θα υποβληθούν σε θεραπεία με YBO. Οι εξετάσεις αυτές περιλαμβάνουν την κλινική εξέταση, αναλύσεις αίματος, ακτινογραφία θώρακος, ωτοσκόπηση και καρδιογράφημα ως ελάχιστο έλεγχο.<sup>134</sup> Παρόλα αυτά σε ασθενείς με βεβαρημένο ιστορικό υγείας χειρίζονται αναλόγως με την κλινική κρίση του ειδικευμένου ιατρού για ενδεχόμενες επιπρόσθετες εξετάσεις και γνωματεύσεις από άλλους ιατρούς ειδικοτήτων στα πλαίσια της διεπιστημονικής αντιμετώπισης του ασθενούς. Επομένως, επιβάλλεται να αποκλείονται από την θεραπεία ασθενείς που εμπίπτουν στην κατηγορία με απόλυτες αντενδείξεις όπως κλειστοφοβία ή ενεργή ογκολογική νόσος. Στις περιπτώσεις όπου, οι ασθενείς εμπίπτουν σε σχετικές αντενδείξεις όπως συγκριμένες ενεργές παθήσεις, λήψη ή επίπεδα συγκεκριμένων φαρμάκων επιβάλλεται να αξιολογούνται επιμελώς. Συνάμα, η τήρηση θεραπευτικών σχημάτων, η διενέργεια δοκιμαστικής συμπίεσης για εκτίμηση της ικανότητας εξίσωσης και για έλεγχο

πιθανών συμπτωμάτων κλειστοφοβίας καθώς και η στενή παρακολούθηση των ασθενών συνιστούν ενέργειες και πρακτικές εκ των ων ουκ άνευ.<sup>62</sup>

Ταυτόχρονα με τους προαναφερθέντες ελέγχους προ της ενάρξεως της θεραπείας με ΥΒΟ και πριν να εισέλθουν οι ασθενείς στο θάλαμο ελέγχονται εάν κατέχουν ή φέρουν αντικείμενα ή άλλους παράγοντες που δύνανται να προκαλέσουν ανάφλεξη όταν έρθουν σε επαφή με το λίκαν εύφλεκτο οξυγόνο υπό πίεση.<sup>142</sup> Οι Goldstein et al. τόνισαν ότι η πλέον καταστροφική επιπλοκή από την ΥΒΟ θεραπεία, είναι η φωτιά και η έκρηξη στο εσωτερικό του θαλάμου.<sup>61</sup> Οι Hunter et al. συμφώνησαν με τους ανωτέρω ερευνητές τονίζοντας ταυτόχρονα, την αναγκαιότητα πιστής τήρησης των κατευθυντήριων οδηγιών καλής λειτουργίας των θαλάμων ΥΒΟ και την ανελλιπή διενέργεια των ενδεδειγμένων και εξουσιοδοτημένων έλεγχων και συντηρήσεων των μηχανολογικών εξοπλισμών και εγκαταστάσεων τους.<sup>78</sup>

Από πλευράς ασθενών επιβάλλεται να είναι ελεύθεροι από σπρέι ή ζελέ μαλλιών, μεϊκάπ, αρωμάτων και αποσμητικών, για τον λόγο ότι στη σύσταση τους εμπεριέχεται λίπος ή αλκοόλ. Τα πιο πάνω προϊόντα και παράγωγά τους δύνανται να προκαλέσουν φωτιά εντός του θαλάμου, μιας και η θερμοκρασία ανάφλεξης των εν λόγω υλικών μειώνεται κατά πολύ στην παρουσία του ΥΒΟ έναντι της ατμόσφαιρας.<sup>141</sup>

Επιπλέον, απαγορεύεται η μεταφορά στο εσωτερικό του θαλάμου ηλεκτρονικών συσκευών ή συσκευών που φέρουν μπαταρίες όπως κινητά τηλέφωνα φορητά ηλεκτρονικά παιχνίδια και αντικείμενα που ενδέχεται να προκαλέσουν σπινθήρα ή στατικό ηλεκτρισμό. Συγκεκριμένα, οι εν λόγω συσκευές λόγω της αυξημένης πίεσης στο εσωτερικό του θαλάμου δυνατό να προκαλέσουν βραχυκύκλωμα, σπινθήρα και συνεπώς φωτιά. Δεδομένου του δυνητικού κίνδυνου αναφλέξεις του θαλάμου ΥΒΟ οι ασθενείς φέρουν ενδύματα και υποδήματα από 100% βαμβάκι. Το προληπτικό αυτό μέτρο λαμβάνεται ούτως ώστε στο απομακρυσμένο σενάριο ανάφλεξης εντός του θαλάμου, το νερό από το πυροσβεστικό σύστημα του θαλάμου να διαπερνά τα βαμβακερά ενδύματα. Συνεπώς μιας και τα ενδύματα θα είναι ελεύθερα συνθετικών μερών δεν θα προσκολλώνται επί του δέρματος του πάσχοντα, και συνεπώς το νερό θα τα διαπερνά και θα τα κατασβήνει. Σε αντίθετη περίπτωση που επιτραπεί στους ασθενείς να φέρουν συνθετικά ενδύματα ή υποδήματα εντός του θαλάμου, ελλοχεύει ο κίνδυνος ανάφλεξης του θαλάμου ΥΒΟ με απελευθέρωση τοξικών αναθυμιάσεων οι οποίες ενδέχεται να προκαλέσουν δηλητηρίαση και ασφυξία στους ασθενείς που θα βρίσκονται εντός του θαλάμου.<sup>61</sup>

Αν και η παρουσία φωτιάς εντός του θαλάμου θεωρείται η πιο καταστροφική επιπλοκή του ΥΒΟ, εντούτοις δεν έχει αναφερθεί καμιά περίπτωση φωτιάς εντός πολυθεσιών θαλάμων που πληρούνται με αέρα.<sup>143</sup> Για τον σκοπό αυτό έχουν θεσπιστεί πρότυπα παρόμοια με αυτά που προβλέπονται από τον Ευρωπαϊκό κώδικα καλής λειτουργίας τμημάτων ΥΒΟ, που με την εφαρμογή τους να αποτρέπεται στον μέγιστο δυνατό βαθμό το δυνητικό ενδεχόμενο πρόκλησης σπινθήρα ή φωτιάς κατά την ΥΒΟ θεραπεία.<sup>40</sup>

### Πίνακας 3

Πίνακας ερευνών που καταδεικνύουν την ευεργετική δράση του ΥΒΟ στην αποθεραπεία των διαβητικών ελκών κάτω άκρων.

A/A	Έρευνα	Δείγμα	Μέθοδος	Αποτέλεσμα
1	Kaya et al. (2008)	184	Έρευνα σύγκρισης και παρατήρησης	115 από 184 ασθενείς αποθεραπευτήκαν πλήρως, 38 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακρωτηριασμό.
2	Abidia et al. (2003)	ΥΒΟ = 8 Ομάδα ελέγχου = 8	Διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	5 από 8 ασθενείς αποθεραπευτήκαν πλήρως στη ομάδα ΥΒΟ και συμβατικών θεραπειών έναντι (0) ασθενών με αποθεραπεία στην ομάδα ελέγχου με συμβατικές θεραπείες μόνο.
3	Ong (2008)	45 ασθενείς	Έρευνα παρατήρησης	32 από 45 ασθενείς αποθεραπευτήκαν πλήρως.
4	Grimaldi et al. (2013)	7 ασθενείς	Έρευνα παρατήρησης	6 από 7 ασθενείς αποθεραπευτήκαν πλήρως.
5	Lyon (2008)	89 ασθενείς	Αναδρομική περιγραφική έρευνα	16% των ασθενών παρουσίασε αποθεραπεία και για τις τέσσερις θεραπευτικές προσεγγίσεις κατά την περίοδο παρακολούθησης των οκτώ εβδομάδων.
6	Aydin et al. (2013)	48 ασθενείς	Έρευνα παρατήρησης	40 από τους 48 ασθενείς παρουσίασαν πλήρη αποθεραπεία. Οι τιμές του αυξητικού παράγοντα IGF-1 ενδέχεται να αποτελέσουν θετικό προγνωστικό παράγοντα για την αποθεραπεία ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με ΥΒΟ για διαβητικά έλκη κάτω άκρων.
7	Londahl et al. (2010)	ΥΒΟ = 49 Ομάδα ελέγχου = 45	Διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	25 από 48 ασθενείς στην ομάδα ΥΒΟ παρουσίασαν πλήρη αποθεραπεία, έναντι 12 από 42 ασθενείς αποθεραπεία στην ομάδα ελέγχου με αέρα.
8	Duzgun et al. (2008)	ΥΒΟ = 50 Ομάδα ελέγχου = 50	Μη τυχαιοποιημένη Κλινική δοκιμή	33% πρωτογενής αποθεραπεία χωρίς χειρουργική παρέμβαση για ομάδα ΥΒΟ και συμβατικές θεραπείες έναντι 0% αποθεραπεία για ομάδα με συμβατικές θεραπείες από μόνες τους.

9	Boulton (2010)	YBO =47 Ομάδα ελέγχου = 41	Διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	επιτεύχθηκε πλήρης αποθεραπεία σε 37 ασθενείς στην ομάδα του YBO σε ποσοστό 53% και σε χρονικό ορίζοντα παρακολούθησης ενός έτους. Στην ομάδα ελέγχου με υπερβαρικό αέρα παρουσιάστηκε αποθεραπεία σε δώδεκα ασθενείς σε ποσοστό 29%.
10	Kessler et al. (2003)	YBO = 14 Ομάδα ελέγχου = 13	Κλινική δοκιμή	αποθεραπεία σε 2 από 14 ασθενείς στην ομάδα με YBO και συμβατικές θεραπείες έναντι (ο) αποθεραπεία στη ομάδα με τις συμβατικές θεραπείες μόνο.
11	Kaur et al. (2012)	30 ασθενείς	Τυχαιοποιημένη προοπτική ελεγχόμενη κλινική δοκιμή	59% μείωση στο μέγεθος επιφάνειας του έλκους στην ομάδα YBO και συμβατικές θεραπείες έναντι 26% μείωση του μεγέθους επιφάνειας του έλκους που παρατηρήθηκε στην ομάδα των συμβατικών θεραπειών μονοθεραπευτικά.
12	Baroni et al. (1987)	YBO = 18 Ομάδα ελέγχου = 10	Κλινική δοκιμή	89% αποθεραπεία στους ασθενείς στην ομάδα με YBO και συμβατικές θεραπείες έναντι 60% αποθεραπεία στη ομάδα με τις συμβατικές θεραπείες μόνο.
13	Londahl et al. (2010)	YBO 49 Ομάδα ελέγχου 45	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	52% αποθεραπεία στην ομάδα με YBO και συμβατικές θεραπείες έναντι 29% αποθεραπεία για την ομάδα με συμβατικές θεραπείες μόνο.
14	Margolis et al. (2013)	6,259 Περιπτώσεις	Διαχρονική μελέτη παρατήρησης κοόρτης	Οι ασθενείς που έτυχαν θεραπείας με YBO παρουσιάζουν 1,5 έως και 3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να χρειαστούν ακρωτηριασμούς και παρουσιάζουν 1,2 έως και τρεις φορές λιγότερες πιθανότητες να επουλωθούν τα έλκη τους με την χρήση του YBO.
15	Doctor et al. (1992)	YBO =15 Ομάδα ελέγχου =15	Προοπτική ελεγχόμενη κλινική δοκιμή	Μειωμένος αριθμός ακρωτηριασμών στην ομάδα YBO και συμβατικών θεραπειών, 2 περιστατικά έναντι 7 περιστατικών στην ομάδα ελέγχου. Ταυτόχρονα στην ομάδα YBO παρουσιάστηκαν λιγότερες θετικές καλλιέργειες έναντι της ομάδας ελέγχου.

#### **4. Αναδρομική περιγραφική έρευνα για την χρήση του YBO στην θεραπεία διαβητικών ελκών κάτω άκρων στο τμήμα υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας Γενικού Νοσοκομείου της Κύπρου**

Κατά την τελευταία τριετία (2011-2014) παρουσιάστηκαν 22 περιστατικά με διαβητικά έλκη κάτω άκρων στο τμήμα υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου της Κύπρου. Από τους 22 ασθενείς έτυχαν θεραπείας με YBO και συνήθεις θεραπείες τα 15 περιστατικά ενώ τα υπόλοιπα 7 περιστατικά αντιμετωπίστηκαν μόνο με τις συνήθεις συμβατικές θεραπείες. Τα επτά περιστατικά αποκλείστηκαν από τη θεραπεία με YBO λόγω αντενδείξεων όπως η κλειστοφοβία, ανευρύσματα, ή λόγω ανεπαρκούς επικοινωνίας λόγω προχωρημένης ηλικίας, κτλ.

Από τα 15 περιστατικά που έλαβαν θεραπεία με ΥΒΟ οι 7 ήσαν γυναίκες ενώ τα υπόλοιπα 8 περιστατικά ήσαν άνδρες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 60,7 έτη και οι ηλικίες κυμαίνονταν από 40 έως και 80 ετών. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ΥΒΟ σε πολύχωρο θάλαμο τύπου STARMED 2000 ΧΑUX. Το θεραπευτικό σχήμα περιλάμβανε 90 λεπτά ΥΒΟ σε 2,5 ΑΤΑ πίεση με ένα διάλειμμα 5 λεπτών με αέρα στα 45 λεπτά για πρόληψη τοξικότητας από το οξυγόνο. Οι θεραπείες διεξάγονταν καθημερινά πέντε φορές την εβδομάδα από Δευτέρα έως Παρασκευή. Ο μέσος αριθμός των θεραπευτικών συνεδρίων ήσαν 27, ενώ συνοδεύονταν από 20 έως 40 θεραπείες ανάλογα με την κλινική ένδειξη και ανταπόκριση του έλκους του κάθε ασθενή εξατομικευμένα.

Επιπρόσθετα, διεξήχθησαν μετρήσεις επιπέδου γλυκόζης στο αίμα σε όλους τους ασθενείς προ της θεραπείας, με αποδεκτό όριο γλυκόζης τα 130 mg ανά dl, έλεγχος αρτηριακής πίεσεως και μέτρηση αρτηριακών παλμών.

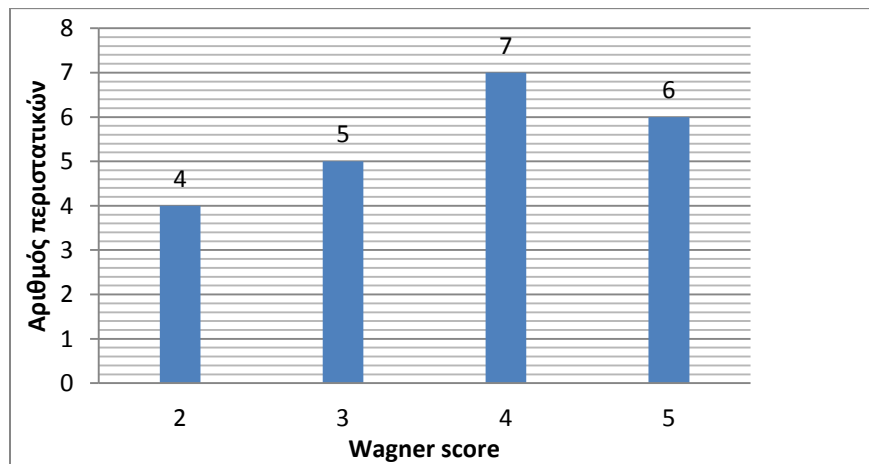
Επίσης, διενεργήθηκε προκαταρκτική κλινική αξιολόγηση των ασθενών με βιοχημικό και αιματολογικό έλεγχο, καρδιογράφημα 12 απαγωγών, ακτινογραφία θώρακος, κλινική εξέταση καθώς και οπτική ωτολογική εξέταση με έλεγχο των τυμπανικών μεμβρανών ως έλεγχος ρουτίνας.

Στις περιπτώσεις που ενδεικνυόταν διενεργήθηκαν επιπρόσθετες εξετάσεις και παραπομπές σε ειδικότητες για καρδιολογική, πνευμονολογική, αγγειολογική εκτίμηση στα πλαίσια της πολυθεματικής διεπιστημονικής προσέγγισης του ασθενούς. Συμπληρωματικά με τις πιο πάνω εξετάσεις στο σύνολο τους, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ατομική δοκιμασία πίεσεως για έλεγχο προσαρμογής και προσδιορισμού της ικανότητας εξίσωσης της πίεσεως στα αυτιά μέσω χειρισμού Valsalva.

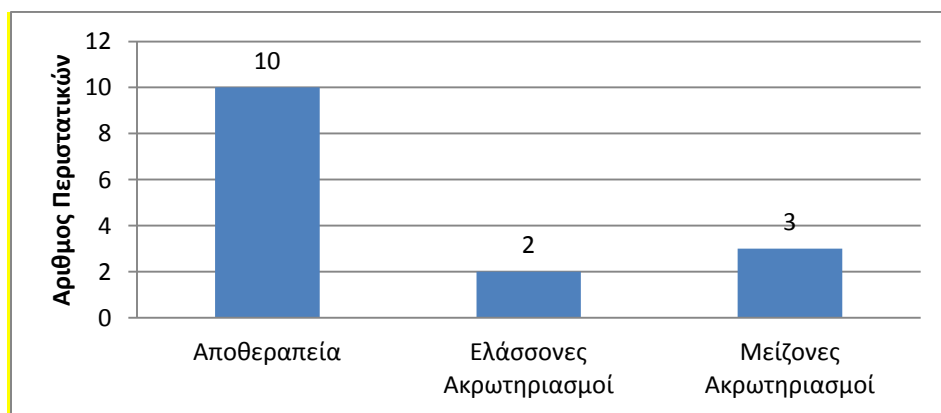
Σε όλα τα περιστατικά διενεργήθηκε υπερηχογραφικός έλεγχος μέσω Doppler για εκτίμηση της αρτηριακής αιματικής ροής, για καθορισμό εάν το έλκος ήταν ισχαιμικής ή υποξικής αιτιολογίας. Παράλληλα σε όλα τα περιστατικά όπου υπήρχε ικανοποιητική αιματική αρτηριακή ροη, διενεργήθηκαν μετρήσεις διαδερμικής οξυμετρίας  $TcPO_2$  προς διερεύνηση του κατά πόσο τα έλκη παρουσίαζαν χαμηλή ιστική οξυγόνωση  $TcPO_2$ .<sup>2</sup> Συνεπώς αυτό μπορούσε να καθορίσει εάν τα συγκεκριμένα περιστατικά έχριζαν χειρισμού με ΥΒΟ. Ως φυσιολογική ενδεικτική τιμή περί-τραυματικής ιστικής οξυγόνωσης είχε οριστεί η τιμή των 40 mmHg και άνω.

Η κατηγοριοποίηση της κλινικής βαρύτητας των διαβητικών ελκών στο τμήμα διενεργήθηκε με την χρήση της κλίμακας κατηγοριοποίησης της κλινικής βαρύτητας ελκών Wagner scale.<sup>20</sup>

Από τα 22 περιστατικά που συμπεριλήφθησαν στην έρευνα δε συμπεριλήφθησαν περιστατικά με σκορ μικρότερο από δυο στην κλίμακα Wagner. Συγκεκριμένα, υπήρχαν τέσσερα περιστατικά με Wagner σκορ 2, πέντε περιστατικά με Wagner σκορ 3, επτά περιστατικά με Wagner σκορ 4 και έξι περιστατικά με Wagner σκορ 5 (Διάγραμμα 1). Στα 10 από τα 15 περιστατικά που έτυχαν θεραπείας με ΥΒΟ επήλθε πλήρης επιθηλιοποίηση και επούλωση του έλκους αναφοράς. Στα υπόλοιπα πέντε περιστατικά παρουσιάστηκαν τρία περιστατικά με μείζονες ακρωτηριασμούς κάτω του γόνατος και σε δυο περιστατικά διενεργήθηκαν ελάσσονες ακρωτηριασμοί (διάγραμμα 2).



Διάγραμμα 1: κατανομή συχνότητας περιστατικών κατά Wagner score

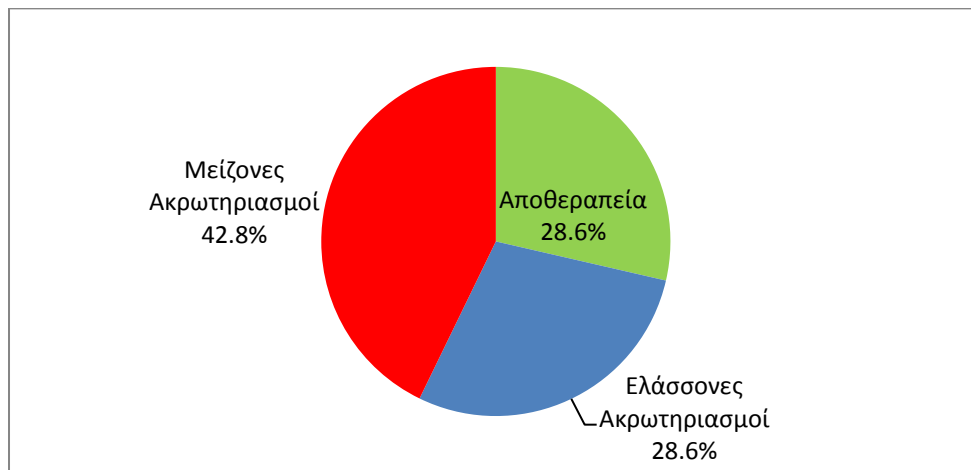


Διάγραμμα 2: έκβαση κατάστασης ασθενών που έλαβαν ΥΒΟ

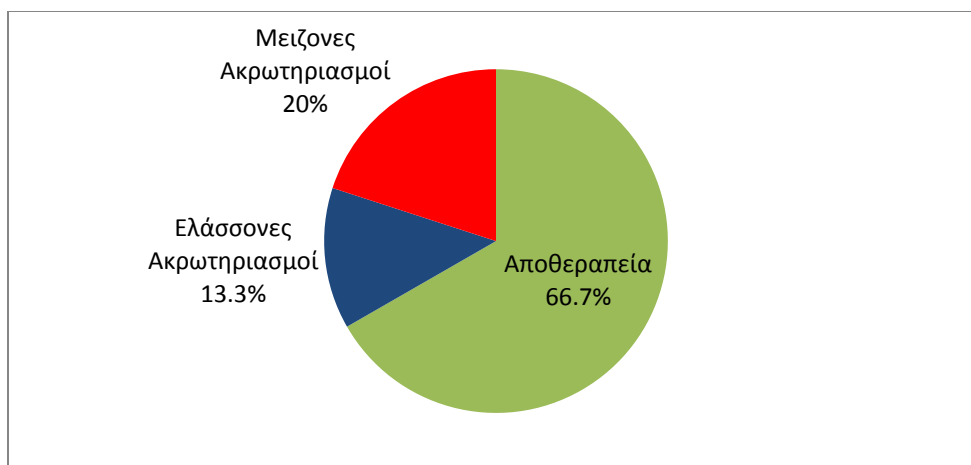
Το t-test έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση ηλικία των ατόμων που υποβλήθηκαν σε YBO σε σχέση με αυτούς με τη συμβατική θεραπευτική αντιμετώπιση. Δεν υπήρξε όμως διαφορά στο σκορ Wagner (Διάγραμμα 3).

	THERAPY	N	Mean	Std. Deviation	p-value
AGE	YBO	15	64,67	11,204	0,044
	NO	7	75,00	8,602	
WAGNER	YBO	15	3,47	1,125	0,180
	NO	7	4,14	,900	

Διάγραμμα 3: στατιστική ανάλυση σχέσης ηλικίας και Wagner σκορ



Διάγραμμα 4: έκβαση ασθενών που δεν έλαβαν θεραπεία με YBO



Διάγραμμα 5: έκβαση ασθενών που έλαβαν θεραπεία με YBO

Στα περιστατικά που έγινε συνδυαστική χρήση YBO και συνήθων θεραπειών το ποσοστό αποθεραπείας ανήλθε στο 66,7%. Και στα 22 περιστατικά που παρουσιάστηκαν με διαβητικά έλκη κάτω άκρων διενεργήθηκαν συνήθειες θεραπείες οι οποίες περιλάμβαναν εντατικό χειρισμό πληγής, χειρουργικό καθαρισμό του έλκους, λήψη καλλιεργειών από το τραύμα και χορήγηση αντιβιοτικών βάση καλλιεργειών και αντιβιογράμματος. Επιπλέον κάποιες από τις συνήθειες συμβατικές θεραπείες που διενεργήθηκαν ήταν η αποσυμφόρηση της πίεσης με τη χρήση ειδικών υποδημάτων ή μπότας με αερόσολα κτλ. Επιπρόσθετα, ο χειρισμός των ελκών περιλάμβανε χρήση εξειδικευμένων επιθέματων εξατομικευμένα με στόχο την επαρκή ενυδάτωση του τραύματος και διατήρηση της απαραίτητης υγρασίας στο τραύμα. Στο πλαίσιο των συνήθων συμβατικών θεραπειών έγινε επίσης χρήση επιθέματων από αργιλικό εμποτισμένων με ορό (επιθέματα τύπου Tender wet) κτλ.

Από την περίοδο ενός έτους παρακολούθησης παρουσιάστηκε μόνο μια περίπτωση υποτροπής του έλκους αναφοράς το οποίο, αντιμετωπίστηκε επιτυχώς εντός επτά εβδομάδων.

Και τα 15 περιστατικά που έτυχαν θεραπείας με YBO ολοκλήρωσαν τη θεραπεία τους χωρίς την παρουσία σοβαρών ή μη αναστρέψιμων βλαβών συνεπεία επιπλοκών ή ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα προβλήματα που παρουσιάστηκαν ήταν ωτικά βαροτραύματα αρχικού σταδίου σε δυο ασθενείς και αρχικά συμπτώματα υπογλυκαιμίας, σε ένα ασθενή, τα οποία αντιμετωπίστηκαν άμεσα με ταυτόχρονη αποτροπή της εξέλιξης των αναφερόμενων συμπτωμάτων. Παράλληλα, παρουσιάστηκαν δυο περιστατικά με αναφερόμενη επιδείνωση του βαθμού μυωπίας αλλά δεν ήταν εφικτό να αξιολογηθούν διεξοδικά οι ισχυρισμοί λόγω



ελλείψεως πρόσφατης οφθαλμομέτρησης προς σύγκριση. Η χρήση εσωτερικού συνοδού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ΥΒΟ αξιοποιόταν μόνο σε περιπτώσεις ανάγκης και όχι ως ρουτίνα.

Στα 7 περιστατικά που δε χορηγήθηκε ΥΒΟ και ακολουθήθηκαν οι συνήθεις θεραπείες, υπήρξαν περιστατικά με κλινική βαρύτητα Wagner 2, με Wagner 3 δύο περιστατικά, με Wagner 4 δυο περιστατικά και με Wagner 5 τρία περιστατικά. Από αυτά τα περιστατικά, παρουσιάστηκε επούλωση με πλήρη επιθηλιοποίηση στα 2 περιστατικά, άλλα 3 περιστατικά κατέληξαν σε μείζονες ακρωτηριασμούς ενώ άλλα δυο περιστατικά σε ελάχιστον ακρωτηριασμούς.

Δείκτες όπως βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, και οικονομική αποτελεσματικότητα, (QALYS) που διασώθηκαν δεν έχουν μετρηθεί. Εντούτοις όμως εκτιμάται ότι η συνδυαστική θεραπεία με ΥΒΟ και συνήθεις θεραπείες ενδέχεται να είναι οικονομικά συμφέρουσα και αποτελεσματική, δεδομένου του γεγονότος ότι επισπεύδεται η αποθεραπεία και η αποκατάσταση των ασθενών. Παράλληλα, μέσα από τον συνδυασμό των περιστατικών προκύπτουν εξοικονομήσεις κλίμακας και ταυτόχρονα από την ΥΒΟ θεραπεία αποφεύγονται δευτερογενείς επιπλοκές όπως επιμολύνσεις και επιπρόσθετοι χειρουργικοί καθαρισμοί που απαιτούν χρόνο χειρουργείου και επεμβάσεις από ειδικούς.

Περιορισμοί στην έρευνα από το νοσοκομείο στην Κύπρο αποτέλεσαν ο μικρός όγκος ασθενών και η έλλειψη στοιχείων αναφορικά με την έκταση των ελκών, το βάθος και τα επιμέρους χαρακτηριστικά των ελκών καθώς και η ακριβής χρονική διάρκεια αποθεραπείας. Κατά παρόμοιο τρόπο και η έλλειψη μετρήσεων σχετικά με μεταγενέστερες μετρήσεις TcrO<sup>2</sup> περιορίζει την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την κλινική αξία της μέτρησης ως δείκτης έκβασης αποτελέσματος. Παράλληλα η απουσία στοιχείων όπως το κάπνισμα, η παρουσία καρδιακής ή νεφρικής ανεπάρκειας δεν επιτρέπει την περεταίρω ποιοτική σύγκριση της κλινικής βαρύτητας των περιστατικών.

## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα εργασία αποτελεί συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την χρήση και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ΥΒΟ, καθώς και τη διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας στην επούλωση διαβητικών ελκών κάτω άκρων.

Μέσα από τις έρευνες που μελετήθηκαν, βρέθηκε ότι η θεραπεία με ΥΒΟ αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική μη επεμβατική συνεπικουρική θεραπεία σε επιλεγμένα διαβητικά έλκη κάτω άκρων.<sup>23,51,61,62,78,79,89,109,131</sup> Βελτιώνει σημαντικά το ποσοστό αποθεραπείας των διαβητικών έλκων κάτω ακρών σε συνδυασμό με τις συνήθεις θεραπείες. Ταυτόχρονα ελαττώνει τον κίνδυνο μειζόνων ακρωτηριασμών σε αντίθεση με τα ίδια ποσοστά που προκύπτουν από την χρήση των συνήθων θεραπειών μεμονωμένα.<sup>28,71,75,76,79,89,90 - 93,95,96,</sup>

Επιπρόσθετα αποκρυσταλλώθηκε η κλινική αξία της μετρήσεως της διαδερμικής μερικής πίεσης του οξυγόνου  $TcPO_2$ , που αποτελεί ένα αξιόπιστο και αντικειμενικό εργαλείο για προκαταρκτική εκτίμηση του βαθμού απόκρισης σε θεραπεία με ΥΒΟ.<sup>35,61,62</sup>

Δεδομένου του γεγονός ότι η χρήση του ΥΒΟ για αποθεραπεία των διαβητικών ελκών κάτω άκρων έχει δομηθεί σε αδύναμο επιστημονικό υπόβαθρο, και δεδομένου του γεγονότος ότι ο αριθμός των διπλά τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών είναι πολύ περιορισμένος και συνάμα οι δεδομένες έρευνες χαρακτηρίζονται από πολύ μικρό δείγμα ασθενών μέσα από μεμονωμένα κέντρα υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας, επιβάλλεται η διενέργεια μιας πολυκεντρικής τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής με ένα καθολικά αποδεκτό ερευνητικό πρωτόκολλο, με ικανοποιητικό μέγεθος δείγματος. Υπό αυτό το πρίσμα, ενδέχεται να προκύψει εξαγωγή ομοιογενών και ευκόλως συγκρινόμενων ασφαλών συμπερασμάτων σε ευρύτερη κλίμακα. Επιπρόσθετα, τα συμπεράσματα δύνανται να ελεγχθούν στο πλαίσιο μιας πολυκεντρικής έρευνας κοόρτης με σκοπό να διερευνηθεί μέσα στον χρόνο, κατά πόσο η ΥΒΟ υπερτερεί σε επίπεδο αποφυγής ακρωτηριασμών και ποσοστού αποθεραπείας. Ως εκ τούτου, προκύπτει η αδήριτη ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης, τόσο της κλινικής αποτελεσματικότητας του ΥΒΟ όσο και της περαιτέρω αποσαφήνισης των μηχανισμών δράσης του ΥΒΟ σε μοριακό επίπεδο.

Συνάμα εντοπίστηκε διαφοροποίηση των κλινικών δοκιμών ως προς την τυχαιοποίηση με επακόλουθο να υφίσταται μικρός αριθμός διπλά τυφλά τυχαιοποιημένες, ή απλή τυποποίηση και μια έρευνα με τυχαιοποίηση μέσω υπολογιστή. Παρόλα ταύτα, αν και στην πλειοψηφία τους τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, προκύπτει η αναγκαιότητα από περισσότερες διπλά τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος και πιο μακρόχρονη περίοδο επαναξιολόγησης.

Επίσης, επιβάλλεται να διερευνηθεί διεξοδικότερα το κόστος της θεραπείας, καθώς και τα ενδεχόμενα ποιοτικά οφέλη που ενδέχεται να προκύψουν στην ζωή των ασθενών. Οι πιο πάνω αναφερόμενες προϋποθέσεις ενδέχεται να αποφέρουν μεγαλύτερη γνώση και όγκο ερευνητικών

δεδομένων, που ενδεχομένως να συμβάλουν στην ακριβέστερη αξιολόγηση της θεραπείας με YBO έναντι των συνήθων συμβατικών θεραπειών.<sup>23,92,106,107 114-116</sup>

Επιπλέον, οι παράγοντες που ενδέχεται να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της θεραπείας με YBO είναι το κάπνισμα,<sup>125,126,128,129</sup> η νεφρική ανεπάρκεια<sup>81,82</sup> η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ο βαθμός ιστικής έκθεσης του τραύματος ή έλκους, η κλινική βαρύτητα της μόλυνσης, η μακρόχρονη χρήση στεροειδών, ανοσοκαταστολή, η ηλικία του ασθενή κτλ.<sup>82</sup>

Επομένως, οι πιο πάνω παράγοντες επιβάλλεται να ληφθούν υπόψη ως νέα ερευνητικά ερωτήματα προς αποκρυστάλλωση του βαθμού που επηρεάζουν ή διαμορφώνουν τα ερευνητικά αποτελέσματα, ούτως ώστε να προσδιοριστεί ο βαθμός που επηρεάζουν την έκβαση της θεραπείας. Η ενδεχόμενη διερεύνηση των συγχυτικών παραγόντων που ενδέχεται να επιδρούν επί των αποτελεσμάτων της θεραπείας με YBO ενδείκνυται να αποσκοπεί στην αποτροπή της ενδεχόμενης ταλαιπωρίας που θα προκύψει σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν πραγματική θεραπευτική ένδειξη, και στην διαφύλαξη των περιορισμένων υγειονομικών πόρων και θεραπευτικού χρόνου με την στοχευμένη χρήση της θεραπείας για αποκόμιση των βέλτιστων θεραπευτικών αποτελεσμάτων από τους χρήστες της θεραπείας.

Μέσα από τα δεδομένα της συστηματικής ανασκόπησης καταδεικνύεται η κλινική αξία και η υπεροχή της χρήσης του YBO σε συνδυασμό με τις συνήθεις θεραπείες, σε αντίθεση με τις συνήθεις θεραπείες μεμονωμένα. Ταυτόχρονα διαφαίνεται η αναγκαιότητα διεπιστημονικής και πολυθεματικής προσέγγισης και συνδρομής προς αντιμετώπιση του συνδρόμου των διαβητικών ελκών κάτω άκρων.

Τα αποτελέσματα της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης βρίσκονται σε ταύτιση και επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα των ελάχιστων σύγχρονων ανασκοπήσεων με το θέμα και συγκριμένα με την σύγχρονη και έγκυρη ανασκόπηση της βιβλιοθήκης Cochrane από τους Kranke et al. και Liu et al. από την πανεπιστημιακή κλινική της Mayo Clinic, των O'Reilly et al. το.<sup>52,53,89</sup> Συγκεκριμένα, η παρούσα ανασκόπηση διαφοροποιείται στο γεγονός ότι συμπεριέλαβε μόνο κλινικές δοκιμές και έρευνες των τελευταίων έξι χρόνων στη διερεύνηση των κύριων ερευνητικών ερωτημάτων, σε αντίθεση με τις πιο πάνω εργασίες που συμπεριέλαβαν ως επί των πλείστον παλαιότερες έρευνες, μιας και αποσκοπούσαν στη διαχρονική παρουσίαση των ερευνητικών δεδομένων λόγω ένδειας παλαιότερων βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων επί του αυστηρά συγκεκριμένου θέματος.

Από τα αποτελέσματα τόσο της παρούσας ανασκόπησης, όσο και των πιο πάνω αναφερόμενων εργασιών καταρρίπτεται ο ισχυρισμός των μεμονωμένων εργασιών που αμφισβητούν και απορρίπτουν την θετική επίδραση του ΥΒΟ ως συμπληρωματική θεραπεία, τόσο ως προς την αποθεραπεία όσο και αναφορικά με την μείωση των μειζόνων ακρωτηριασμών στα διαβητικά έλκη κάτω άκρων.<sup>99</sup>

Μέσα από την έρευνα διαπιστώθηκε ότι η ΥΒΟ αποτελεί αποτελεσματική συνεπικουρική θεραπευτική προσέγγιση για τη θεραπεία διαβητικών ελκών κάτω άκρων. Από την ανάλυση των δεδομένων ενός νοσοκομείου στην Κύπρο, βρίσκονται σε απόλυτη ταύτιση με τα προαναφερθέντα, παρόλο το μικρό δείγμα ασθενών από μεμονωμένο κέντρο και την απουσία τυχαιοποίησης.

## **6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ**

Περιορισμοί της παρούσας συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης αποτέλεσαν ο περιορισμένος αριθμός πρόσφατων άρθρων (των τελευταίων έξι χρόνων) που να αναφέρονται στη χρήση της υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας εξειδικευμένα και ειδικότερα στη θεραπεία των διαβητικών ελκών κάτω άκρων ειδικότερα. Ως εκ τούτου συμπεριλήφθηκαν παλαιότερα άρθρα κυρίως τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για σκοπούς διενέργειας συγκρίσεων και ασφαλέστερης εξαγωγής συμπερασμάτων. Συνεπώς η ένδεια άρθρων δύναται να αποδοθεί στην υπερεξειδίκευση του θέματος και στο γεγονός ότι η θεραπεία βρίσκεται σε δυναμική εξελισσόμενη φάση διερεύνησης και έρευνας.

Η αναζήτηση των άρθρων περιορίστηκε στην ανεύρεση άρθρων στην Ελληνική και Αγγλική γλώσσα μόνο. Συμπεριλήφθησαν άρθρα στα οποία υπήρχε πρόσβαση στο πλήρες κείμενο και στα οποία υπήρχε ελεύθερη πρόσβαση από τις συνεργαζόμενες βιβλιοθήκες και βάσεις δεδομένων τόσο του Ανοικτού Πανεπιστημίου αλλά και των υπηρεσιών υγείας του υπουργείου.

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέσα από την παρούσα ανασκόπηση προκύπτει ότι η συνεπικουρική θεραπεία με ΥΒΟ βελτιώνει σημαντικά το ποσοστό αποθεραπείας των διαβητικών έλκων κάτω ακρών σε συνδυασμό με τις συνήθεις θεραπείες. Ταυτόχρονα, ελαττώνει τον κίνδυνο μειζόνων ακρωτηριασμών που ενδέχεται να προκύψουν σε αντίθεση με τα ίδια ποσοστά που προκύπτουν από τη χρήση των συνήθων θεραπειών μεμονωμένα. Συνεπώς, αποτελεί θεραπεία επιλογής στην αποθεραπεία χρόνιων διαβητικών ελκών που δεν ανταποκρίνονται στη βέλτιστη χρήση των συνήθων θεραπειών στα πλαίσια της ολιστικής διεπιστημονικής αντιμετώπισης του πάσχοντα. Ταυτόχρονα, η χρήση της διαδερμικής οξυμετρίας αποτελεί τον μόνο αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη απόκρισης σε θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο.

Επιπρόσθετα, οι ανεπιθύμητες δράσεις είναι σπάνιες, αναστρέψιμες και αποδεκτές, δεδομένου του γεγονότος ότι δεν υφίσταται κίνδυνος μόνιμης βλάβης, αναπηρίας ή απειλής για την ζωή του πάσχοντα. Παράλληλα, εκτιμούμε ότι αποτελεί οικονομικά συμφέρουσα επιλογή συνυπολογίζοντας τα ποικιλόμορφα οφέλη που προκύπτουν από την αύξηση του ποσοστού αποθεραπείας, και την αποτροπή της αναπηρίας, συνεπεία μειζόνων ακρωτηριασμών.

Στη βάση των πιο πάνω αποτελεσμάτων του ΥΒΟ εκτιμάται ότι επιτυγχάνεται βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών που θα επιλεγούν βάση συγκεκριμένων κριτηρίων να λάβουν τη εν λόγω θεραπεία. Τα δεδομένα από ένα νοσοκομείο στην Κύπρο είναι επιβεβαιωτικά των πιο πάνω αποτελεσμάτων.

### *Δήλωση συγκρουόμενων συμφερόντων*

Η πιο πάνω έρευνα στην διεξαγωγή της δεν υπήρχαν συγκρουόμενα συμφέροντα και διενεργήθηκε για τους σκοπούς της παρούσας διατριβής.

## **8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Mathieu D. et al. Handbook on hyperbaric medicine. Netherlands. Springer 2006.1-11.
2. Jain.k.k. Hyperbaric Medicine 4<sup>th</sup> edition. Germany, Hogrefe&Huber 2004.4-10.
3. Savoullas G, Aspects of diving and hyperbaric medicine in Cyprus, 17 annual meeting of EUBS on diving and hyperbaric medicine, Heraklion, Greece 1991:45-46.
4. Πολύβιος Σάββα προσωπική επικοινωνία 2014.
5. The Times.N (Jump up to:<sup>a b c</sup> Ecott, Tim (2007-03-03). "World's best wreck diving". London: The Times. (Accessed 2013-12-09).
- 6.<http://www.moh.gov.cy/moh/fgh/fgh.nsf/All/E8729D3120A0FCD2C22577B40045BC76?>  
(Accessed 2013-12-09).
7. Hunt TK, Pai MP. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. Surg Gynecol Obstet. 1972;135(4):561–567.
8. Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, Larsson J, Eneroth M, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. Diabetologia 2009;52:398–407.
9. Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. Diab Metab Res Rev. 2008;24(1):3-6.
10. Kalani M, Jörneskog G, Naderi N, Lind F, and Brismar K, “Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers—long-term follow-up,” Journal of Diabetes and Its Complications, 2002;16:153–158.
11. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. Diabetes Care. 2008;31:1679–85.
12. Iversen M.M, An Epidemiologic Study of Diabetes-Related Foot Ulcers, Department of Public Health and Primary Health Care, Bergen, Norway, 2009.
13. Boulton A.J.M, Connor H, Cavanagh P. The foot in diabetes (2nd ed.)Wiley, Chichester (1994).
14. Larsson J, Apelqvist J. Towards less amputations in diabetic patients: incidence, causes, cost, treatment and prevention review Acta Orthopaedica Scandinavica, 1995;66:181–192.

15. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic footinfections. *Clin Infect Dis*. 2004;39:885–910.
16. Hehenberger, K. M. (1997). In vitro studies of the diabetic condition using cultured fibroblasts with focus on wound healing. PhD thesis. Karolinska Institute, Stockholm, Sweden.
17. Tooke J.E. Microcirculation and diabetes *British Medical Bulletin*, 1989;45:206–223.
18. Kalani M, Brismar K, Fagrell B, Östergren J, Jörneskog G, Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers *Diabetes Care*, 1999;22:147–151.
19. McNeely M.J, Boyko E.J, Ahroni J.H, Stensel V.L, Reiber G.E, Smith D.G. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration: how great are the risks? *Diabetes Care*,1995;18:216–219.
20. Wagner F. W. “The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment,”*Foot and Ankle*, 1981;2:64–122.
21. Carter MJ, Fife CE, Bennett M Comment on: Margolis et al. lack of Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation: a cohort study. *Diabetes Care* 2013;36:1961-1966.
22. National Diabetes Education Program. Foot health and diabetes: Prevalence of foot symptoms and complications. National Diabetes Education Program. Bethesda, MD: National Institutes of Health: 2004.
23. Duzgun AP, Satir HZ, Ozozan O, Saylam B, Kulah B, Coskun F. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *J Foot Ankle Surg*. 2008;47:515–9.
24. Fife CE, Buyukcakir C, Otto G, Sheffield P, Love T, Warriner R 3rd Factors influencing the outcome of lower-extremity diabetic ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy.*Wound Repair Regen*. 2007 ;15:322-31.
25. Waniczek D, Kozowicz A, Muc-Wierzgoń M, Kokot T, Świętochowska E, Nowakowska-Zajdel E. Adjunct methods of the standard diabetic foot ulceration therapy. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;183:243-568.
26. Heinzelmann M, Scott M, Lam T. “Factors predisposing to bacterial invasion and infection,” *The American Journal of Surgery*, 2002;183:179–190.
27. Heng M.C, Harker J, Csathy G. et al., “Angiogenesis in necrotic ulcers treated with hyperbaric oxygen,”*Ostomy/Wound Management*, 2000;46:18–32.

28. Thom SR, Milovanova TN, Yang M, Bhopale VM, Sorokina EM, Uzun G, Malay DS, Troiano MA, Hardy KR, Lambert DS, Logue CJ, Margolis DJ. Vasculogenic stem cell mobilization and wound recruitment in diabetic patients: increased cell number and intracellular regulatory protein content associated with hyperbaric oxygen therapy. *Wound Repair Regen.* 2011;19:149-61.
29. Knighton DR, Silver IA, Hunt TK. Regulation of wound-healing angiogenesis-effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery.* 1981;90:262-70.
30. Hunt TK, Linsey M, Grislis H, Sonne M, Jawetz E. The effect of differing ambient oxygen tensions on wound infection. *Ann Surg.* 1975;181:35-9.
31. Bhutani S, Vishwanath G. Hyperbaric oxygen and wound healing. *Indian J Plast Surg.* 2012;45:316-24.
32. W. A. Zamboni, H. P. Wong, L. L. Stephenson, and M. A. Pfeifer, "Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: a prospective study," *Undersea and Hyperbaric Medicine,* 1997;24:175–179.
33. Faglia E, Favales F, Aldeghi A. et al., "Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer: a randomized study," *Diabetes Care,* 1996;19:1338–1343.
34. Thom S.R, "Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy," *Plastic and Reconstructive Surgery,* 2011 ;127:131–141.
35. Feldmeier JJ, Hampson NB. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. *Undersea Hyperb Med.* 2002;29:4-30.
36. Niinikoski J.H.A, "Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry," *World Journal of Surgery,* 2004;28:307–311.
37. Mader J.T, Brown G.L, Guckian J.C, Wells C.H, Reinarz J.A, "A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits," *Journal of Infectious Diseases,* 1980;142:915–922.
38. Löndahl M, "Hyperbaric oxygen therapy as treatment of diabetic foot ulcers," *Diabetes/Metabolism Research and Reviews,* 2012;28:78–84.
39. Löndahl M, Fagher K, Katzman P. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of diabetic foot disease? *Curr Diab Rep.* 2011;11:285-93.



40. Löndahl M. Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive treatment for diabetic foot ulcers. *nt J Low Extrem Wounds*. 2013;12:152-7.
41. Murphy PS, Evans GR. Advances in wound healing: a review of current wound healing products. *Plast Surg Int*. 2012;2012:190-436.
42. Indications for hyperbaric oxygen therapy. Definition of Hyperbaric Oxygen Therapy. UHMS. Available from: <http://membership.uhms.org/?page=Indications> . (accessed 2013/12/10).
43. Camporesi EC, editor. Current diseases approved for treatment, hyperbaric oxygen therapy: A Committee Report. UHMS Available from: <http://hyperbaric.org.uk/conditionsTreatment.htm> (accessed 213/11/05).
44. European committee for hyperbaric medicine. Lille, France: 2004. Proceedings of the 7<sup>th</sup> European consensus conference on hyperbaric medicine.
45. Sahni T, Singh P, John MJ. Hyperbaric oxygen therapy: Current trends and applications. *J Assoc Physicians India*. 2003;51:280–4.
46. Bhutani S. HBOT reduces fatigue in HIV positive patients. *Jour Marine Medical Society*. 2011;13:57–9.
47. Vishwanath G. Hyperbaric oxygen therapy in free flap surgery: Is it meaningful? *Medical journal armed forces India (MJAFI)* 2011;67:253–6.
48. Kulikovskiy M, Gil T, Mettanes I, Karmeli R, Har-Shai Y. Hyperbaric oxygen therapy for non-healing wounds. *Isr Med Assoc J*. 2009 ;11:480-5.
49. Latham E, Hare MA, Neumeister M. Schraga BD, Windle ML, Mosenifar Z, editors. Hyperbaric oxygen therapy. *E Medicine*. Medscape. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1464149-overview> . (accessed 213/11/05).
50. Michael N. Cram AE, Talavera F, Newsome RE, Slenkovich NG, Torre JT, editors. Hyperbaric oxygen therapy. *eMedicine*. from: <http://emedicine.com/plastic/topic526.htm> (accessed 2013/11/07).
51. Brimson CH, Nigam Y. The role of oxygen-associated therapies for the healing of chronic wounds, particularly in patients with diabetes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:411-8.
52. O'Reilly D, Pasricha A, Campbell K, Burke N, Assasi N, Bowen JM, Tarride JE, Goeree R. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic ulcers: systematic review and meta-analysis *Int J Technol Assess Health Care*. 2013;29:269-81.
53. Liu R, Li L, Yang M, Boden G, Yang G. Systematic review of the effectiveness of hyperbaric oxygenation therapy in the management of chronic diabetic foot ulcers. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:166-75.

54. Ayello EA. What does the wound say? Why determining etiology is essential for appropriate wound care. *Adv Skin Wound Care*. 2005;18:98-109.
55. McCulloch DK, de Asia RJ. UpToDate. Waltham, MA: 2012.
56. Mayberry JC, Moneta GL, Taylor LM Jr, Porter JM. Fifteen-year results of ambulatory compression therapy for chronic venous ulcers. *Surgery*. 1991; 109:575-81.
57. Brölmann FE, Ubbink DT, Nelson EA, Munte K, van der Horst CM, Vermeulen H. Evidence-based decisions for local and systemic wound care. *Br J Surg*. 2012 ;99:1172-83.
58. Bowering K, Ekoé J-M, Kalla TP. Foot care. Canadian Diabetes Association 2008: clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diab*. 2008;32:143-146.
59. Frykberg RG. A summary of guidelines for managing the diabetic foot. *Adv Skin Wound Care*. 2005;18:209-14.
60. Blume P, Driver VR, Tallis AJ, Kirsner RS, Kroeker R, Payne WG, Wali S, Marston W, Dove C, Engler RL, Chandler LA, Sosnowski BK. Formulated collagen gel accelerates healing rate immediately after application in patients with diabetic neuropathic foot ulcers. *Wound Repair Regen*. 2011;19:302-8.
61. Goldstein LJ. Hyperbaric oxygen for chronic wounds. *Dermatol Ther*. 2013;26:207-14.
62. Carls C, Molyneaux M, Hyperbaric oxygen therapy for treatment of diabetic foot ulcers [www.WoundCareAdvisor.com](http://www.WoundCareAdvisor.com) January/February 2013 • Volume 2, Number 1 (accessed 2014/01/03).
63. Thackham JA. The use of HBOT to treat chronic wounds: A review. *Wound Rep.Reg*. 2008;16: 321-330.
64. Sen CK, Khanna S, Gordillo G, Bagchi D, Bagchi M, Roy S. Oxygen, oxidants, and antioxidants in wound healing: an emerging paradigm. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;957:239-49.
65. Broughton II G ea. Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:1-32.
66. Sheffield PJ ea. Physiological and pharmacological basis of HBOT. In: Bakker DJ, Gramer FS, editors *Hyperbaric surgery*. Flag staff, AZ: Best publishing Company, 2002; 63-109.
67. Otto GH ea. Effects of smoking on cost and duration of HBOT for diabetic patients with non-healing wounds. *Undersea Hyperbaric Med* 2000;27:67-123.
68. Wattel F, Mathieu D, Coget JM, Billard V. Hyperbaric oxygen therapy in chronic vascular wound management. *Angiology* 1990;41: 59–65.

69. Bakker DJ. Hyperbaric oxygen therapy and the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16:55–58.
70. Fife CE, Smart DR, Sheffield PJ, Hopf HW, Hawkins G, Clarke D. Transcutaneous oximetry in clinical practice: consensus statements from an expert panel based on evidence. *Undersea Hyperb Med*. 2009;36:43-53.
71. Kaur S, Pawar M, Banerjee N, Garg R. Evaluation of the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the management of chronic nonhealing ulcer and role of periwound transcutaneous oximetry as a predictor of wound healing response: A randomized prospective controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012;28:70-5.
72. Löndahl M, Katzman P, Hammarlund C, Nilsson A, Landin-Olsson M. *Diabetologia*. Relationship between ulcer healing after hyperbaric oxygen therapy and transcutaneous oximetry, toe blood pressure and ankle-brachial index in patients with diabetes and chronic foot ulcers. 2011;54:65-8.
73. Niinikoski J. Hyperbaric oxygen therapy of diabetic foot ulcers, transcutaneous oxymetry in clinical decisionmaking. *Wounds* 2003;11: 458–461.
74. Albäck A, Venermo M, Vikatmaa P. *Duodecim*. [Critical lower limb ischemia as a future challenge]. 2009;125:432-8.
75. Kaya A, Aydin F, Altay T, Karapinar L, Ozturk H, Karakuzu C. Can major amputation rates be decreased in diabetic foot ulcers with hyperbaric oxygen therapy? *Int Orthop*. 2009;33:441-6.
76. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25:513–518.
77. Barnes RC. Point: hyperbaric oxygen is beneficial for diabetic foot wounds. *Clin Infect Dis*. 2006;43:188-92.
78. Hunter S, Langemo DK, Anderson J, Hanson D, Thompson P. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Adv Skin Wound Care*. 2010;23:116-9.
79. Zgonis T, Garbalosa JC, Burns P, Vidt L, Lowery C. A retrospective study of patients with diabetes mellitus after partial foot amputation and hyperbaric oxygen treatment. *J Foot Ankle Surg*. 2005;44:276-80.
80. Grolman RE, Wilkerson DK, Taylor J, Allinson P, Zatina MA. Transcutaneous oxygen measurements predict a beneficial response to hyperbaric oxygen therapy in patients with nonhealing wounds and critical limb ischemia. *Am Surg*. 2001;67: 1072-1079.

81. Oubre CM, Roy A, Toner C, Kalns J. Retrospective study of factors affecting non-healing of wounds during hyperbaric oxygen therapy. *J Wound Care*. 2007;16:245-250.
82. Recommendations of the jury. *Hyperbaric medicine. Hyperbaric oxygen in the management of foot lesions in diabetic patients*. 4th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. 1998; 4-5.
83. Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, Maltezos E. The role of hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot ulcers. *Angiology*. 2012;63:302-14.
84. Cianci P. Advances in the treatment of the diabetic foot: is there a role for adjunctive hyperbaric oxygen therapy? *Wound Rep Reg*. 2004;12:2-10.
85. Ra'kel A, Huot C, Ekoe' JM. Canadian Diabetes Association Technical Review: the diabetic foot and hyperbaric oxygen therapy. *Can J Diabetes*. 2006;30:411-421.
86. Hyperbaric Oxygen therapy for wound Healing- Part 1 Blue Cross Blue Shield Association TEC, Technology Assessment, August 1999 USA.
87. Hyperbaric Oxygen. Australian Medicare service Advisory Committee (MSAC). Technology Assessment. April 2000. Canberra, Australia.
88. American Diabetes Association. Consensus Development conference on Diabetic Foot Wound Care. *Diabetes Care* 1999;22:1354-1360.
89. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;18:4.
90. Lin TF, Chen SF, Niu KC. The vascular effects of hyperbaric oxygen therapy in treatment of early diabetic foot. *Undersea Hyperb Med*. 2001;28:63.
91. Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasco C, Passemard R, Stephan D, et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care*. 2003;26:2378-2382.
92. Grimaldi L, Ferretti M, Reggio S, Robustelli U, Fabozzi M, Amato B, Danzi M. Clinical efficacy of HBOT (hyperbaric oxygen therapy) in the treatment of foot ulcers in elderly diabetic patient: our experience. *MC Surgery* 2013;13.
93. Lyon KC. The case for evidence in wound care: investigating advanced treatment modalities in healing chronic diabetic lower extremity wounds. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2008;35:585-90.

94. Aydin F, Kaya A, Karapinar L, Kumbaraci M, Imerci A, Karapinar H, Karakuzu C, Incesu M. IGF-1 Increases with Hyperbaric Oxygen Therapy and Promotes Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers. *J Diabetes Res.* 2013;2013:567- 834.
95. Londahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33:998-1003.
96. Boulton AJ. Hyperbaric oxygen in the management of chronic diabetic foot ulcers *Curr Diab Rep.* 2010;10:255-6.
97. Krishnan S, Nash F, Baker N, Fowler D, Rayman G. Reduction in diabetic amputations over 11 years in a defined U.K. population: benefits of multidisciplinary team work and continuous prospective audit. *Diabetes Care.* 2008 ;31:99-101.
98. Baroni G, Porro T, Faglia E, et al. Hyperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. *Diabetes Care.* 1987;10:81-86.
99. Margolis DJ, Gupta J, Hoffstad O, Papdopoulos M, Glick HA, Thom SR, Mitra N. Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation: a cohort study. *Diabetes Care.* 2013;36:1961-6.
100. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Adjunctive hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers. *HTA* 2007;75.
101. IDF Diabetes Atlas, 5<sup>th</sup> edition, 2012.104. Bruhn-Olszewska B, Korzon-Burakowska A, Gabig-Cimińska M, Olszewski P, Węgrzyn A, Jakóbkiewicz-Banecka J. Molecular factors involved in the development of diabetic foot syndrome. *Acta Biochim Pol.* 2012;59:507-13.
102. Cornell S, Dorsey VJ. Diabetes pharmacotherapy in 2012: considerations in medication selection. *Post grad Med.* 2012;124:84-94.
103. Sharkey S. Current indications for hyperbaric oxygen therapy. *Journal of the Australian Defence Health Service (ADF Health)* 2000;1:64-72.
104. Warriner RA 3rd, Hopf HW. The effect of hyperbaric oxygen in the enhancement of healing in selected problem wounds. *Undersea Hyperb Med.* 2012;39:923-35.
105. Greer N, Foman NA, MacDonald R, Dorrian J, Fitzgerald P, Rutks I, Wilt TJ. Advanced wound care therapies for non healing diabetic, venous, and arterial ulcers: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;159:532-42.
106. Chow I, Lemos EV, Einarson TR. Management and prevention of diabetic foot ulcers and infections: a health economic review. *Pharmacoeconomics.* 2008;26:1019-1035.

107. Chuck AW, Hailey D, Jacobs P, Perry DC. Cost-effectiveness and budget impact of adjunctive hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24:178-183.
108. Guo S, Counte MA, Gillespie KN, Schmitz H. Cost- effectiveness of adjunctive hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic ulcers. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003;19:731-737.
109. Ong M. Hyperbaric oxygen therapy in the management of dia- betic lower limb wounds. *Singapore Med J*. 2008;49:105-109.
110. Berendt AR. Counterpoint: hyperbaric oxygen for diabetic foot wounds is not effective. *Clin Infect Dis*. 2006;43:193-198.
111. Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in dia- betic foot. *J Postgrad Med*. 1992;38:111-114.
112. Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM*. 2004;97:385-395.
113. O'Reilly D, Linden R, Fedorko L, Tarride JE, Jones WG, Bowen JM, Goeree R. A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial comparing standard wound care with adjunctive hyperbaric oxygen therapy (HBOT) to standard wound care only for the treatment of chronic, non-healing ulcers of the lower limb in patients with diabetes mellitus: a study protocol. *Trials*. 2011;7:12- 69.
114. Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. Health-related quality of life in patients with diabetes mellitus and foot ulcers. *J Diabetes Complications*. 2000;14:235-41.
115. Armstrong DG, Lavery LA, Wrobel JS, Vileikyte L. Quality of life in healing diabetic wounds: does the end justify the means? *J Foot Ankle Surg*. 2008;47:278-82.
116. Lin HI, Chu SJ, Perng WC, Wu CP, Lin ZY, Huang KL. Hyperbaric oxygen attenuates cell growth in skin fibroblasts cultured in a high-glucose medium. *Wound Repair Regen*. 2008 ;16:513-9.
117. Londahl M, Landin-Olsson M, Katzman P. Complications- hyperbaric oxygen therapy improves health-related quality of life in patients with diabetes and chronic foot ulcer. *Diabet Med*. 2011;28:186-190.
118. Hjelm K, Löndahl M, Katzman P, Apelqvist P. Diabetic persons with foot ulcers and their perceptions of hyperbaric oxygen chamber therapy. *Journal of Clinical Nursing*. 2009:1975–1985.
119. Katarina H, Magnus L, Per K, Jan A. Diabetic persons with foot ulcers and their perceptions of hyperbaric oxygen chamber therapy. *J Clin Nurs*. 2009;18:1975-85.

120. Bishop AJ, Mudge E. *Int Wound J*. Diabetic foot ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: a review of the literature. 2014;11:28-34.
121. Carrington AL, Mawdsley SK, Morley M, Kincey J, Boulton AJ. Psychological status of diabetic people with or without lower limb disability. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996 ;32:19-25.
122. Boulton AJ. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi lecture. *Diabetologia*. 2004;47:1343-53.
123. Bishop A. Stress, social support and coping with a diabetic foot ulcer. *Diabetologia*. 2007;10:76-82.
124. Mast BA. The skin. In: Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ, editors. *Wound healing : biochemical and clinical aspects*. Philadelphia: WB. Saunders;1992 :344-55.
125. Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, Shim EK. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatol Surg*. 2008;34:1159-1169.
126. Sorensen LT, Karlsmark T, Gottrup F. *Ann Surg*. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial. 2003;238:1-5.
127. Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg*. 1991;126:1131-4.
128. Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med*. 1992 Jul 15;93(1A):22-24.
129. Mosely LH, Finseth F. Cigarette smoking: impairment of digital blood flow and wound healing in the hand. *Hand*. 1977;9:97-101.
130. Sherlock S. Comment on: Margolis et al. Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation: a cohort study. *Diabetes Care* 2013;36:1961-1966.
131. Novaleski C. Does hyperbaric oxygenation therapy benefit in the treatment of non-healing wounds in diabetic patients?. *The Internet Journal of Academic Physician Assistants*. 2008;6.(accessed 2013/12/07).
132. Sahni T, Hukku S, Jain M, Prasad A, Prasad R, Singh K. Recent advances in hyperbaric oxygen therapy. *Medicine update. Assoc Physicians India*. 2004;14:632-9.
133. Wang C, Schwaitzberg S, Berliner E, Zarin DA, Lau J. Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. *Arch Surg*. 2003;138:272-280.
134. Orsted HL, Poulson R; Advisory Group, Baum J, Christensen D, Despatis M, Goettl K, Haligowski D, Ho C, Louis K, O'Sullivan-Drombolis D, Winberg V, Woo KY. Evidence-based practice standards for the use of topical pressurised oxygen therapy. *Int Wound J*. 2012;9:271-84.

135. Tang Z, Louie RF, Lee JH, Lee DM, Miller EE, Kost GJ. Oxygen effects on glucose meter measurements with glucose dehydrogenase- and oxidase-based test strips for point of care testing. *Crit Care Med*. 2001;29:1062-70.
136. Plafki C, Peters P, Almeling M, Welslau W, Busch R. Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Space Environ Med*. 2000;71:119-24.
137. Karahatay S, Yilmaz YF, Birkent H, Ay H, Satar B. Middle ear barotrauma with hyperbaric oxygen therapy: incidence and the predictive value of the nine-step inflation/deflation test and otoscopy. *Ear Nose Throat J*. 2008;87:684-8.
138. Heyneman CA, Lawless-Liday C. Using hyperbaric oxygen to treat diabetic foot ulcers: safety and effectiveness. *Crit Care Nurse*. 2002;22:52-60.
139. Murphy DG, Sloan EP, Hart RG, Narasimhan K, Barreca RS. Tension pneumothorax associated with hyperbaric oxygen therapy. *Am J Emerg Med*. 1991;9:176-9.
140. Trytko BE, Bennett M. Hyperbaric oxygen therapy. Complication rates are much lower than author suggest *BMJ*. 1999 17;31:1077- 1078.
141. Yildiz S, Uzun G, Uz O, Ipcioglu OM, Kardesoglu E, Ozcan O. Clin Invest N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels increases after hyperbaric oxygen therapy in diabetic patients. *Med*. 2008;31:231-235.
142. Broussard CL. Hyperbaric oxygenation and wound healing. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2003;30:210-6.
143. Sheffield PJ, Desautels DA. Hyperbaric and hypobaric chamber fires: a 73-year analysis. *Undersea Hyperb Med*. 1997;24:153-64.