

Università degli Studi di Padova
Scuola di Medicina e Chirurgia
Corso di Laurea in Infermieristica

Tesi di Laurea

**UTILIZZO DELLA MEMBRANA AMNIOTICA NELL'AMBITO DEL
WOUND CARE: REVISIONE BIBLIOGRAFICA**

Relatore: Dott. Sfriso Paolo

Correlatrice: Dott.ssa Trojan Diletta

Laureanda: Colizzi Ilaria

Anno accademico 2014-2015

INDICE

ABSTRACT

INTRODUZIONE **1**

LA MEMBRANA AMNIOTICA **3**

- 1.1 Selezione della donatrice 3
- 1.2 Prelievo della membrana amniotica 4
- 1.3 Processazione e conservazione 4
- 1.4 Anatomia 7
- 1.5 Proprietà 8
- 1.6 Cenni storici 11
- 1.7 Obiettivo della tesi 13

MATERIALI E METODI **15**

RISULTATI **17**

- 3.1 In che tipo di lesioni è stata verificata l'efficacia della membrana amniotica? 19
- 3.2 Quali sono le attuali metodiche di medicazione di queste lesioni? 22
- 3.3 Quali sono i miglioramenti che questa tecnica può apportare in termini di guarigione della ferita, dolore, infezione e *comfort* del paziente? 26
- 3.4 Quali sono le modalità per eseguire una corretta medicazione; come deve essere effettuata la medicazione? 30

DISCUSSIONE **37**

CONCLUSIONI **41**

BIBLIOGRAFIA

ALLEGATI

ABSTRACT

Background: l'assistenza ad un paziente che presenta delle ferite croniche richiede un impegno cospicuo, e la scelta della più corretta medicazione può fornirgli importanti migliorie in termini di *comfort*, dolore e guarigione. Ad oggi, i trattamenti delle lesioni sono diversi ma nessuno di loro garantisce una riduzione efficace del dolore e la quasi totalità dei trattamenti richiede un costo molto elevato per poter essere considerato un approccio di routine. Fino ad oggi la placenta è stata considerata un materiale di scarto post-parto, ma, grazie alla ricerca e ai progressi avvenuti nell'ultimo secolo essa sta iniziando ad essere riconosciuta come importante risorsa per il *wound care*.

Obiettivo: la revisione bibliografica si pone l'obiettivo di esplorare gli ambiti di applicazione della membrana amniotica come materiale biologico nel *wound care* e valutare, attraverso la letteratura, la sua efficacia ed importanza per la pratica infermieristica.

Materiali e metodi: La ricerca è stata condotta consultando le banche dati PubMed, Scopus Cinhal e Cochrane. Sono stati considerati gli articoli pubblicati negli ultimi 10 anni, in lingua italiana e inglese, condotti sulla specie umana e con la disponibilità di *full text*. E' stato inoltre valutato del materiale fornito dalla Fondazione Banca dei Tessuti di Treviso Onlus.

Risultati della ricerca: l'efficacia della membrana amniotica è stata verificata nel trattamento di diversi processi patologici, alcuni di questi sono già stati ampiamenti analizzati nei diversi studi ma il suo utilizzo si sta ampliando in diversi settori della medicina e della chirurgia. La membrana possiede molte proprietà biologiche che permettono di fornire numerosi vantaggi in termini di degenza ospedaliera, costi di trattamento, guarigione delle lesioni e diminuzione del dolore. Inoltre la membrana è facilmente maneggiabile e applicabile e grazie alle sue proprietà adesive non richiede l'uso di tecniche di applicazione invasive.

Conclusioni: la membrana amniotica si è dimostrata essere un materiale sicuro ed efficace per il trattamento di diverse patologie. Permette di migliorare la qualità di vita dei pazienti e favorire i professionisti sanitari nella pratica clinica.

INTRODUZIONE

La perdita dell'integrità cutanea a causa di una ferita o di un'ulcera comporta una vera e propria disabilità per il paziente e nel caso di regioni lese molto ampie, può portare anche alla morte dello stesso. La guarigione delle ulcere, in particolar modo di quelle croniche, costituisce un'importante sfida clinica non solo per la loro elevata prevalenza e per l'impatto sulla qualità della vita, ma anche in ragione delle loro conseguenze economiche sul sistema di assistenza sanitaria (1). Le ulcere sono una patologia che colpisce soprattutto la popolazione diabetica e anziana, e sono tuttora in continuo aumento; attualmente, solo in Italia, le persone che si trovano in questa condizione sono più di un milione (2). In presenza di lesioni, oltre al prolungato e costante impegno volto alla guarigione delle stesse e alle loro possibili complicazioni, i pazienti devono, poi, confrontarsi con complesse conseguenze psicosociali (3).

Nel sostentamento della vita, la cute gioca un ruolo cruciale attraverso la termoregolazione, la regolazione dell'omeostasi dei fluidi, delle proteine e degli elettroliti agendo come barriera di protezione degli organi interni dall'ambiente esterno e dall'azione nociva di agenti biologici. Inoltre, la cute è sede di numerose terminazioni nervose della sensibilità somatica e le sue risposte emozionali, assieme alle attività mimiche, la rendono un potente mezzo di comunicazione sociale. Quando questa barriera è interrotta a causa delle lesioni, queste funzioni non sono più eseguite in modo adeguato ed è quindi fondamentale ripristinare la sua integrità il prima possibile (4). Tuttavia la guarigione è rappresentata da un processo biologico complesso che comprende una serie di eventi consecutivi che mirano a riparare il tessuto danneggiato. I processi fisiologici coordinati e interrelati coinvolgono l'emostasi, l'infiammazione, l'angiogenesi, la formazione di tessuto granuloso e cicatriziale (5). E' stato dimostrato che la presenza di eventuali disturbi nella sequenza o nella durata di questi eventi può provocare la persistenza della lesione (6). Le cause che danno origine alle ferite possono essere numerose e diverse tra le quali si possono individuare il diabete, l'insufficienza venosa, i tumori e i traumi. Le principali lesioni che richiedono un impegno costante per i sanitari sono: la fascite necrotizzante, le ustioni, le ulcere (diabetiche, vascolari e croniche), i difetti della mucosa orale causati da tumori e l'epidermolisi bollosa (7). Ad oggi, i trattamenti sono diversi ma nessuno di loro garantisce una riduzione efficace del dolore e in molti casi addirittura esso diventa

resistente alle terapie. I trattamenti possono essere aggressivi, causando un aumento della morbilità e producendo una cicatrizzazione ipertrofica della ferita; inoltre, la quasi totalità dei trattamenti richiede un costo molto elevato per poter essere considerato un approccio di routine. In alcune patologie il ciclo di guarigione incontra numerose cadute facendo aumentare il periodo di degenza e i costi, diminuendo ulteriormente l'autonomia del paziente (5,7-10). Una soluzione a questo problema, sia in termini di percentuale delle guarigioni (e quindi di qualità della vita), sia in termini di costi per il sistema socio-sanitario, è rappresentata dai sostituti cutanei. La ricerca di una medicazione biologica ideale per le lesioni come sostituto della pelle del paziente è iniziata più di un secolo fa e continua ancora oggi attraverso la medicina rigenerativa, essa rappresenta il processo che permette la sostituzione o la rigenerazione cellulare, di tessuti o di organi umani al fine di ripristinare o stabilire la loro normale funzione. Il medesimo termine è anche riferito a un gruppo di approcci biomedici con applicazioni cliniche che implicano l'uso delle cellule staminali. L'ingegneria tissutale negli ultimi anni ha registrato dei progressi sostanziali nella guarigione delle ferite in quanto, grazie all'uso di sostituti cutanei e annessi, viene stimolata la produzione di alcuni componenti essenziali tra cui i diversi fattori di crescita, le citochine e il collagene. Inoltre, viene favorita la formazione dell'impalcatura su cui la ferita si ripara e rigenera, componente essenziale per una guarigione ottimale. Nonostante i progressi delle tecniche di coltura cellulare e gli sviluppi in matrici del derma, i sostituti cutanei ingegnerizzati devono ancora raggiungere un uso diffuso in sanità (4,11).

E' risaputo che gli obiettivi principali del *wound care* sono quelli di mantenere l'ambiente della lesione pulito e promuovere una guarigione rapida e completa della ferita, al fine di ridurre le complicanze che possono aumentare il rischio di mortalità e morbilità del paziente (2). La presenza di fluidi, di calore e la perdita di nutrienti contribuiscono al processo di contaminazione e sepsi e sono associati al dolore e alla diminuzione della mobilità che potrebbe ostacolare seriamente il recupero del paziente. I sostituti biologici possono promuovere una rapida e completa guarigione della lesione (12). L'assistenza a un paziente che presenta delle ferite croniche o acute richiede un impegno cospicuo e la scelta della più corretta medicazione può fornire importanti miglie al paziente in termini di *comfort*, dolore e guarigione. E', quindi, importante che i professionisti sanitari siano a conoscenza delle nuove tecniche, delle tecnologie e dei prodotti che possono aiutare a fornire cure ottimali e a promuovere risultati positivi per le ferite difficili (13).

LA MEMBRANA AMNIOTICA

L'accesso a prodotti costosi per la guarigione delle ferite non è un'opzione in molti paesi. In queste situazioni la creatività e l'innovazione hanno portato alla scoperta di molte alternative come l'uso della membrana amniotica, essa infatti, possiede tutte le caratteristiche per poter essere considerata un sostituto biologico ideale. L'uso della membrana amniotica come tessuto ha una storia di varie decadi, ma il rinnovato interesse negli ultimi anni è dovuto alla scoperta delle sue cellule staminali. Le cellule amniotiche costituiscono una fonte preziosa per il trapianto cellulare e per la medicina rigenerativa. Le cellule che derivano dalla membrana amniotica sono in grado di differenziarsi in molte tipologie di cellule mature come adipociti, osteociti, condrociti, miociti, cardiomiociti, epatociti, neurociti e cellule vascolari endoteliali (11). Fino ad oggi la placenta è stata considerata un materiale di scarto post-parto, ma, grazie alla ricerca e ai progressi avvenuti nell'ultimo secolo essa sta iniziando ad essere riconosciuta come importante risorsa per il *wound care*.

1.1 Selezione della donatrice

La donazione della placenta è il frutto di una stretta sinergia e collaborazione tra tutti gli attori coinvolti nel processo; in particolare la fase di *procurement* vede protagonisti il reparto dove avviene il prelievo, il Centro di Coordinamento Prelievo e Trapianto (CCPT) e la Banca dei Tessuti. Le donatrici sono selezionate sulla base di rigorosi criteri emanati dal Centro Nazionale Trapianti dopo parto cesareo in elezione (14). L'idoneità di una persona per la donazione della membrana amniotica si basa sulla storia medica e sociale, sullo stato clinico, sull'esame fisico e sui risultati degli esami sierologici effettuati sul sangue prelevato. La selezione della donatrice di placenta avviene secondo le modalità di selezione dei donatori di tessuti da vivente tra le quali: l'anamnesi patologica della donatrice deve essere negativa per tutte le neoplasie sia maligne che benigne, la sierologia deve risultare negativa oltre che per HIV 1 e 2, Ac anti-HCV e HBsAg, anche per sifilide, citomegalovirus e toxoplasmosi; non devono essere presenti anomalie ecografiche, malformazioni note e/o patologie a carico del nascituro, l'età gestazionale deve essere superiore alle 35 settimane, il parto deve essere effettuato con taglio cesareo elettivo e, infine, entrambi i genitori non devono aver messo in atto comportamenti a rischio (14). Da un punto di vista biologico, la placenta costituisce un "rifiuto ospedaliero", per la cui

eliminazione non è necessario richiedere un consenso; tuttavia il tessuto che diventa utilizzabile acquista un valore che impone la richiesta del consenso per l'utilizzo. La persona responsabile del processo di donazione deve garantire che la donatrice sia stata adeguatamente informata degli aspetti relativi al processo di donazione e prelievo, prima della donazione. Le informazioni devono essere fornite dal personale sanitario appositamente formato, capace di comunicarle in modo chiaro e adeguato, rispondendo alle eventuali domande della donatrice. Dette informazioni riguardano: lo scopo e la natura del prelievo, le conseguenze e i rischi per la donatrice e il neonato, gli esami analitici a cui deve essere sottoposta, la registrazione e la protezione dei dati della donatrice, la riservatezza medica e lo scopo terapeutico della donazione (14).

1.2 Prelievo della membrana amniotica

Il prelievo è effettuato, direttamente in sala operatoria, da professionisti che hanno completato un programma di addestramento promosso dalla banca tessuti di riferimento. Le operazioni di prelievo devono essere eseguite con procedure asettiche, in modo da salvaguardare le proprietà del tessuto e ridurre il rischio di contaminazione batterica, deve inoltre, essere posta particolare attenzione alla salute e alla sicurezza della donatrice e del neonato. Una volta che la placenta arriva nella banca dei tessuti di riferimento, la procedura prevede la verifica dei seguenti punti: l'identità della donatrice, la documentazione relativa al consenso, la valutazione dei criteri di selezione della donatrice e la valutazione degli esami di laboratorio (14).

1.3 Processazione e conservazione

I trapianti di tessuti e di cellule hanno conosciuto nell'ultimo decennio una notevole evoluzione grazie ai progressi conseguiti nel campo delle tecniche di coltura cellulare e della biologia delle bassissime temperature -80°C , -160°C (criobiologia). I risultati ad oggi ottenuti dimostrano che i tessuti omologhi congelati o crioconservati possono essere considerati materiali di elevata qualità e mantengono le originali proprietà emodinamiche, induttive, conduttive ed elastiche (5). Ogni regione d'Italia possiede una Banca dei Tessuti di riferimento, in Veneto questo ruolo è ricoperto dalla Banca dei Tessuti di Treviso Onlus (FBTV) che rappresenta la struttura di riferimento anche per il Friuli Venezia Giulia, Trentino e Marche. La placenta viene portata dall'ospedale che ha effettuato la

segnalazione di donazione, principalmente dalle provincie di Venezia, Rovigo, Treviso, Belluno e Trento nei laboratori FBTV, garantendo un'adeguata temperatura di trasporto, con provette di sangue della donatrice, sulle quali verranno effettuate tutte le analisi sierologiche e molecolari necessarie ad escludere patologie infettive in atto. Una volta arrivata presso i laboratori FBTV, viene lavata con fisiologica sterile, per liberarla dal sangue e dai coaguli ematici, si scolla la membrana amniotica dal corion sottostante, facendo attenzione a non danneggiarla. Dopo ripetuti lavaggi, la membrana viene distesa sopra un filtro di nitrocellulosa con il lato staminale verso il basso, in contatto con lo stesso per facilitare il chirurgo al momento dell'intervento. La membrana viene immersa in un *cocktail* antibiotico a +4°C per 24 ore in condizioni sterili. La membrana viene ritagliata in *patch* di varie dimensioni a seconda dei vari utilizzi: dalla 3x3 cm² in campo oculistico, alla 10x15 cm² per i grandi ustionati. A ogni *step* di processazione, sono condotte le analisi microbiologiche sul tessuto, al fine di escludere qualsiasi tipo di contaminazione. Per ogni *patch* di membrana amniotica si definiscono le caratteristiche dimensionali e strutturali, è riportata una descrizione del tessuto e delle eventuali lesioni fornendo una valutazione anatomica-macroscopica con un *grading* ben definito (5,14). I *patches* vengono arrotolati ed inseriti in *cryovials* con una soluzione crioconservante, contenente il dimetilsolfossido come protettore. La crioconservazione è effettuata all'interno di una camera di congelamento programmata che abbassa la temperatura in modo lento e costante per evitare shock termici, fino a -140°C. I *patches* vengono, poi, immersi in vapori di azoto liquido a -180°C. Quando il chirurgo richiede il *patch* di membrana, esso viene scongelato in un bagnetto termostato a +60°C, il filtro di nitrocellulosa viene cambiato e il tessuto ripetutamente lavato con soluzione fisiologica sterile per eliminare la sostanza crioconservante (14).

Le tecniche di conservazione della membrana amniotica sono diverse, oltre alla crioconservazione, vi è il congelamento a -80°C, la liofilizzazione e l'irradiazione. La crioconservazione è una tecnica di conservazione a lungo termine che permette di mantenere inalterata gran parte delle caratteristiche strutturali, morfologiche e biologiche. Ogni Banca mette a punto il proprio protocollo che prevede l'impiego di terreno base nutriente e di un agente crioprotettore all'interno di sacche sterili in polietilene. In questo modo si evita lo shock da iperosmolarità, impedendo il danneggiamento delle cellule ed evitando di comprometterne la loro vitalità. Il liquido di crioconservazione impedisce

all'acqua contenuta nel tessuto di formare cristalli che altrimenti danneggerebbero la struttura del tessuto. Un tessuto conservato in azoto liquido dà una risposta immunologica minore perché viene conservato a -140°C e poi successivamente scongelato, ciò fa sì che i recettori di istocompatibilità vengano notevolmente ridotti. Il tessuto una volta scongelato può essere conservato a $+4^{\circ}\text{C}$ per un massimo di 7 giorni. I tessuti crioconservati a temperatura uguale o inferiore a -80°C possono rimanere depositati per un periodo di 5 anni oltre il quale verranno eliminati secondo la vigente normativa nel rispetto delle procedure specifiche (13,15). I tessuti crioconservati pronti per l'impianto non devono essere ricongelati una volta scongelati (14,16-17). La liofilizzazione consiste nella rimozione dell'acqua sottovuoto dal tessuto precedentemente congelato mediante un processo di sublimazione che comporta il passaggio diretto dalla fase solida (ghiaccio) alla fase gassosa (vapore) senza passare per la fase liquida. Il tessuto è sottoposto a un processo d'inattivazione virale/sterilizzazione terminale mediante gamma radiazione che ne garantisce la sicurezza dal punto di vista microbiologico e virale, dimostrata da studi di convalida. Il trattamento eseguito in condizioni strettamente controllate permette di mantenere intatte le caratteristiche meccaniche e biologiche dei tessuti. La disidratazione del tessuto provoca un arresto delle attività enzimatiche e delle reazioni di degradazione permettendone la conservazione per lunghi periodi. I tessuti disidratati per liofilizzazione confezionati in contenitori sterili possono essere conservati a temperatura ambiente al riparo dalla luce per un periodo massimo di 12 mesi. La liofilizzazione è un metodo per la conservazione ma non per la sterilizzazione, la quale deve essere ottenuta attraverso un protocollo asettico o una sterilizzazione addizionale (2,14,18). Per la tecnica d'irradiazione ionizzante a raggi gamma sono disponibili strutture d'irradiazione commerciali o ospedaliere. La dose minima raccomandata per la sterilizzazione batterica è di 25 kGray. L'inattivazione virale dipende da numerosi fattori e non può essere raccomandata alcuna dose specifica ma deve essere, se possibile, validata e giustificata da prove, dalla letteratura o da specifiche evidenze. Il protocollo usato deve essere validato tenendo in considerazione la carica microbica iniziale e deve essere eseguito da strutture che seguono una pratica di buona irradiazione. Diversi studi hanno dimostrato che questa tecnica di conservazione può causare danni strutturali alla membrana, degradarne l'epitelio e danneggiare lo strato compatto e dei fibroblasti, l'esito di questa tecnica è variabile a seconda della dose di radiazione, della carica microbica e della resistenza batterica. I

tessuti sterilizzati attraverso irradiazione hanno la stessa corrispondente data di scadenza dei tessuti liofilizzati (12 mesi) (9,14).

1.4 Anatomia

La membrana amniotica, durante la gravidanza, avvolge l'embrione e delimita la cavità amniotica entro la quale è contenuto il liquido amniotico che ha funzioni protettive nei confronti dell'organismo in via di sviluppo e si prolunga fino alla superficie del funicolo ombelicale. La cavità amniotica deve accrescere armonicamente le proprie dimensioni per poter accogliere l'aumento del volume del concepito al fine di fornirgli un ambiente di crescita ideale. Per questo motivo la membrana si dimostra un tessuto metabolicamente attivo che rimodella continuamente la propria matrice extracellulare attraverso processi regolati dalla segnalazione paracrina (19).

La membrana amniotica si presenta macroscopicamente come un sottile foglietto trasparente, elastico e resistente che si stacca facilmente dal corion con una semplice trazione di pinza a punte smusse. Essa può essere maneggiata con molta facilità senza essere danneggiata e può essere suturata agevolmente con aghi e fili (19). L'amnion è composto istologicamente da 5 strati distinti che comprendono l'epitelio, la membrana basale ed uno strato avascolare formato da uno strato compatto, uno strato di fibroblasti e uno strato intermedio o spugnoso (18). L'epitelio è lo strato più interno, più vicino al feto ed è costituito da un singolo strato di cellule epiteliali disposte uniformemente sulla membrana basale. La membrana basale è una sottile lamina composta dal collagene di tipo III e IV e dalle glicoproteine non collageniche: laminina, entactina e fibronectina. Lo strato compatto è una superficie densa quasi totalmente priva di cellule e forma la principale struttura fibrosa dell'amnion. Il collagene di questa superficie è secreto dalle cellule mesenchimali situate nello strato di fibroblasti. Nello strato compatto predomina il collagene di tipo I e III che forma dei fasci paralleli che permettono di sostenere l'integrità meccanica della membrana, mentre il collagene V e VI, contenuto nel medesimo strato in minore quantità, forma dei filamenti connessi alla membrana basale. Lo strato di fibroblasti è lo strato più spesso dell'amnion ed è formato da fibroblasti incorporati all'interno di una rete di collagene e glicoproteine non collageniche. Lo strato intermedio è quello più esterno e costituisce l'interfaccia tra l'amnion e il corion. Il suo abbondante contenuto di proteoglicani e glicoproteine gli conferisce un aspetto spugnoso, inoltre contiene un

reticolo non fibrillare per lo più di collagene di tipo III (19). La membrana amniotica non contiene vasi sanguigni o nervi, le sostanze nutritive sono fornite alla membrana direttamente per diffusione dal liquido amniotico o dalla sottostante decidua. Analogamente, la membrana amniotica secerne sostanze sia nel liquido amniotico che verso l'utero, influenzando l'omeostasi del liquido amniotico e la fisiologia delle cellule materne (19). Durante le fasi di sviluppo lo strato mesenchimale esterno dell'amnion si pone a contatto con lo strato mesenchimale interno del corion formando il corion-amnion o membrana corionica (19). Il corion è tre volte più spesso dell'amnion ed è composto da tre strati: uno strato reticolare, una membrana basale e uno strato trofoblasto che aderisce alla decidua materna mediante i villi coriali. Lo strato reticolare che forma la maggior parte dello spessore del corion, è formato da collagene di tipo I,III,IV,V e VI e si pone a contatto con lo strato spugnoso dell'amnion. La membrana basale ancora il trofoblasto allo strato reticolare mediante il collagene di tipo IV, fibronectina e laminina, mentre lo strato più esterno è composto da 2-10 strati di trofoblasti in contatto con la decidua (19).

1.5 Proprietà

La membrana amniotica è particolarmente interessante per le sue proprietà che ne consentono un vasto utilizzo. Diversi studi clinici hanno mostrato importanti risultati circa il successo di una spontanea riepitelizzazione associata all'uso della membrana amniotica nella medicazione di lesioni. La membrana amniotica promuove la proliferazione e la differenziazione di diverse tipologie cellulari, rilasciando importanti fattori di crescita. Koizumi et al (20) hanno esaminato l'espressione del RNA messaggero e la concentrazione proteica dei più importanti fattori di crescita e recettori cellulari a livello dell'epitelio e dello stroma amniotico. Lo studio ha riscontrato la presenza di diversi fattori di crescita tra cui il fattore di crescita epidermica (EGF), il fattore di crescita trasformante (TGF- α , TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3), il fattore di crescita dei cheratinociti (KGF) e il relativo recettore (KGFR), il fattore di crescita degli epatociti (HGF) e il relativo recettore (HGFR) e dei fibroblasti (FGF) localizzati nell'epitelio della membrana amniotica. I fattori di crescita svolgono un ruolo critico nella regolazione dello sviluppo dei tessuti, in particolar modo il TGF- β aumenta la sintesi degli inibitori della proteasi, promuove l'adesione cellulare e sopprimere la sintesi della proteasi degradante la matrice, stimolando la sintesi e la deposizione delle proteine della matrice extracellulare. Come tale il TGF- β è considerato il

fattore di crescita più influente nel controllo dell'attività dei fibroblasti durante la guarigione della ferita (20). La membrana è anche dotata di vari fattori di crescita che promuovono l'angiogenesi inducendo la formazione del tessuto di granulazione. Essa conserva le componenti chiave della membrana basale che interagiscono in modo dinamico con l'epidermide sovrastante, favorendo la migrazione, l'adesione cellulare, la proliferazione e la differenziazione di cheratinociti e fibroblasti. L'adeguata guarigione di una ferita dipende dal giusto equilibrio tra fattori pro-angiogenici che consentono la riepitelizzazione e fattori anti-angiogenici che impediscono l'anormale rimodellamento della lesione. In passato è stato supposto che l'effetto anti-angiogenico della membrana amniotica fosse dovuto alla sua struttura avascolare. Recenti indagini hanno, invece, rivelato nella membrana la presenza di diversi fattori angiogenici, tra i quali HGF, la somatomedina o IGF-1, il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) e del fattore di crescita dei fibroblasti di base (bFGF) (18-21). Hao et al (21) hanno rinvenuto diverse sostanze chimiche con effetti anti-angiogenici nelle cellule amniotiche epiteliali e mesenchimali, tra cui l'antagonista umano ricombinante del recettore dell'IL-1 (IL-1RA), il collagene di tipo XVIII, l'interleuchina 10 (IL-10) e tutti i membri della famiglia degli inibitori tissutali della metalloproteasi (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, e TIMP-4). Gli inibitori della metalloproteasi sono una famiglia di proteine multifunzionali presenti in molti tessuti umani che giocano un ruolo cardine nella regolazione del metabolismo della matrice extracellulare (21). Queste proteine possiedono anche un ruolo predominante nei processi d'inibizione dell'angiogenesi e della crescita, dell'invasione e della metastatizzazione tumorale. L'mRNA della trombospondina-1 (TSP-1), proteina che ha dimostrato possedere attività anti angiogenica, è stato individuato in tutti gli esemplari di cellule epiteliali amniotiche utilizzate nello studio, ma solo una membrana ha manifestato l'mRNA della TSP-1 anche nelle cellule mesenchimali (21). Diversi meccanismi sono stati ipotizzati per spiegare gli effetti antiinfiammatori e anti cicatriziali manifestati dalla membrana amniotica. Nella risposta infiammatoria e della riparazione, il TGF- β svolge due funzioni principali: stimola la produzione di collagene, di fibronectina, di proteoglicani e inibisce la degradazione del collagene, sia diminuendo l'attività delle proteasi, sia aumentando l'attività dei TIMP, inoltre, esso è una citochina antiinfiammatoria che serve a limitare e terminare la risposta infiammatoria grazie all'inibizione della proliferazione dei linfociti e di altri leucociti (22). Nello studio di Hao et al (21) sono stati rilevati mediante RT-PCR gli

mRNA di IL-1RA e IL-10 nelle cellule epiteliali e mesenchimali della membrana amniotica. IL-1ra e IL-10 sono note per essere potenti citochine antiinfiammatorie, infatti IL-1ra compete con IL-1 per il legame al recettore IL-1 il quale blocca le risposte infiammatorie avviate da IL-1. IL-10 inibisce la produzione di IL-1, il fattore di necrosi tumorale (TNF- α) e altri fattori proinfiammatori, promuove la produzione di TIMP e sopprime l'espressione di metalloproteasi della matrice (21). Osservazioni simili sono state eseguite da Solomon et al, nel cui studio è stato verificato un aumento di IL-1a e IL-1b e una diminuzione IL-1RA nello stroma amniotico. In un altro studio, Parco e Tseng hanno dimostrato che l'applicazione della membrana riduce l'infiltrazione di cellule polimorfonucleati e la successiva morte dei cheratinociti. È stato anche verificato che le cellule epiteliali e mesenchimali producono gli inibitori tissutali di metalloproteasi, che permettono di diminuire l'infiltrazione di cellule polimorfonucleate (5,18). La proprietà antibatterica della membrana è giustificata dalla presenza di batteri potenzialmente virulenti nella vagina durante il periodo gestazionale (23). Lo studio di Kjaergaard (23) ha dimostrato un effetto inibitorio delle membrane fetali su un pannello con diversi batteri. L'inibizione è risultata più pronunciata per alcuni microrganismi rispetto ad altri. Lo Streptococco di gruppo A, lo *Streptococcus aureus* e lo *streptococcus saprophyticus* sono stati ampiamente inibiti sia da parte del corion sia dalla membrana amniotica (23). Robson e Krizek hanno documentato una diminuzione della conta batterica nelle ustioni medicate con l'amnion rispetto ai controlli medicati con la medicazione convenzionale. Diverse sostanze antimicrobiche sono state isolate nel liquido amniotico, come il lisozima, la transferrina, le perossidasi e l'allantoina; tuttavia, queste sostanze non sono state rilevate nella membrana stessa. Nella membrana sono espressi i peptidi antimicrobici ed antiinfiammatori del sistema immunitario innato, come le b-defensine, gli inibitori dell'elastasi, l'inibitore delle proteasi dei leucociti, la lattoferrina e IL-1RA (18). È stato postulato che le basse conte batteriche sono il risultato della chiusura biologica della ferita piuttosto che dal rilascio di sostanze antibatteriche da parte della membrana. L'effetto antibatterico è fornito dalla buona aderenza della ferita, poiché questo impedisce ulteriori contaminazioni e consente un efficace meccanismo di difesa dell'ospite per affrontare un'infezione secondaria. Inoltre, la trasparenza della membrana consente una diagnosi precoce d'infezione e risulta essere un indicatore al cambio della medicazione. Durante l'uso clinico della membrana amniotica non è mai stato osservato alcun rigetto

immunitario. Le proprietà immunogeniche della membrana amniotica sono state riconosciute durante il periodo della gravidanza, infatti il feto possiede antigeni semi-allogeni riconosciuti dalla madre. Tuttavia la conservazione della membrana amniotica potrebbe ridurre la sua proprietà angiogenica, in quanto le cellule trattate non sono vitali e non permettono la vascolarizzazione. Per questo motivo, è stata introdotta la crioconservazione in vapori di azoto liquido con crioprotettori che permettono di mantenere una corretta integrità cellulare della membrana. I dati ottenuti dagli studi sugli animali suggeriscono che le cellule epiteliali amniotiche vitali possono comunque suscitare un rigetto immunitario nei trapianti in destinatari sensibilizzati dalla ripetuta applicazione della membrana (5,18). La conservazione delle attività biologiche di allotrapianti terapeutici durante la loro lavorazione rimane una sfida. Diversi studi hanno dimostrato che la maggior parte delle proprietà della membrana amniotica vengono preservate anche dopo il suo trattamento. La struttura microscopica della membrana trattata rimane immutata, mantenendo definiti amnion e corion, che mantengono la loro composizione nativa (19). Lo studio condotto da Koob et al (5) sulla membrana amniotica deidratata ha evidenziato che la membrana mantiene i fattori di crescita, tra cui PDG, TGF α , TGF β 1, bFGF, EGF, GCSF, HGF e il fattore di crescita placentare. Il test ELISA ha anche rilevato la presenza di altre proteine regolatrici come IL-4, 6, 8 e 10, e TIMP 1, 2 e 4 (5). Lo studio di Tehrani et al (18) ha mostrato che la membrana crioconservata e liofilizzata mantiene gli stessi effetti inibitori sulla crescita batterica. Sono stati individuati dei residui peptidi antimicrobici nella membrana basale, come lattoferrina e dei componenti della matrice extracellulare. Tuttavia, l'effetto antibatterico della membrana conservata dipende dal genere e dal ceppo batterico (18-19).

1.6 Cenni storici

Nella medicina tradizionale cinese e giapponese la membrana amniotica è sempre stata considerata una medicazione efficace per il trattamento di molte patologie, tanto da essere definita “magica forza della gioventù” (16). In medicina occidentale la membrana amniotica è stata utilizzata fin dall’inizio del secolo scorso. William Thornton, uno studente del Johns Hopkins Hospital negli USA fu apparentemente il primo a suggerire il possibile utilizzo della membrana amniotica nel trattamento delle ferite. Il primo *case series* circa il trapianto di pelle mediante l’utilizzo della membrana amniotica in 550

pazienti fu pubblicato nel 1910 dal maestro di Thornton, il dottor Staige Davis (11,24). A seguito di questo studio l'utilizzo della membrana si è esteso al trattamento di ustioni e di ulcere cutanee per facilitarne la guarigione, Sabella trattò per la prima volta un paziente ustionato con delle porzioni di membrana amniotica il 6 giugno 1912 (11,16,24-25). I primi tentativi nell'applicazione della membrana avevano l'obiettivo di fornire una sostituzione cutanea permanente, ma ciò non fu possibile a causa del rigetto immunologico (16,25). Per questo motivo si iniziarono a sperimentare nuovi sostituti cutanei, pochi anni dopo Dogo verificò l'efficacia dell'applicazione della pelle di cadavere come medicazione biologica temporanea nel trattamento di grandi ustioni, fu prestata particolare attenzione al rinnovo della medicazione che veniva effettuata con ulteriore pelle di cadavere o mediante autotrapianto permettendo di prevenire il rigetto immunitario e aumentando la sopravvivenza dei pazienti, gli interventi attuati però non furono sufficienti in quanto la reazione di rigetto non era prevedibile e si manifestava con sintomi diversi (25). La difficoltà nel reperire un adeguato approvvigionamento di pelle di cadavere portò alla ricerca di substrati alternativi, allo stesso modo i problemi per l'ottenimento, la preparazione e lo stoccaggio della membrana amniotica oltre alla preoccupazione per il rischio di trasmissione di malattie infettive influenzarono la sua diffusione che riprese dopo un intervallo di tempo di due decenni, quando nel 1940 DeRoth, Sorsby e Symons utilizzarono la membrana amniotica per la ricostruzione oculare (2). Risale al 1946 un loro studio condotto su 30 pazienti che presentavano lesioni alla cornea a causa di ustioni caustiche. Le lesioni sono state trattate con la membrana amniotica, rendendo possibile la guarigione di 28 lesioni in una settimana di trattamento (26). Gli anni '50 e '60 furono caratterizzati dagli studi di Troensegaard-Hansen che utilizzò la membrana amniotica per il trattamento delle ulcere croniche, raggiungendo risultati notevoli. Fu in questi anni che l'applicazione della membrana amniotica si estese anche al trattamento di ulcere diabetiche, neurovascolari da stasi venosa e altri vari tipi di ferite post chirurgiche, post traumatiche e deiscenze (2,27-28). Furono condotti diversi esperimenti su animali da Robson, Song e Mohan negli anni settanta per approfondire la risposta immunologica e le proprietà antimicrobiche della membrana nei trapianti (25). Nel 2001 il trattamento con la membrana amniotica è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per la ricostruzione della superficie oculare e successivamente è stata approvata come procedura operativa standard da *Medicare* nel 2004 (29). Al fine di promuovere l'uso della membrana

amniotica come medicazione alternativa, sicura ed affidabile, in molti paesi sono state istituite delle *amniotica bank* nelle vicinanze delle banche dei tessuti (16). Gli ultimi decenni hanno dimostrato l'efficacia della membrana nella prevenzione di aderenze addominali, genito-urinarie e per la riparazione di diversi tessuti come tendini, nervi, ossa, pleura, pericardio e vasi sanguigni (24).

1.7 Obiettivo della tesi

La scelta di approfondire questo argomento è stata orientata dal fatto che si tratta di una tecnica che si sta sviluppando negli ultimi anni, in tutta Europa e nel resto del mondo. La membrana è un tessuto efficace, anche se è ancora poco conosciuto in Italia. Questa revisione bibliografica si pone l'obiettivo di esplorare gli ambiti di applicazione della membrana amniotica come materiale biologico nel *wound care* e valutare, attraverso la letteratura, la sua efficacia e importanza per la pratica infermieristica.

MATERIALI E METODI

Per guidare la ricerca bibliografica riferita all'utilizzo della membrana amniotica nel *wound care* sono stati formulati dei quesiti riguardanti gli aspetti principali su cui potrebbe influire tale pratica, al fine di indagarne l'efficacia e il ruolo infermieristico all'interno di essa. I quesiti di ricerca sono stati formulati seguendo la struttura PICOM (tabella I).

I quesiti di *foreground* formulati sono i seguenti:

- 1- In che tipo di lesioni è stata verificata l'efficacia della membrana amniotica?
- 2- Quali sono le attuali metodiche di medicazione di queste lesioni?
- 3- Quali sono i miglioramenti che questa tecnica può apportare in termini di guarigione della ferita, dolore, infezione e *comfort* del paziente?
- 4- Quali sono le modalità per eseguire una corretta medicazione con la membrana amniotica; come deve essere effettuata la medicazione?

In conclusione: quali sono, ad oggi, le evidenze sull'ambito di applicazione e sull'efficacia della membrana amniotica nel *wound care*? (quesito di *background*)

Tabella I. PICOM utilizzati per la ricerca degli studi nelle banche dati.

	POPOLAZIONE	INTERVENTO	CONFRONTO	OUTCOME	METODO
1	Pazienti che presentano lesioni cutanee	Medicazione con la membrana amniotica		Efficacia della medicazione	Linee guida, studi retrospettivi, analisi
2		Scelta della medicazione da utilizzare		Scelta della medicazione più idonea alle necessità del paziente e al tipo di lesione cutanea	sistematiche e trial clinici.

3		Medicazione con la membrana amniotica	Metodi di medicazione tradizionali	Migliora la percezione del dolore, diminuisce il rischio di infezione, migliora la guarigione della ferita e il <i>comfort</i> del paziente	
4		Medicazione con la membrana amniotica		Eseguire una corretta medicazione	

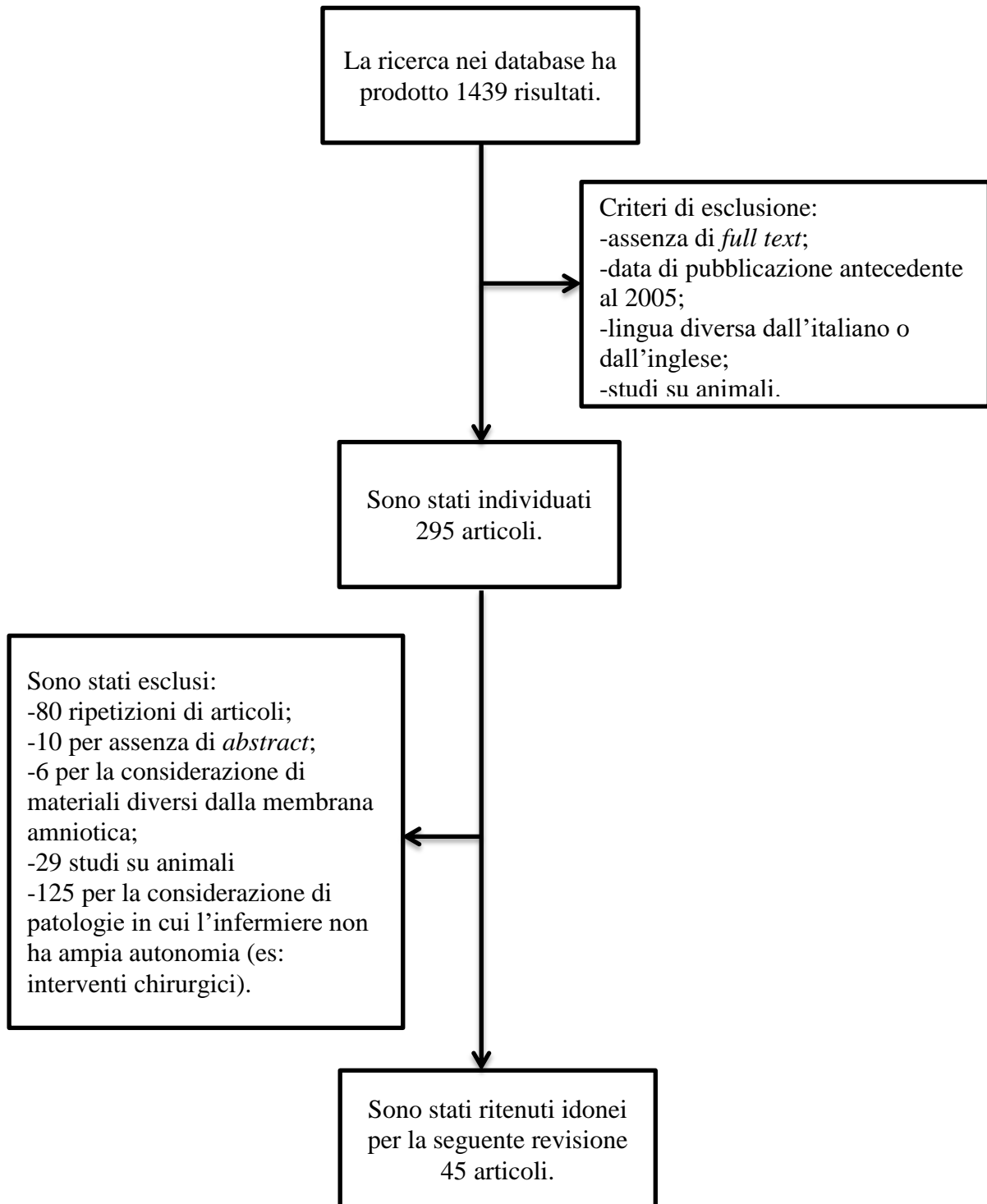
Le parole chiave usate nelle ricerche avanzate nelle banche dati sono state le seguenti: *wound care, wound healing, amniotic membrane, amniotic membrane dressing, conventional treatment, pain, infection, comfort, nursing.*

Tali parole chiave sono state combinate tra loro in vario modo attraverso l'uso di operatori booleani (per ulteriori approfondimenti si veda l'Allegato 1). La scelta delle parole da ricercare è stata eseguita in modo tale da poter reperire nel modo più completo possibile la letteratura di riferimento. La successiva analisi individuale tramite la lettura dell'*abstract*, ha permesso di selezionare gli articoli rilevanti in relazione ai PICOM.

Per la ricerca sono state consultate le principali banche dati presenti nel web, PubMed, Scopus, Cinhal e Cochrane. E' stato inoltre considerato del materiale fornito dalla Fondazione Banca dei Tessuti di Treviso Onlus che si occupa di prelevare, processare e distribuire tessuti tra cui la membrana amniotica. Tra i risultati della ricerca sono stati considerati gli articoli rispondenti ai seguenti criteri di inclusione: la pertinenza all'argomento, la lingua italiana e inglese, la disponibilità di *full text*, gli studi eseguiti sulla specie umana e la pubblicazione di articoli negli ultimi 10 anni (2005-2015).

RISULTATI

Alla data del 31 agosto la ricerca *online* ha individuato 1439 risultati. In seguito alla fase di preselezione, dopo la valutazione degli *abstract* e la successiva lettura dei testi integrali vagliati, si è ritenuta opportuno l'inclusione di 45 articoli.



I testi selezionati sono tutti in lingua inglese provenienti principalmente dagli U.S.A., Iran e India mentre in minor quantità dal Regno Unito, Spagna e Malesia. Dell'insieme 12 sono RCT, 12 sono trial clinici non controllati e non randomizzati, 6 sono studi sperimentali *in vitro*, vi sono inoltre 8 *case series*, 4 *case report* e 3 studi retrospettivi. Sommarariamente gli studi e gli articoli prendono in considerazione la popolazione adulta (30-80 anni), un solo articolo coinvolge nello studio esclusivamente la popolazione pediatrica (età media 7 anni). Nell'insieme, 939 pazienti sono stati medicati con la membrana amniotica, mentre 398 pazienti sono stati sottoposti ai differenti trattamenti tradizionali. Sono state inoltre considerate le linee guida per il prelievo, la processazione e la distribuzione di tessuti a scopo di trapianto approvate dal Centro Nazionale Trapianti nel luglio 2013 e le direttive generali di Fondazione Banca dei Tessuti di Treviso Onlus.

Dall'analisi della letteratura è stato costituito un *report*, strumento che indica i risultati della ricerca svolta. Il *report* è suddiviso in quattro colonne in cui sono contenuti: i riferimenti per autore, l'anno di pubblicazione, il titolo, il tipo e l'obiettivo dello studio, la popolazione oggetto dello studio, la definizione concettuale della variabile, i risultati e il metodo con cui è stato condotto lo studio. Per maggiori dettagli si vedano gli allegati 2 e 3.

3.1 In che tipo di lesioni è stata verificata l'efficacia della membrana amniotica?

L'efficacia della membrana amniotica è stata verificata in diverse patologie. Alcuni ambiti di applicazione della membrana non sono supportati da una vasta letteratura in quanto si tratta di una nuova tecnica ancora poco conosciuta che si sta sviluppando negli ultimi anni.

Tabella II. Indicazioni per il trattamento con la membrana amniotica

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO	NUMERO DI ARTICOLI	PAZIENTI TRATTATI		
		TOTALI	CON MEMBRANA	CON TRATTAMENTO STANDAR
Ustioni	7	646	352	294
Ulcere diabetiche	3	76	64	12
Ulcere venose	3	124	93	31
Ulcere di altra eziologia	5	35	35	0
Fascite cervicale necrotizzante	2	7	7	0
Fascite plantare	2	68	39	29
Difetti della cavità orale	3	94	94	0
Oftalmologia	3	136	136	0
Recessione della gengiva	2	6	6	0
Chirurgia orbitaria post traumatica	1	8	8	0
Chirurgia dell'articolazione temporomandibolare	1	1	1	0
Ricostruzione della laringe	1	1	1	0
Riparazione della membrana timpanica	2	78	46	32
Ricostruzione dei genitali femminili	2	35	35	0
Chirurgia toracica	1	20	20	0
Riparazione di tendini	1	2	2	0

Sette studi selezionati analizzano l'efficacia della membrana amniotica nel trattamento delle ustioni (4,8,16,30-33). L'applicazione della membrana in queste lesioni è probabilmente la più nota nell'ambito del *wound care*, utilizzata per la prima volta nelle ustioni circa 100 anni fa. Gli studi meno recenti (4,33) si sono focalizzati principalmente sull'utilizzo di questa medicazione biologica solo sulle ustioni più superficiali di primo e di secondo grado e che presentano un'estensione limitata (meno del 20% rispetto alla superficie corporea totale), dimostrandone i relativi vantaggi (8,30). In anni più recenti l'applicazione della membrana amniotica si è ampliata anche alle ustioni di terzo grado con estensione fino al 30% della superficie corporea totale (8,16,30-32). La membrana si è dimostrata efficace nel trattamento delle ustioni con diversa eziologia, le lesioni considerate negli studi sono causate principalmente da fiamme e dall'elettricità e in minor quantità da scottature. Gli studi di Branski et al (16), e di Bujang-Safawi et al (33), hanno verificato il trattamento della membrana nelle ustioni facciali, ustioni che costituiscono una sfida clinica soprattutto per le ripercussioni psicosociali che questa lesione può comportare.

Undici studi (1-3,6-7,10,12-13,15,24,34) si focalizzano sull'utilizzo della membrana nel trattamento delle ulcere, esse si distinguono in ulcere diabetiche, venose, arteriose e di altra eziologia.

In questo settore gli studi si concentrano prevalentemente sulle ulcere diabetiche (2,13,34). Il diabete è una patologia molto comune e secondo quanto affermato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2030 questa patologia sarà diagnosticata a 366 milioni di persone in tutto il mondo, a partire dai 171 milioni nel 2000 (2,34). Nei pazienti diabetici, l'eziologia multipla può portare allo sviluppo di ulcere a causa di traumi e della riduzione della sensibilità, per questi motivi è stato affermato che circa il 25% dei pazienti diabetici svilupperà almeno una lesione cronica nel corso della vita (2,13,34). Mentre alcune ulcere potrebbero essere superficiali e guarire con il trattamento tradizionale, la maggior parte di esse necessita di un trattamento complesso e richiede una lenta guarigione. Le lesioni diabetiche compromettono la qualità di vita dei pazienti, aumentano la morbilità e i costi del trattamento e sono inoltre la più frequente causa di amputazione degli arti inferiori (2,13,34).

Le ulcere venose trattate in tre studi (1,6,15) rappresentano una condizione cronica, ricorrente e invalidante. Tra i 500000 e i 2 milioni di persone ogni anno negli USA sono

affetti da questa condizione (15). La prevalenza delle ulcere venose continuerà ad aumentare a causa dell'invecchiamento della popolazione e della crescente incidenza dei fattori di rischio come l'obesità e l'insufficienza cardiaca congestizia (15).

Negli studi analizzati sono trattate ulteriori ulcere croniche di altra eziologia. Ne sono un esempio le ulcere arteriose (3,7,10,24), le lesioni da schiacciamento (7), i morsi di serpente (7) e l'epidermolisi bollosa. Quest'ultima, trattata nello studio di Lo et al (12), si riferisce a un gruppo di malattie ereditarie bollose, caratterizzato dalla fragilità della pelle e delle mucose. La formazione di bolle in risposta ad attriti minori o traumi comporta dei danni persistenti alla cute e influenza negativamente la qualità di vita dei pazienti (12).

In minor quantità gli studi si concentrano sul trattamento della fascite cervicale necrotizzante, solo due tra gli studi selezionati trattano questa patologia (17,35). Si tratta di una rara infezione di rapida diffusione di origine polimicrobica dei tessuti molli che si verifica prevalentemente in pazienti immunocompromessi. La patologia è caratterizzata dalla necrosi del tessuto sottocutaneo e della fascia sottostante, l'infiammazione, dovuta alla rapida proliferazione batterica e all'infiltrazione leucocitaria, e l'infezione si diffonde rapidamente lungo i piani fasciali dal collo al mediastino. Inizialmente questa infezione risparmia il muscolo sottostante e la cute sovrastante ma con la progressione della patologia si sviluppa mionecrosi e la comparsa di cute a chiazze a causa della trombosi dei vasi di alimentazione che passano attraverso i piani fasciali infetti. Se questa condizione clinica non è trattata tempestivamente porta alla tossicità sistemica, all'insufficienza d'organo e alla morte (35).

In tempi più recenti (2013-2014) l'efficacia della membrana è stata verificata nel trattamento della fascite plantare negli studi di Hanselman et al (29), e Zelen et al (36). La fascite plantare rappresenta la più comune causa di dolore calcaneare che colpisce più di un milione di persone l'anno prevalentemente nella fascia di età tra i 40 e i 60 anni e in minor quantità negli atleti di circa vent'anni. I sintomi di dolore prevalentemente al tallone, si presentano dopo un periodo di riposo e peggiorano con l'iperattività. La fascite plantare è caratterizzata dall'infiammazione della fascia plantare; sebbene i segni e sintomi manifestati siano quelli classici dell'infiammazione come dolore, gonfiore e perdita della funzione, è stato suggerito che alcuni casi di fascite plantare possano essere di origine non infiammatoria ma causa di un processo degenerativo (29,36).

Negli ultimi anni il trattamento della membrana è stato ampliato a diversi ambiti della medicina e della chirurgia. Gli studi di Arai et al (9), Kar et al (11), e Khademi et al (37), hanno verificato l'efficacia dell'applicazione della membrana ai difetti della cavità orale dopo la rimozione di lesioni precancerogene o cancerogene. L'applicazione della membrana è stata verificata sulle lesioni causate da carcinoma a cellule squamose, leucoplachia, eritroplachia e iperplasia verrucosa localizzati sulla lingua, sul pavimento muscolare, nell'area retro molare e sul palato duro sottoposti a glossectomia parziale, rimozione del pavimento, resezione retromandibolare e mandibolectomia (9,11,37). A differenza di altre aree del corpo l'ambiente orale è soggetto a particolari problemi: esso è bagnato dalla secrezione salivare e per l'assunzione di cibo, inoltre sono presenti costanti movimenti della guancia e della lingua per l'articolazione, la masticazione e la deglutizione. Questi fattori possono interferire con l'adesione e la ritenzione dei materiali utilizzati per la medicazione causando un fallimento della riepitelizzazione e nella formazione del tessuto cicatriziale (9).

L'applicazione della membrana amniotica si sta espandendo a una vasta gamma di scenari clinici ma con minor interesse per la pratica infermieristica. Nell'oftalmologia è utilizzata come medicazione biologica in casi di ustioni chimiche oculari, nella ricostruzione della congiuntiva e della cornea (38-40), è utilizzata nella chirurgia maxillo otorinolaringoiatria per il trattamento della retrazione gengivale (41-42), nella chirurgia orbitaria post traumatica (43), nella chirurgia dell'articolazione temporo-mandibolare (44), nella ricostruzione della laringe (45) e come rivestimento nasale e per la membrana timpanica (46-47). In chirurgia ginecologica sono stati condotti degli studi sull'uso della membrana per la riparazione dell'onfalocele e nella ricostruzione di genitali (48-49), in chirurgia toracica per evitare perdite prolungate di aria e come sostituto della pleura (50). In altre specialità chirurgiche è applicata al fine di prevenire le aderenze post chirurgiche e come copertura di diversi organi e tessuti tra cui l'intestino esposto, il pericardio, i vasi sanguigni, i tendini, i nervi e le ossa (6,24,29,51).

3.2 Quali sono le attuali metodiche di medicazione di queste lesioni?

Le linee guida per la medicazione delle ustioni sono state modificate negli ultimi decenni. Storicamente le ustioni sono state trattate mediante la rimozione delle vesciche, la pulizia quotidiana della ferita e il rinnovo della medicazione con farmaci topici dalle due alle

quattro volte al giorno. Queste procedure però provocavano forti dolori e ansia nei pazienti anche in concomitanza con la somministrazione di antidolorifici, poiché i danni causati alla cute dall'ustione lasciavano esposte le terminazioni nervose. Negli ultimi anni sono state sviluppate delle medicazioni occlusive e dei sostituti cutanei (innesti cutanei autologhi, allogenici, xenotrapianti e sostituti cutanei bioingegnerizzati) con l'obiettivo di ridurre il dolore, la perdita di liquidi, fornire un migliore controllo delle infezioni e accelerare il processo di guarigione della lesione, riducendo il carico di assistenza e dei costi sanitari. Questi sostituti cutanei favoriscono la riepitelizzazione della lesione eliminando la necessità di una pulizia quotidiana e dei frequenti cambi della medicazione ma allo stesso tempo possiedono diversi limiti. La disponibilità della cute per l'autotrapianto è limitata, in particolare nei pazienti anziani, e la sua esecuzione causa un aumento della morbilità connessa alle operazioni di prelievo della cute (dolore, rischio di infezione e cicatrici supplementari antiestetiche), queste limitazioni rendono sconsigliabile l'esecuzione di più di due autoinnesti all'anno (1). Per questo motivo l'uso di sostituti cutanei bioingegnerizzati sembrerebbe essere più indicato. Lo svantaggio principale dell'utilizzo di questi sostituti è il loro costo elevato che rende difficile il loro uso regolare nella pratica clinica (10). Anche la pelle di cadavere si è dimostrata essere un materiale biologico efficace per la medicazione delle ustioni, ma essa non può essere considerata un'opzione di trattamento standard a causa delle limitazioni fornite dalle infrastrutture, dalla religione e dalla scarsa accettazione da parte della società (4,8,16,32-33). Il trattamento delle ustioni facciali invece può includere il trattamento chirurgico o quello non invasivo a seconda della profondità e dell'estensione dell'ustione. Il viso ha un apporto di sangue tale da supportare la guarigione dell'ustione, pertanto le ustioni del viso sono in genere trattate in modo conservativo sia con farmaci topici che con sostituti cutanei, ma i contorni e i continui movimenti del volto limitano l'uso dei sostituti cutanei. Pertanto la cura standard per le ustioni del viso rimane il trattamento con antibiotici topici (33).

Nel trattamento delle lesioni diabetiche, la bioingegneria dei sostituti cutanei e le nuove tecnologie nel *wound care* come il gel di bacaplerim e i tessuti equivalenti alla pelle favoriscono il processo di guarigione delle ulcere diabetiche croniche, tuttavia queste tipologie di medicazione non costituiscono un rimedio universale per tutti i pazienti (13,34).

Il trattamento standard delle lesioni vascolari consiste nella pulizia, nella rimozione del tessuto devitalizzato e nell'applicazione di medicazioni (10). Secondo quanto affermato dallo studio di Serena et al (15), la medicazione ideale per questo tipo di lesioni è il bendaggio elastocompressivo, una medicazione che permette di favorire il drenaggio venoso. I tempi di guarigione delle lesioni sottoposte a elastocompressione possono variare e richiedere un lungo periodo di assistenza. L'identificazione precoce dei pazienti che non potrebbero trarre beneficio da questa tipologia di medicazione permette di modificare e personalizzare il piano di cura inserendo nel trattamento dei prodotti più avanzati per la cura delle ferite (15). Quando le ulcere venose non rispondono al trattamento convenzionale, una delle possibilità è l'autotrapianto. In questo tipo di lesioni l'autotrapianto può essere considerato un trattamento ambulatoriale ma solitamente richiede un periodo di ospedalizzazione di diversi giorni. Inoltre, com'è già stato affermato per il trattamento delle ustioni, l'autotrapianto possiede dei limiti da dover tenere in considerazione (1,10).

Attualmente non esiste alcun tipo di terapia per il trattamento dell'epidermolisi bollosa. In assenza di una cura, l'attuale obiettivo terapeutico consiste nella prevenzione e nella guarigione delle ferite croniche. Le attuali strategie di gestione delle lesioni croniche comportano l'applicazione di medicazioni non aderenti e preferibilmente a base di silicone. Anche se la loro applicazione fornisce un ambiente umido favorevole alla guarigione e che impedisce l'ulteriore contaminazione batterica, essa è raramente associata ad un processo di rapida guarigione (12).

Il riconoscimento precoce, la rimozione del tessuto devitalizzato e della causa scatenante, la terapia antibiotica, il miglioramento dello stato immunitario e la medicazione della ferita è il trattamento della fascite cervicale necrotizzante. Il *gold standard* per la diagnosi di questa patologia è l'individuazione della necrosi fasciale al momento dell'intervento chirurgico. L'intervento chirurgico quindi è spesso simultaneamente diagnostico e terapeutico. La ricostruzione post chirurgica della ferita richiede una buona pulizia della stessa, effettuata generalmente con perossido d'idrogeno e antisettici e un frequente rinnovo della medicazione eseguita con una varietà di sostituti cutanei biologici o biotecnologici (17,35).

Le linee guida per il trattamento della fascite plantare variano dalle terapie conservatrici non invasive come l'assunzione di analgesici per via orale, il riposo, gli esercizi di stretching, l'uso di plantari, la crioterapia, la perdita di peso e le iniezioni di corticosteroidi. I trattamenti più avanzati consistono nell'utilizzo di ferule durante la notte o l'immobilizzazione dell'arto sintomatico. I casi cronici possono ricorrere a un terzo tipo di trattamenti che comprendono la terapia con onde d'urto extracorporee o la fasciotomia plantare. Sebbene la gestione con metodi incruenti porti alla risoluzione dei sintomi nel 90% dei pazienti, sono necessari diversi mesi fino a un anno di trattamento prima che i sintomi diminuiscano, inoltre in questo periodo, il dolore causato dall'infiammazione e dalle lesioni del tessuto connettivo diventa sempre più resistente al trattamento, causando una condizione di frustrazione sia per il paziente sia per il professionista sanitario. Nonostante siano presenti molti trattamenti possibili, nessuna singola terapia è garantita per alleviare il dolore, quando il trattamento non invasivo produce risultati insoddisfacenti, i pazienti sono spesso interessati a nuove possibilità di trattamento. Le iniezioni di corticosteroidi hanno dimostrato essere efficaci a questo scopo, forniscono sollievo dal dolore, anche se la loro somministrazione è associata a un alto tasso di ricaduta e può causare variazioni sfavorevoli permanenti alla struttura della fascia (29,36).

La chirurgia per la rimozione di tumori del cavo orale può causare notevoli difetti dei tessuti molli e della cute. Nonostante siano stati compiuti numerosi progressi in questo campo, l'ambiente umido a causa della presenza costante della saliva interferisce con il processo di guarigione. Diversi materiali sono stati studiati nel tentativo di sviluppare una copertura ideale per le ferite orali, dalla pelle di suino liofilizzata alla membrana di fibrina. Di questi materiali, i prodotti di collagene di origine bovina sono stati utilizzati in diverse situazioni cliniche nella zona orale. Tuttavia questi materiali richiedono una processazione più intensiva per rimuovere o inattivare gli agenti patogeni zoonotici sconosciuti o inosservati, tale trattamento può diminuire la patogenicità e l'immunogenicità ma anche l'attività biologica. Tra i vari materiali utilizzati nel trattamento dei difetti del cavo orale, sono predominanti gli innesti cutanei autologhi. Gli innesti cutanei autologhi sono i materiali protesici immunologicamente più ideali, ma la loro area di applicazione causa delle morbilità maggiori rispetto alla loro applicazione nelle altre lesioni, i sostituti cutanei causano nel cavo orale una scarsa mobilità, l'alterazione del colore e della consistenza della mucosa (9,37).

3.3 Quali sono i miglioramenti che questa tecnica può apportare in termini di guarigione della ferita, dolore, infezione e *comfort* del paziente?

Dodici studi hanno monitorato l'efficacia nella cura delle ferite. Il tasso di guarigione delle lesioni medicate con la membrana amniotica varia nei diversi studi. Negli studi sulle ulcere venose le lesioni si sono ridotte del 50% nell'80% dei pazienti in 12 settimane (1). Nelle ulcere di varia eziologia è stata identificata una chiusura totale della ferita nel 90% dei pazienti in 12 settimane (24), una riduzione del 51,3% della lesione in 3 settimane (3) o una riduzione dell'81,93% della lesione dopo 4 settimane (10). Nel trattamento dell'epidermolisi bollosa le lesioni si sono ridotte del 50% in 5 settimane (12), similmente al trattamento delle ulcere diabetiche che hanno manifestato una chiusura maggiore al 50% nella totalità dei pazienti dopo 4 settimane (13). Nei *follow up* stabiliti negli studi dei difetti del cavo orale dopo 4 settimane (37) o 12 settimane (11) dall'intervento la totalità delle lesioni ha manifestato una buona riepitelizzazione. La guarigione più rapida è stata riscontrata nelle ustioni in cui la completa guarigione si è verificata nell'86,4% dei pazienti dopo 2 settimane (4), una guarigione del 95% dopo 5 giorni (33) e nel trattamento della fascite cervicale necrotizzante in cui si è verificata una guarigione del 100% in 4 settimane (17,35). La percentuale di successo della membrana è stata comparata con altri trattamenti standard, ad esempio, nelle ustioni trattate con la membrana amniotica si è verificata una più efficace e rapida guarigione rispetto ad altri trattamenti convenzionali tra i quali l'uso della crema antibiotica topica (rispettivamente 6 ± 2 giorni vs 8 ± 2 giorni)(16), alla membrana di poliuretano (una guarigione del 47,8% in 11-20 giorni nel gruppo trattato con la membrana amniotica rispetto alla guarigione del 39,1% nei pazienti trattati con la membrana di poliuretano)(32), alla vasellina (una guarigione in $9,50\pm 2,13$ giorni nel gruppo trattato con la membrana e in $14,30\pm 2,60$ giorni nel gruppo medicato con la vasellina o una guarigione del 97% in 7 giorni per le lesioni medicate con la membrana e dell'89% in 14 giorni nelle lesioni trattate con la vasellina)(30-31) e alla sulfadiazina d'argento in cui è risultato minore non solo il tempo per la preparazione della pelle al trapianto ma anche la stessa necessità di effettuarlo (tempo di guarigione $15,53\pm 3,50$ giorni nel gruppo medicato con la membrana vs $21,09\pm 4,66$ giorni nel gruppo medicato con la sulfadiazina d'argento)(8). Nel trattamento delle lesioni diabetiche la membrana ha ottenuto un tasso di guarigione del 77% dopo 4 settimane e del 92% dopo 6 settimane, comparato al trattamento standard che ha raggiunto

una guarigione dello 0% dopo 4 settimane e dell'8% dopo 6 settimane. Le lesioni sottoposte al trattamento standard hanno manifestato uno schema di variazione delle dimensioni della ferita irregolare nel tempo, mentre i pazienti trattati con la membrana amniotica hanno dimostrato una costante e rapida diminuzione delle dimensioni della ferita nel tempo (2). Dei risultati analoghi sono stati riscontrati nello studio di Serena et al (15) per il trattamento delle ulcere vascolari: dopo 4 settimane di trattamento il 62% dei pazienti medicati con la membrana e il 32% dei pazienti trattati con la medicazione compressiva hanno raggiunto una chiusura della ferita maggiore del 40%. Negli studi sulla fascite plantare è stata analizzata la percezione generale della salute dei pazienti individuando un miglioramento significativo nell'*American Orthopaedic Foot and Ankle Society* (AOFAS) nel gruppo trattato con la membrana amniotica (un aumento di 46,4 punti dopo 4 settimane nei pazienti trattati con una iniezione di 0,5 ml di membrana micronizzata e un aumento di 43,5 punti nei pazienti trattati con una iniezione di 1,25 ml di membrana micronizzata) e nessun miglioramento nei pazienti trattati con i corticosteroidi (29,36).

La percezione del dolore è un parametro che è stato monitorato in 14 studi. La scala VAS è stata lo strumento più utilizzato nella rilevazione del dolore, essa è stata utilizzata con un intervallo di 0-10 o 0-100. Nel trattamento delle ulcere la membrana amniotica ha diminuito significativamente la percezione del dolore in maniera rapida subito dopo l'applicazione della membrana stessa. Nello studio di Mermet et al (1) la membrana ha ridotto il livello del dolore dal giorno 0 in cui è stata riscontrata una VAS di $36 \pm 22,9$ al giorno 90 con una VAS di 10 ± 13 e ha diminuito la richiesta di analgesia da 1,6 a 0,8 dosi, analogamente, nello studio di Alsina-Gilbert et al (10) la percezione del dolore è diminuita generalmente dell'86,66%. Anche nel trattamento dell'epidermolisi bollosa (12) la membrana ha apportato sollievo al paziente, il dolore all'inizio del trattamento era valutato con una VAS di $47 \pm 32,3$ che è diminuita del 12,5% alla prima applicazione della membrana e del 37,5% dopo tre applicazioni. La scala VAS è stata utilizzata in un solo studio sul trattamento dei difetti della cavità orale riportando un miglioramento del dolore post operatorio del 79% dei casi in 5 giorni (13 pazienti lamentavano un dolore lieve e 14 pazienti erano asintomatici) (11). Rispetto al trattamento con la terapia compressiva nella medicazione delle ulcere venose nello studio di Serena et al (15) la membrana ha determinato un miglioramento significativo durante il periodo dello studio. Sebbene inizialmente i pazienti che presentavano sintomi di dolore siano stati più numerosi nel

gruppo trattato con la membrana amniotica (89,8% dei pazienti vs 75,0% dei pazienti nel gruppo sottoposto alla terapia compressiva), durante il periodo di studio 79,5% dei pazienti trattati con la membrana ha riportato una riduzione del dolore rispetto al 52,4% dei pazienti nel gruppo sottoposto alla terapia compressiva. La membrana amniotica è risultata più efficace anche rispetto al trattamento con la sulfadiazina d'argento nelle ustioni (8) riducendo il dolore sia prima che dopo il rinnovo della medicazione, diminuendo anche la richiesta di analgesici ($12,85 \pm 7,56$ dosi vs $7,97 \pm 3,84$). Tre studi (9,17,37) hanno utilizzato come metodo di monitoraggio il giudizio soggettivo dei pazienti. Lo studio di Khademi et al (37) sui difetti del cavo orale ha evidenziato un buon sollievo dal dolore in tutti i casi, similmente allo studio di Arai et al (9) sulla stessa patologia, il quale ha rilevato un sollievo dal dolore buono in 5 casi e ottimo in altri 5 casi. Anche nel trattamento della fascite cervicale necrotizzante nello studio di Nanda et al (17) il dolore è stato dichiarato essere moderato il primo giorno, diminuendo nei giorni successivi fino a risultare assente al quinto e al sesto giorno. Lo studio di Zelen et al (36) sulla fascite plantare ha utilizzato tre diverse scale per la valutazione del dolore al fine di migliorare la rilevazione di questo parametro soggettivo. Sono state utilizzate l'*American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) Hindfoot Scale* (una scala a punteggio con intervallo 0-100), la *Wong Baker FACES Pain Rating Scale* (caratterizzata dalle figure di volti per identificare il dolore del paziente da 0 a 10) e il *QualityMetric's SF-36v2 Standard Health Survey* (un questionario per valutare la componente fisica e mentale). Prima dell'applicazione della membrana, i pazienti hanno riferito un dolore molto grave, ma entro una settimana di trattamento la riduzione è stata di 3 punti nei pazienti trattati con corticosteroidi e di 6 e 5 punti nei pazienti trattati rispettivamente con una iniezione di 0,5 ml e 1,25 ml di membrana micronizzata. Il punteggio più rilevante si è riscontrato nella scala *FACES* secondo la quale i pazienti trattati con corticosteroidi hanno continuato a riferire un dolore da moderato a grave per tutto il periodo di studio, mentre i pazienti trattati con la membrana hanno riportato una riduzione del dolore da molto grave a lieve dopo una settimana di trattamento. Tre studi (30,32-33) hanno valutato il dolore nel trattamento delle ustioni anche nei bambini. La rilevazione del dolore in questi pazienti non è semplice. Nello studio di Bujang-Safawi et al (33) i bambini sono rimasti calmi e non lamentavano dolore sia durante il rinnovo della medicazione sia nel periodo successivo, in questo modo si è ridotta anche la richiesta di analgesici. Anche nello studio di Mohammadi et al (30) i

bambini sono tornati alla normale attività subito dopo l'applicazione della membrana, anche in questo caso l'uso di analgesici è risultato minore nel gruppo trattato con la membrana ($7,48 \pm 3,40$ vs $40,52 \pm 18$ dosi nel gruppo medicato con la sulfadiazina d'argento). Diversamente dagli altri studi, i cui dati possono essere ritenuti incerti per la rilevazione del dolore mediante la scala VAS nella popolazione pediatrica, lo studio di Adly et al (32) ha utilizzato l'*Observational Pain Assessment Scale* nei bambini, individuando una maggiore percezione del dolore nel gruppo sottoposto al trattamento con la membrana di poliuretano (60,9% dei pazienti ha lamentato dolore rispetto al 43,5% dei pazienti trattati con la membrana amniotica). Un solo caso nello studio di Alsina-Gilbert et al (10) ha riportato un aumento del dolore protrattosi per tutto il periodo di osservazione. L'aumento del dolore in questo paziente, suggerisce che potrebbe essere opportuno ripetere la procedura di medicazione nel caso in cui si presenti un aumento nella percezione del dolore. In tutti gli studi quindi, la diminuzione del dolore è stata osservata immediatamente dopo ogni applicazione della membrana amniotica, questo beneficio è ben documentato in letteratura, anche se il meccanismo analgesico della membrana non è ben compreso. Probabilmente esso deriva dal limitato contatto tra il letto della ferita e l'ambiente esterno grazie alla copertura delle terminazioni nervose sensibili, inoltre l'uso della membrana riduce la necessità di frequenti cambi della medicazione che sono tipicamente associati al dolore e possiede importanti fattori che riducono l'infiammazione, facilitando la guarigione e la riepitelizzazione (8,10,12,30-31).

Solo tre studi sulle ustioni hanno rilevato segni e sintomi d'infezione. Lo studio di Mohammadi et al (8), ha rilevato segni d'infezione della ferita sia nel gruppo trattato con la membrana amniotica sia in quello trattato con la sulfadiazina d'argento, ma l'incidenza dell'infezione è risultata maggiore nel secondo gruppo (65,66% vs 46,91%), di conseguenza anche l'incidenza di sepsi è risultata maggiore nel medesimo gruppo (24,62% vs 6,10%). Anche nello studio di Adly et al (32) il gruppo sottoposto al trattamento con la membrana amniotica ha dimostrato un tasso d'infezione significativamente inferiore: essa si è sviluppata in un solo paziente (4,3%) nel gruppo sottoposto al trattamento con la membrana amniotica e in 3 pazienti (13,0%) nel gruppo trattato con la membrana di poliuretano. La presenza dell'infezione nello studio di Branski et al (16) è stata minore, un solo paziente in entrambi i gruppi (trattati con la membrana o con la crema antibiotica topica) ha manifestato segni d'infezione locale. Negli studi restanti il tasso d'infezione è

risultato nullo, nessun paziente ha dimostrato segni di infezione della ferita a livello locale, negli esami ematologici o ha lamentato sintomi rilevanti.

Al fine di poter essere considerata clinicamente efficace e operativamente efficiente, la membrana amniotica deve migliorare la qualità di vita dei pazienti. Un trattamento che riduce il tempo di guarigione, implica una diminuzione dei rinnovi della medicazione e una minore percezione del dolore, la membrana amniotica soddisfa tutti questi requisiti (2). La membrana amniotica rispetto ad altre medicazioni necessita di rinnovi meno frequenti come rilevato nello studio di Branski et al (16) in cui il numero di rinnovi è ridotto a $0,5 \pm 2$ rispetto ai 6 ± 3 rinnovi della medicazione effettuata con l'antibiotico topico. Inoltre nello studio di Mohammadi et al (8) si è dimostrato che sono necessari 2 rinnovi giornalieri con la sulfadiazina d'argento, mentre con la membrana amniotica è sufficiente un rinnovo ogni 4 giorni. Lo strato più interno della placenta ha il vantaggio di essere strettamente aderente, esso si adatta perfettamente ai contorni del corpo, inoltre è facilmente modellabile e rimovibile, queste qualità sono di grande importanza soprattutto per il trattamento della popolazione pediatrica e delle ustioni del volto (1,8-9,16). In aggiunta, grazie al suo spessore sottile, elastico e leggero, la membrana facilita la mobilità dei pazienti. La membrana inoltre aumenta il *comfort* di questi ultimi in quanto non aderisce ai vestiti come rilevato nello studio di Adly et al (32) (il 91,3% dei pazienti trattati con la membrana ha riferito che la medicazione non aderiva ai vestiti rispetto al 78,3% dei pazienti trattati con la membrana di poliuretano) e non provoca una sensazione di un corpo estraneo in bocca nella cura dei difetti della cavità orale (11,37). L'applicazione della membrana è semplice e veloce e grazie alle sue proprietà adesive non richiede l'uso di tecniche di applicazione invasive come la sutura. Questo non solo riduce il tempo di cure ma anche il disagio del paziente (10,31,33). Infine i pazienti sottoposti al trattamento con la membrana amniotica possono essere trattati ambulatorialmente come dimostrato dallo studio di Mohammadi et al (30), tre casi riportati nello studio di Bujang-Safawi et al (33) e cinque nello studio di Mrugala et al (3) permettendo così di aumentare la *compliance* degli stessi.

3.4 Quali sono le modalità per eseguire una corretta medicazione con la membrana amniotica; come deve essere effettuata la medicazione?

La letteratura non individua una metodologia univoca per eseguire una corretta medicazione con la membrana amniotica.

In tutti gli studi selezionati riguardanti le ustioni prima dell'applicazione della medicazione la lesione è stata detersa con la soluzione salina e lo iodopovidone. Nello studio di Adly et al (32), è stato chiaramente affermato che dopo la detersione dell'ustione sono state rimosse le vesciche in caso di ustioni di secondo grado e delle escare nelle ustioni di terzo grado per poter raggiungere il tessuto vitale, al contrario nello studio di Mohammadi et al (30), il tessuto devitalizzato non è stato rimosso. In tutti gli studi la membrana amniotica è stata posizionata direttamente sull'ustione. Il tipo di materiale utilizzato per fissare la medicazione e l'applicazione di ulteriori medicinali varia nei diversi studi: dalla sola applicazione in situ del tessuto omologo senza coperture (33), dall'applicazione di uno strato di vasellina con un bendaggio compressivo (8,30-31), dall'applicazione di uno strato di crema topica antibiotica (16), alla sola copertura con il bendaggio compressivo (32). Anche il periodo di applicazione della medicazione non è univoco tra gli studi. In tre casi (16,31,33) la medicazione è stata lasciata in situ fino alla separazione naturale della membrana amniotica, in altri due studi (8,30) invece la medicazione è stata eseguita ogni 3-4 giorni fino alla completa guarigione, nel caso di ustioni superficiali e fino alla formazione del tessuto di granulazione nelle ustioni profonde. Nello studio di Adly et al (32), in assenza di segni d'infezione, macerazione, distacco o essudato, la medicazione è stata rinnovata ogni 5-7 giorni.

Nei lavori relativi alle lesioni diabetiche (2,13) la medicazione è stata eseguita allo stesso modo: la membrana è stata applicata direttamente sulla lesione dopo la rimozione chirurgica del tessuto necrotico. Dell'idrogel stato applicato sopra la membrana che è stata infine fissata con una medicazione non aderente con rinnovo settimanale.

Tutte le lesioni vascolari considerate negli studi sono state irrigate con la soluzione fisiologica. In due studi (1,6) la membrana è stata applicata direttamente sulla lesione, ricoperta con una medicazione idrocolloidale e fissata con un bendaggio elastocompressivo. Nello studio di Serena et al (15), è stato effettuato il solo bendaggio elastocompressivo. In tutti i casi, la medicazione è stata rinnovata ogni settimana.

Le lesioni di diversa eziologia sono state tutte trattate con una detersione di soluzione salina, a cui sono seguite diverse tipologie di trattamento: una medicazione antimicrobica con bendaggio compressivo (3), una medicazione non aderente e una medicazione secondaria umida (7), o una medicazione con una schiuma di poliuretano (10). Il periodo di

permanenza della medicazione è eterogeneo, esso varia da 5 giorni (3) o fino al naturale distacco della membrana (7,10). Lo studio di Werber et al (24) tratta le lesioni diabetiche e arteriose mediante l'iniezione sottocutanea perilesionale della membrana amniotica con intervalli di 14-21 giorni. L'iniezione è stata eseguita inserendo l'ago parallelamente al margine della ferita e depositando omogeneamente la membrana amniotica. Dopo ogni sessione il sito è stato coperto con una medicazione non porosa antiaderente. Nel trattamento dell'epidermolisi bollosa la cute è stata detersa con soluzione salina e al fine di impedire il movimento e la sovra infezione, la membrana è stata coperta da una medicazione in silicone con rinnovo settimanale (12).

Nel trattamento della fascite cervicale necrotizzante la membrana amniotica è stata applicata dopo la pulizia antisettica con iodopovidone e il lavaggio con perossido d'idrogeno ed è stata infine fissata con delle garze (17,35). Le indicazioni del primo studio prevedevano il rinnovo ogni 48 ore in uno studio (17), mentre nel secondo ogni 4 giorni (35). Inoltre nello studio di Rai et al (35) il paziente è stato educato a portare un collare per mantenere una corretta postura del collo e per ridurre al minimo il rischio d'infezione.

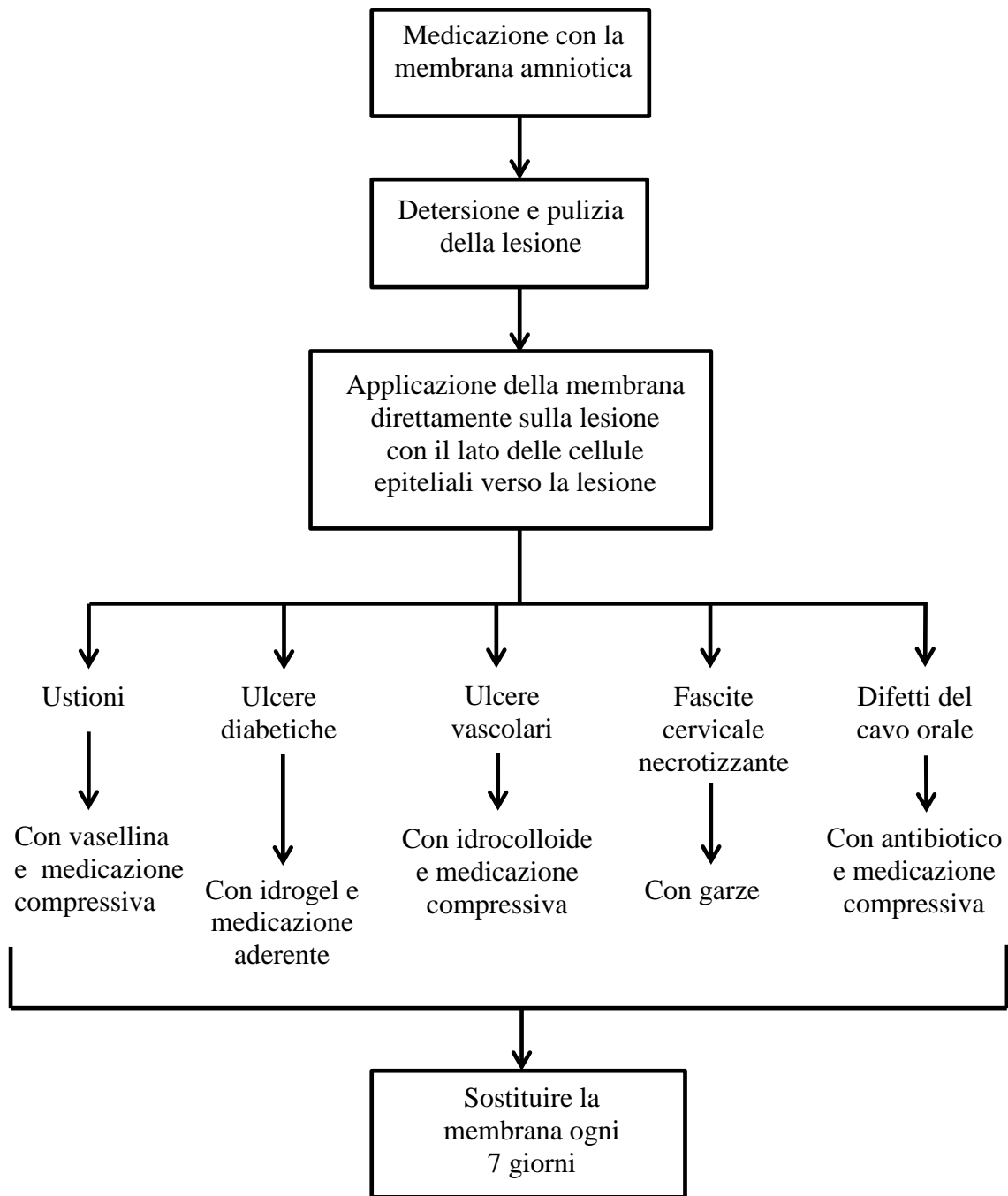
Negli studi pilota selezionati per il trattamento della fascite plantare è stato progettato un protocollo per rappresentare il trattamento standard per questa patologia (29). Il paziente è stato posto in posizione supina, la superficie mediale sopra al tallone è stata disinfettata con lo iodopovidone. In entrambi gli studi è stata utilizzata una singola iniezione composta da 1 ml di membrana amniotica e 4 ml di bupivacaina 0.5%. L'ago è stato inserito perpendicolarmente alla superficie della cute e diretto verso la tuberosità calcaneare mediale fino al livello del periostio iniettando circa la metà del contenuto della siringa. La siringa è stata poi indirizzata verso la linea mediana del piede rilasciando il restante contenuto (29,36).

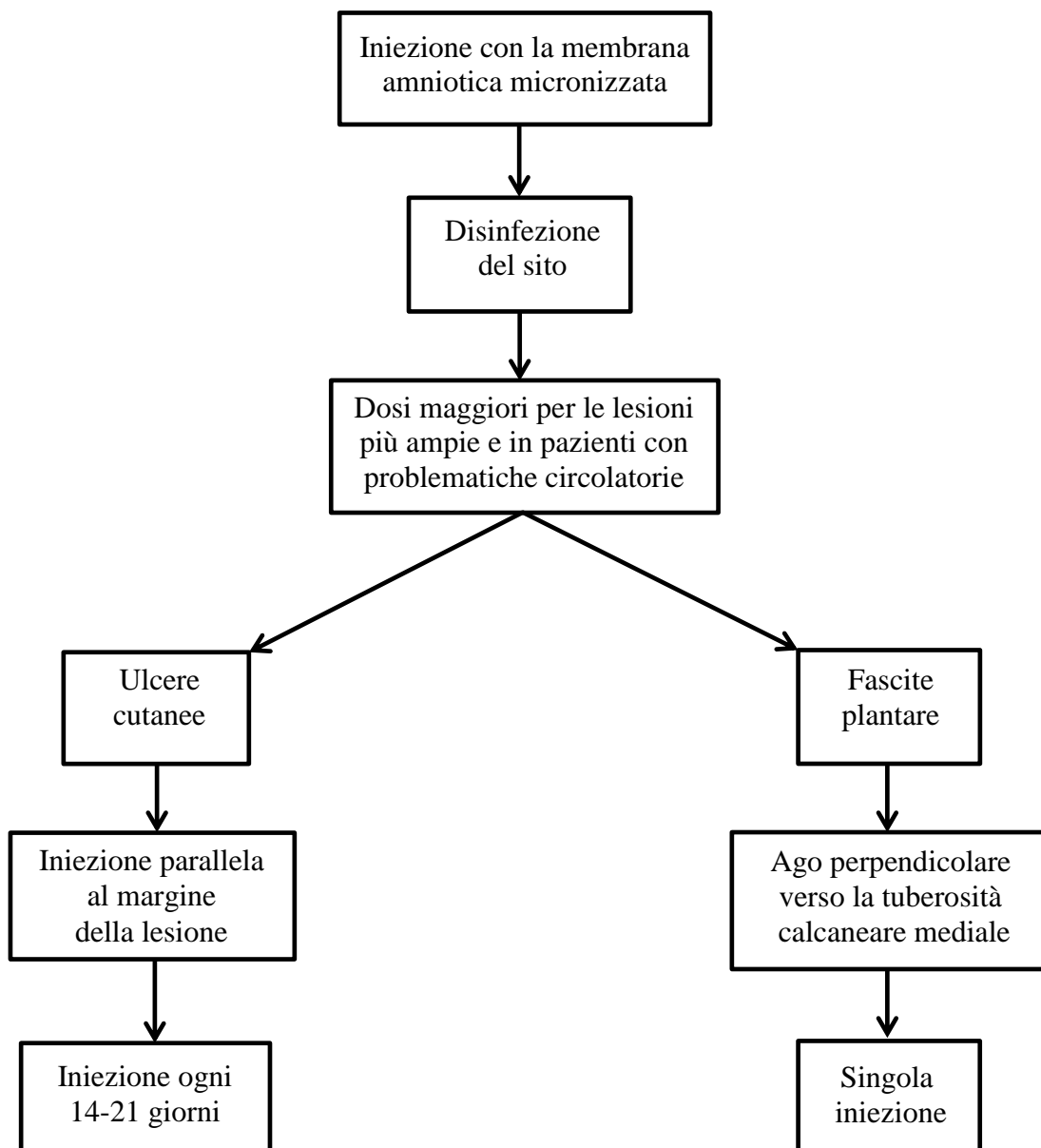
Nel caso di asportazione delle lesioni orali, la membrana è stata fissata direttamente sulla ferita usando una medicazione antibiotica compressiva e rimossa dopo una settimana (9), mentre nello studio di Khademi et al (37) il tessuto è stato fissato con una sutura alla mucosa sottostante.

Nonostante non sia presente un protocollo standard per l'utilizzo della membrana amniotica tra gli studi è possibile rilevare alcuni denominatori comuni e accorgimenti volti a ottimizzare l'efficacia del trattamento.

Per il trattamento delle lesioni mediante l'iniezione della membrana, vista la necessità di utilizzare una corretta dose, sono state svolte delle analisi in laboratorio sulla relazione dose-risposta negli allotrapianti, da cui è stato elaborato uno schema di dosaggio. Lo studio ha dimostrato che le lesioni più ampie hanno risposto maggiormente alle iniezioni di grandi quantità di membrana amniotica e che i pazienti che presentano problematiche del flusso circolatorio necessitano di dosi maggiori rispetto ai pazienti sani (24).

Per individuare il periodo ottimale per ottenere maggiori benefici dal posizionamento della membrana, lo studio di Zelen et al (34) ha comparato il tempo di guarigione delle lesioni diabetiche in 40 pazienti trattate con rinnovo settimanale o bisettimanale. Tutti i pazienti dello studio hanno manifestato una riduzione maggiore del 50% delle dimensioni della ferita nei primi 28 giorni di trattamento. Anche se i tassi complessivi di guarigione erano simili nei due gruppi, il tempo di guarigione è stato più breve per le lesioni trattate con l'applicazione settimanale della membrana rispetto all'applicazione bisettimanale (rispettivamente 2.4 ± 1.8 settimane vs 4.1 ± 2.9 settimane, $p=0.039$). Le ulcere trattate settimanalmente sono guarite del 41.5% più velocemente rispetto a quelle trattate bisettimanalmente suggerendo che l'applicazione più frequente della medicazione riduce i tempi di chiusura della ferita (34). Molti dei fattori antiinfiammatori e antiangiogenici presenti nella membrana amniotica tendono a esaurirsi in un tempo relativamente breve dopo la sua applicazione. Pertanto, sarebbe vantaggioso sostituire la membrana a intervalli regolari al fine di mantenere la sua capacità di rilasciare i fattori che possono contrastare l'infiammazione e l'angiogenesi. Inoltre, poiché la maggior parte delle proteine antiangiogeniche e antiinfiammatorie sono prodotte e stoccate nelle cellule epiteliali amniotiche, sembrerebbe, su base teorica, essere più efficace applicare la membrana amniotica con il lato delle cellule epiteliali verso la lesione per massimizzare la disponibilità delle proteine terapeutiche (21).





DISCUSSIONE

La letteratura ha rilevato che tra le lesioni medicate con la membrana amniotica quelle acute come le ustioni e la fascite cervicale necrotizzante sono guarite più velocemente rispetto alle lesioni croniche. Questo è dovuto al diverso processo di riparazione cutanea che è caratterizzato da una complessa cascata di eventi che conducono alla guarigione finale con *restitutio ad integrum*. Il processo di guarigione delle ferite acute si articola in 5 fasi: coagulazione, infiammazione, proliferazione cellulare, epitelizzazione e rimodellamento del tessuto cicatriziale. A differenza di quanto si osserva nelle ferite acute, in quelle croniche la sequenza di eventi riparatori viene sovvertita o arrestata ad uno stadio intermedio. Per poter ottenere una corretta riparazione è necessario identificare il motivo della mancata progressione e prendere dei provvedimenti adeguati per correggere l'ambiente nel quale la guarigione deve avere luogo. Per questi motivi la guarigione delle lesioni croniche richiede un periodo maggiore. Anche le lesioni del cavo orale hanno richiesto un lungo tempo di guarigione. Questo è dovuto alla continua secrezione salivare presente nell'ambiente orale, all'assunzione di cibo e ai costanti movimenti delle guance e della lingua per l'articolazione, la masticazione e la deglutizione. Questi fattori interferiscono con l'adesione e la ritenzione dei materiali protesici causando un possibile fallimento dell'epitelizzazione e nella formazione del tessuto cicatriziale. La membrana amniotica tuttavia ha dimostrato avere delle buone proprietà adesive permettendo di rimanere in sede adeguatamente e promuovendo una buona guarigione della ferita.

Nonostante il gran numero di sostituti cutanei sviluppati fin ora, non vi è nessuna medicazione sintetica con tali attività complesse e multidirezionali come quelle rilevate per la membrana amniotica. La membrana negli studi ha favorito una guarigione ottimale delle lesioni, questo è dovuto all'azione dei fattori di crescita presenti nel tessuto placentare che promuovono la proliferazione, la differenziazione cellulare e l'angiogenesi inducendo la formazione del tessuto di granulazione. La membrana amniotica ha permesso di mantenere un microambiente fisiologicamente umido che ha promosso la guarigione della lesione, ha mantenuto un controllo microbico e ha impedito la trasudazione di plasma ricco di proteine. Tuttavia non tutte le lesioni sono guarite mediante il trattamento con la membrana amniotica, il fallimento del trattamento potrebbe essere correlato a un'inadeguata esecuzione della medicazione, alla cronicità della lesione o alla presenza di patologie

arteriose o associate. Gli studi hanno rilevato una bassa incidenza d'infezione. La quasi assenza di segni e sintomi d'infezione negli studi è dovuto in parte al rilascio di sostanze antibatteriche da parte della membrana ma è principalmente fornito dalla buona aderenza della membrana alla ferita che impedisce ulteriori contaminazioni e costituisce un efficace meccanismo di difesa. Inoltre la trasparenza della membrana consente una precoce diagnosi d'infezione. E' importante evidenziare che non in tutti i paesi in cui è eseguita ricerca clinica sono previsti controlli microbiologici ad ogni step della processazione della membrana. La presenza d'infezione in alcuni studi può essere dovuta alle scarse condizioni igieniche o all'assenza di una normativa vigente. Sebbene in alcuni paesi possa esserci una contaminazione della membrana, le sue proprietà antimicrobiche sovrastano questa problematica permettendo di ridurre l'infiammazione e diminuire l'incidenza d'infezioni. Gli studi hanno verificato che la medicazione effettuata con la membrana amniotica richiede cambi meno frequenti rispetto alle medicazioni tradizionali. Ogni rinnovo della medicazione provoca un trauma della superficie fragile della ferita e può causare una perdita di sangue. Questo viene ripetuto anche più volte al giorno nelle medicazioni tradizionali causando una modificazione della superficie della ferita. Uno dei benefici apportato dai rinnovi meno frequenti è la percezione del dolore del paziente, il rinnovo della medicazione è, infatti, associato alla massima percezione del dolore per il paziente. L'effetto analgesico è anche dovuto alla capacità della membrana di limitare il contatto tra la ferita e l'ambiente esterno coprendo le terminazioni nervose sensibili. Grazie ai rinnovi meno frequenti della medicazione, è possibile che questa venga effettuata in ambito ambulatoriale permettendo di diminuire il periodo di degenza ospedaliera e aumentare il *comfort* del paziente.

La letteratura non individua un protocollo univoco per l'esecuzione della medicazione con la membrana amniotica, ad esempio in alcuni studi la membrana amniotica è stata applicata unitamente alla membrana corionica. Tuttavia, negli studi è possibile riconoscere alcuni accorgimenti per ottimizzare le proprietà intrinseche del tessuto. La medicazione deve essere eseguita a intervalli regolari per permettere il rilascio costante dei fattori terapeutici, la membrana deve essere applicata direttamente sulla lesione eliminando le bolle d'aria e i liquidi in eccesso per assicurare una buona adesione alla lesione. I fattori di crescita non sono presenti in egual modo nella membrana, questo suggerisce che l'epitelio e lo stroma amniotico potrebbero avere diverse influenze sulla riepitelizzazione della lesione. In

considerazione di ciò, potrebbero essere sviluppate delle procedure che permettano di selezionare una particolare porzione della membrana amniotica per l'uso in ogni singolo paziente in funzione della natura della lesione e lo scopo specifico della medicazione.

La membrana amniotica fresca ha vita breve, non è disponibile regolarmente e non sussiste il tempo per poter effettuare gli esami sierologici della donatrice, la decontaminazione della membrana e i controlli del tessuto, per questo motivo la conservazione è essenziale per ottenere una fonte pronta all'uso per le applicazioni cliniche. Sono stati quindi introdotti vari metodi di conservazione come la liofilizzazione, la crioconservazione e l'irradiazione. Sebbene siano numerosi gli studi *in vitro* che verificano che la membrana mantenga le sue proprietà biologiche anche dopo la conservazione, nessuno studio ha comparato in maniera diretta quale modalità di conservazione sia la migliore nel trattamento delle lesioni.

Anche se l'efficacia della membrana è stata riconosciuta storicamente, le complicazioni relative alla trasmissione delle infezioni hanno impedito la diffusione del suo utilizzo. Attualmente i rischi di infezione sono minimi in quanto le donatrici e le membrane sono ampiamente controllate sia alla nascita del neonato sia 6 mesi dopo il prelievo al fine di rilevare la presenza di eventuali malattie infettive trasmissibili. In aggiunta, la membrana amniotica è prelevata solo dopo il parto cesareo elettivo per ridurre al minimo il rischio di contaminazione della membrana. L'unico disagio emerso negli studi è il cattivo odore emanato da alcune membrane, per questo motivo in alcuni casi si è ritenuto opportuno il rinnovo della medicazione a intervalli inferiori per favorire il *comfort* del paziente, tuttavia prima della distribuzione della membrana questa viene risciacquata numerose volte per poter prevenire questo disagio. Questo problema sembra essere dovuto alla caratteristica costituzionale di alcune membrane.

È importante che i professionisti sanitari siano a conoscenza delle nuove tecniche nell'ambito del *wound care* per poter fornire delle cure ottimali e favorire la guarigione delle lesioni. La membrana amniotica ha importanti e favorevoli ripercussioni nella pratica infermieristica. La scelta di questa medicazione non solo fornisce importanti miglioramenti al paziente in termini di comfort, dolore e guarigione della lesione ma favorisce anche i professionisti sanitari. La membrana si è dimostrata essere un materiale facilmente maneggiabile e applicabile e grazie alle sue proprietà adesive non richiede l'attuazione di

tecniche invasive. Queste proprietà della membrana permettono quindi di ridurre il carico assistenziale.

CONCLUSIONI

La membrana amniotica rappresenta il più abbonante scarto biomedico nella pratica ospedaliera e se ci si sofferma sugli enormi vantaggi che essa può offrire nella pratica clinica, rispetto ad alcune terapie convenzionali meno efficaci, ci si rende conto di quanto essa possa diventare preziosa considerandone la facile raccolta. La membrana possiede molte proprietà biologiche naturali che riducono l'infiammazione e l'infezione, promuovono l'epitelizzazione e la formazione del tessuto di granulazione. I vantaggi forniti dalle proprietà biologiche permettono di ridurre il periodo di degenza ospedaliera dei pazienti e limitare i costi del trattamento. La membrana è ampiamente disponibile a un costo irrisorio risultando essere una valida alternativa soprattutto nei paesi in cui le cure standard sono costose e raramente disponibili. La medicazione effettuata con la membrana necessita di rinnovi meno frequenti, riduce la percezione del dolore, diminuisce la necessità di analgesici, può essere effettuata in regime ambulatoriale e promuove la mobilità permettendo di migliorare la qualità di vita dei pazienti. Il materiale può essere fornito in diverse dimensioni riducendo al minimo la quantità di rifiuti specie se usato nel trattamento di ulcere di diverse dimensioni nelle varie fasi di guarigione. La membrana possiede delle caratteristiche che favoriscono anche i professionisti sanitari oltre che i pazienti. Essa è facilmente manipolabile e la sua applicazione risulta essere semplice e veloce, inoltre grazie alle sue proprietà adesive non richiede l'uso di tecniche di applicazione invasive permettendo per di più di aumentare il *comfort* dei pazienti. Gli svantaggi emersi nella letteratura nell'applicazione della membrana amniotica sono il rischio di infezione e il cattivo odore emanato da alcune membrane. Tuttavia sia le donatrici che le membrane sono sottoposte ad accurati *screening* che permettono di ridurre al minimo il rischio di contaminazione della membrana. La membrana rappresenta un metodo di trattamento sicuro ed efficace per diversi processi patologici, alcuni di questi sono già stati ampiamente analizzati nei diversi studi ma il suo utilizzo si sta ampliando in diversi settori della medicina e della chirurgia. Per questi motivi la membrana amniotica è un'opzione di trattamento auspicabile sia da un punto di vista clinico per i professionisti sanitari che per la qualità di vita dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Mermet A, Pottier N, Sainthillier JM, Malugani C, Cairey-Remonnay S, Maddens S, Riethmuller D, Tiberghien P, Humbert P, Aubin F. Use of amniotic membrane transplantation in the treatment of venous leg ulcers. *Wound Rep Reg* (2007); 15(4):459-64.
- (2) Zelen CM, Serena t, Denoziere G, Fetterolf D. A prospective randomised comparative parallel study of amniotic membrane wound graft in the management of diabetic foot ulcers. *Int Wound J* (2013); 10(5):502-7.
- (3) Mrugala A, Sui A, Plummer M, Altman I, Papineau E, Frandsen D, Hill D, Ennis WJ. Amniotic membrane is a potential regenerative option for chronic non-healing wounds: a report of five cases receiving dehydrated human amnion/chorion membrane allograft. *Int Wound J* (2015); doi: 10.1111/iwj.12458 [Epub ahead of print].
- (4) Singh R, Chacharkar MP. Dried gamma-irradiated amniotic membrane as dressing in burn wound care. *Journal of Tissue Viability* (2011); 20(2):49-54.
- (5) Koob TJ, Renner R, Zabek N, Masee M, Lim JJ, Temenoff JS, Li WW, Gurtner G. Biological properties of dehydrated human amnion/chorion composite graft: implications for chronic wound healing. *Int Wound J* (2013); 10(5):493-500.
- (6) Litwiniuk M, Bikowska B, Niderla-Bielinska J, Jozwial J, Kaminski A, Skopinski P, Grzela T. Potential role of metalloproteinase inhibitors from radiation-sterilized amnion dressing in the healing of venous leg ulcers. *Molecular Medicine Reports* (2012); 6(4):723-8.
- (7) Forbes J, Fetterolf DE. Dehydrated amniotic membrane allografts for the treatment of chronic wounds: a case series. *J Wound Care* (2012); 21(6):290, 292, 294-6.
- (8) Mohammadi AA, Hasheminasab MJ, Sabet B, Mohammadi MK, Abbasi S, Amini M. Amniotic membrane dressing vs conventional topical antibiotic dressing in hospitalized burn patients. *IRCMJ* (2009); 11(1):66-70.

- (9) Arai N, Tsuno H, Okabe M, Yoshida T, Koike C, Noguchi M, Nikaido T. Clinical application of a hyperdry amniotic membrane on surgical defects of the oral mucosa. *J Oral Maxillofac Surg* (2012); 70(9):2221-8.
- (10) Alsina-Gilbert M, Pedregosa-Fauste S. Amniotic membrane transplantation in the treatment of chronic lower limb ulcers. *Actas Dermosifiliogr* (2012); 103(7):608-13.
- (11) Kar IB, Singh AK, Mohapatra PC, Mohanty PK, Misra S. Repair of oral mucosa defects with cryopreserved human amniotic membrane grafts: prospective clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* (2014); 43(11):1339-44.
- (12) Lo V, Lara-Corrales I, Stuparich A, Pope E. Amniotic membrane grafting in patients with epidermolysis bullosa with chronic wounds. *J Am Acad Dermatol* (2010); 62(6):1038-44.
- (13) Zelen CM. An evaluation of dehydrated human amniotic membrane allografts in patients with DFUs. *J Wound Care* (2013); 22(7):347-51.
- (14) Linee guida per il prelievo, la processazione e la distribuzione di tessuti a scopo di trapianto. Approvate dal Centro Nazionale Trapianti, luglio 2013.
- (15) Serena TE, Carter MJ, Le LT, Sabo MJ, DiMarco DT. A multi-center randomized controlled clinical trial evaluating the use of dehydrated human amnion/chorion membrane allografts and multi-layer compression therapy vs multi-layer compression therapy alone in the treatment of venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* (2014); 22(6):688-93.
- (16) Branski LK, Herndon DN, Celis MM, Norbury WB, Masters OE, Jeschke MG. Amnion in the treatment of pediatric partial-thickness facial burns. *Burns* (2008); 34(3):393-9
- (17) Nanda S, Chakraborty S, Ray A. Healing of cervical necrotizing fasciitis using amniotic membrane as a dressing material. *Natl J Maxillofac Surg* (2011); 2(2):147-51.
- (18) Tehrani FA, Ahmadiani A, Niknejad H. The effects of preservation procedures on antibacterial property of amniotic membrane. *Cryobiology* (2013); 67(3):293-8.

- (19) Koob TJ, Lim JJ, Masse M, Zabek N, Denoziere G. Properties of dehydrated human amnion/chorion composite grafts: implications for wound repair and soft tissue regeneration. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* (2014); 102(6):1353-62.
- (20) Koizumi N, Inatomi T, Sotozono C, Fullwood NJ, Quantock AJ, Kinoshita S. Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane. *Cue Eye Res* (2000); 20(3):173-7.
- (21) Hao Y, Ma DHK, Hwang DG, Kim WS, Zhang F. Identification of antiangiogenic and anti-inflammatory proteins in human amniotic membrane. *Cornea* (2000); 19(3):348-52.
- (22) Abbas AK, Aster JC, Kumar V. Robbins-fondamenti di patologia e di fisiopatologia. Edra Masson 2013.
- (23) Kjaergaard N, Hein M, Hyttel L, Helming RB, Schonheyder HC, Uldbjerg N, Madsen H. Antibacterial properties of human amnion and chorion in vitro. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (2001); 94(2):224-9.
- (24) Werber B, Martin E. A prospective study of 20 foot and ankle wounds treated with cryopreserved amniotic membrane and fluid allograft. *J Foot Ankle Surg* (2013); 52(5):615-21.
- (25) Gruss J, Jirsch DW. Human amniotic membrane: a versatile wound dressing. *Can Med Assoc J* (1978); 118(10):1237-46.
- (26) Sorsby A. Amniotic membrane graft in caustic burns of the eye. *Br J Ophthalmol* (1946); 30(6):337-45.
- (27) Bennett JP, Matthews R, Faulk WP. Treatment of chronic ulceration of the legs with human amnion. *Lancet* (1980); 1(8179):1153-6.
- (28) Faulk WP, Matthew R, Stevens PJ, Bennett JP, Burgos H, His BL. Human amnion as an adjunct in wound healing. *Lancet* (1980); 1(8179):1156-8.
- (29) Hanselman AE, Tidwell JE, Santrock RD. Cryopreserved human amniotic membrane injection for plantar fasciitis: a randomized, controlled, double-blind pilot study. *Foot Ankle Int* (2015); 36(2):151-8.

- (30) Mohammadi AA, Sabet B, Riazi H, Tavakkolian AR, Mohammadi MK, Iranpak S. Human amniotic membrane dressing: an excellent method for outpatient management of burn wounds. *Int J Med Sci* (2009); 34(1):61-4.
- (31) Mohammadi AA, Mohammadi MK. How does human amniotic membrane help major burn patients who need skin grafting: new experiences. *Skin graft-indications, applications and current research*, book edited by Marcia Spear (2011); chapter 18.
- (32) Adly OA, Moghazy AM, Abbas AH, Ellabban AM, Ali OS, Mohamed BA. Assessment of amniotic and polyurethane membrane dressing in the treatment of burns. *Burns* (2010); 36(5):703-10.
- (33) Bujang-Safawi E, Halim AS, Dorai AA. Dried irradiated human amniotic membrane as a biological dressing for facial burns-a 7 years case series. *Burn* (2010); 36(6):876-82.
- (34) Zelen CM, Serena TE, Snyder RJ. A prospective, randomised comparative study of weekly versus biweekly application of dehydrated human amnion/chorion membrane allograft in the management of diabetic foot ulcers. *Int Wound J* (2014); 11:122-8.
- (35) Rai M, Ramaraj PN, Sharma A. Use of amniotic membrane as dressing in cervical necrotizing fasciitis. *J Oral Maxillofac Surg* (2011); 69(4):1125-8.
- (36) Zelen CM, Poka A, Andrews J. Prospective, randomized, blinded, comparative study of injectable micronized dehydrated amniotic/chorionic membrane allograft for plantar fasciitis-a feasibility study. *Foot Ankle Int* (2013); 34(10):1332-9.
- (37) Khademi B, Bahranifard H, Azarpira N, Behboodi E. Clinical application of amniotic membrane as a biological dressing in oral cavity and pharyngeal defects after tumor resection. *Arch Iran Med* (2013); 16(9):503-6.
- (38) Thatte S. Amniotic membrane transplantation: an option for ocular surface disorders. *Oman J Ophthalmol* (2011); 4(2):67-72.
- (39) Park JH, Jeoung JW, Wee WR, Lee JH, Kim MK, Lee JL. Clinical efficacy of amniotic membrane transplantation in the treatment of various ocular surface diseases. *Cont Lens Anterior Eye* (2008); 31(2):73-80.

- (40) Nakamura T, Inatomi T, Sekiyama E, Ang LPK, Yokoi N, Kinoshita S. Novel clinical application of sterilized, freeze-dried amniotic membrane to treat patients with pterygium. *Acta Ophthalmol Scand* (2006); 84(3):401-5.
- (41) Shah R, Sowmya NK, Mehta DS. Amnion membrane for coverage of gingival recession: a novel application. *Contemp Clin Dent* (2014); 5(3):293-5.
- (42) Gurinsky B. A novel dehydrated amnion allograft for use in the treatment of gingival recession: an observational case series. *JIACD* (2009); 1(1):65-73.
- (43) Rommel N, Rohleder NH, Gabriel C, Hennerbichler S, Bauer F, Mucke T, Kolk A; Loeffelbein DJ, Wolff KD, Kesting MR. Secondary correction of posttraumatic orbital wall adhesion by membranes laminated with amniotic membrane. *Br J Oral Maxillofac Surg* (2013); 51(8):224-9.
- (44) Bauer F, Hingsammer LM, Wolff KD, Kesting MR. Temporomandibular joint arthroplasty with human amniotic membrane: a case report. *Eplasty* (2013); 13:129-34.
- (45) Irvani K, Hashemi SB, Tehrani M, Rashidi M. Amniotic membrane in reconstruction of larynx following chondrosarcoma resection: a case report. *Am J Otolaryngol* (2014); 35(4):520-3.
- (46) Hsu GS. Utilizing dehydrated human amnion/chorion membrane allograft in transcanal tympanoplasty. *Otolaryngology* (2014); 4(2).
- (47) Fouad T; Rifaat M, Buhaibeh Q. Utilization of amniotic membrane graft for repair of the tympanic membrane perforation. *EJENTAS* (2010); 11:31-4.
- (48) Fotopoulou C, Sehouli J, Gehrmann N, Schienborn I, Lichtenegger W. Functional and anatomic results of amnion vaginoplasty in young women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril* (2010); 94(1):317-23.
- (49) Sarwar I, Sultana R, Nisa RU, Qayyum I. Vaginoplasty by using amnion graft in patients of vaginal agenesis associated with Mayor-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *J Ayub Med Coll Abbottabad* (2010); 22(1):7-10.

(50) Zmijewski M, Pietraszek A. The application of deep-frozen and radiation-sterilized human amnion as a biological dressing to prevent prolonged air leakage in thoracic surgery. *Ann Transplant* (2005); 10(3):17-20.

(51) Jay RM. Initial clinical experience with the use of human amniotic membrane tissue during repair of posterior tibial and Achilles tendons. *AFcell Medical* (2009); 1-8.

ALLEGATI

Allegato 1 - Stringhe di ricerca avanzata utilizzate nelle banche dati

Banca dati	Stringa	Articoli		
		Trovati	Potenziati	Selezionati
PubMed	<i>Amniotic membrane AND wound care AND nurse</i>	0	0	0
	<i>Amniotic membrane AND wound care AND pain</i>	12	6	1
	<i>Amniotic membrane AND wound care AND infection</i>	11	5	1
	<i>Amniotic membrane AND wound care AND comfort</i>	1	1	0
	<i>Amniotic membrane AND wound care AND conventional treatment</i>	4	2	0
	<i>Amniotic membrane AND wound care</i>	77	35	10
	<i>Amniotic membrane AND wound healing</i>	471	33	8
	<i>Amniotic membrane dressing AND wound care</i>	221	54	6
Scopus	<i>Amniotic membrane AND wound care</i>	71	45	9
	<i>Amniotic membrane AND wound healing</i>	499	74	8
Cinhal	<i>Amniotic membrane AND wound care</i>	37	23	1
	<i>Amniotic membrane AND wound healing</i>	29	14	0
Cochrane library	<i>Amniotic membrane AND wound care</i>	5	3	1
	<i>Amniotic membrane AND wound healing</i>	1	0	0

Allegato 2 – Report

Autori, anno di pubblicazione	Tipo di studio	Materiali e metodi	Principali risultati
<p>Mohammadi et al., 2009</p> <p><i>Amniotic membrane dressing vs conventional topical antibiotic dressing in hospitalized burn patients</i></p>	<p>Trial randomizzato controllato</p>	<p>Obiettivo: studiare gli effetti della membrana amniotica nelle ustioni estese e profonde comparandola ai trattamenti convenzionali.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 124 soggetti adulti che presentano delle ustioni di secondo e terzo grado con un'estensione del 20-50% della superficie corporea.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: la medicazione con la membrana amniotica è stata eseguita dopo il lavaggio della lesione con soluzione salina e iodopovidone ed è stata in seguito coperta con vasellina e garze, la medicazione è stata rinnovata ogni 3-4 giorni. La medicazione tradizionale consiste nell'irrigazione della lesione due volte al giorno con della soluzione salina e iodopovidone e ricoperta con sulfadiazina d'argento.</p> <p>Metodo: i valori di emoglobina, sodio, potassio e albumina sono stati analizzati due volte la settimana, tutti i pazienti hanno ricevuto delle visite quotidiane da un esperto per valutare i</p>	<p>Outcome: il valore degli elettroliti.</p> <p>Risultati: i pazienti che hanno ricevuto il trattamento tradizionale hanno manifestato valori di albumina significativamente inferiori e quindi hanno avuto bisogno di maggiori trasfusioni di albumina (231.80 gr vs 111.51 gr) e di emazie (1.75 vs 0.65), hanno dichiarato un'intensità di dolore più elevata e quindi hanno richiesto l'utilizzo di più analgesici (7.97 dosi vs 3.84). L'infezione della ferita è risultata più frequente nello stesso gruppo (65.66% vs 46.91%) e quindi hanno evidenziato una più alta incidenza di sepsi (24,62% vs 6.10%). Infine, è emerso che il tasso di mortalità è di 8.53% nel gruppo sottoposto al trattamento tradizionale e di 0% nel gruppo trattato con la</p>

		<p>segni e i sintomi d'infezione della ferita. E' stata utilizzata la scala VAS per la valutazione del dolore prima e dopo il rinnovo di ogni medicazione.</p>	<p>membrana amniotica.</p>
<p>Branski et al., 2008</p> <p><i>Amnion in the treatment of pediatric partial-thickness facial burns</i></p>	<p>Trial controllato randomizzato</p>	<p>Obiettivo: verificare l'efficacia del trattamento dell'ustione con la membrana amniotica comparato al trattamento topico standard.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 102 pazienti pediatrici con età media di 7 anni che presentano un'ustione di secondo grado della faccia, del collo o della testa che interessa il 40% della superficie corporea.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: la medicazione con la membrana amniotica consta nell'applicazione della membrana direttamente sull'ustione e ricoperta con una pomata antimicrobica composta da 1% nistatina e 2% bacitracina. Il trattamento topico standard consiste nella sola applicazione giornaliera della medesima pomata antimicrobica.</p> <p>Metodo: sono stati rilevati i dati relativamente al periodo di degenza ospedaliera, al tasso di infezione, al tempo di totale guarigione della ferita e alla frequenza nel cambio delle</p>	<p>Outcome: la frequenza di rinnovo della medicazione.</p> <p>Risultati: i pazienti sottoposti al trattamento con la membrana amniotica hanno avuto bisogno di minori rinnovi della medicazione ($p < 0.05$). Non è emersa alcuna differenza significativa tra i due gruppi nel tempo di guarigione, nei giorni di degenza ospedaliera e nello sviluppo di cicatrici ipertrofiche.</p>

		medicazioni in entrambi i gruppi.	
<p>Mohammadi et al., 2009</p> <p><i>Human amniotic membrane dressing: an excellent method for outpatient mangement of burn wound</i></p>	<p>Trial randomizzato controllato</p>	<p>Obiettivo: comparare l'effetto della medicazione giornaliera eseguita con la membrana amniotica rispetto alla medicazione antibiotica topica nella gestione ambulatoriale di ustioni limitate per determinare il metodo più efficace ed economico.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 211 soggetti che presentano un'ustione con un'estensione minore del 20% rispetto alla superficie corporea totale.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: la medicazione con la membrana amniotica è stata eseguita dopo l'irrigazione della ferita con la soluzione salina e iodopovidone, la membrana amniotica è stata successivamente ricoperta con garze e vasellina. La medicazione è stata rinnovata ogni 3-4 giorni. La medicazione topica è stata eseguita dopo l'irrigazione della lesione con soluzione salina e iodopovidone ed è stata in seguito applicata della pomata a base di sulfadiazina d'argento e rinnovata quotidianamente.</p> <p>Metodo: per la comparazione del dolore è stata utilizzata la scala VAS, il valore è stato rilevato prima e dopo il rinnovo di ogni medicazione. Sono stati monitorati il tempo di</p>	<p>Outcome: la percezione del dolore, il periodo di guarigione e la necessità di un trapianto cutaneo.</p> <p>Risultati: il tempo di guarigione della ferita si è dimostrato più breve nel gruppo sottoposto al trattamento con la membrana amniotica (9.50±2.13 giorni vs 14.30±2.60 giorni, p<0.01). La formazione del tessuto di granulazione si è verificata più velocemente nella lesione medicata con la membrana amniotica (18.5±2.1 giorni vs 27.2±6.0 giorni, p<0.01), nel medesimo gruppo di studio sono stati richiesti meno analgesici per ridurre il dolore percepito (7.48±3.40 dosi vs 40.52±18 dosi, p<0.01) e minore necessità di eseguire il trapianto cutaneo (2.10±2.21% vs 4.20±1.44%, p<0.01).</p>

		<p>guarigione della ferita, il tempo necessario affinché la ferita fosse predisposta al trapianto cutaneo e la necessità del trapianto cutaneo.</p>	
<p>Mohammadi et al., 2011</p> <p><i>How does human amniotic membrane help major burn patients who need skin grafting: new experience</i></p>	<p>Trial controllato randomizzato</p>	<p>Obiettivo: dimostrare i vantaggi nel breve e nel lungo termine dell'utilizzo della membrane amniotica rispetto al trattamento standard in un gruppo di pazienti ustionati.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 54 soggetti adulti che presentano due ustioni simili in due estremità corporee.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: dopo la pulizia del letto della ferita è stata posizionata la membrana amniotica ed è stata ricoperta con delle garze e della vasellina. Nel gruppo di controllo la medicazione è stata eseguita solamente con le garze e la vasellina.</p> <p>Metodo: è stata rilevata la percezione del dolore mediante l'utilizzo della scala VAS e il periodo necessario per la guarigione dell'ustione. Sono state rilevate le caratteristiche del tessuto cicatriziale durante un <i>follow up</i>.</p>	<p>Outcome: il periodo di guarigione dell'ustione e le caratteristiche del tessuto cicatriziale.</p> <p>Risultati: la guarigione della ferita è stata ottenuta nel gruppo sottoposto al trattamento con la membrana amniotica in 7 giorni nel 97% dei casi, mentre nel gruppo trattato con la medicazione standard in 14 giorni nell'89% dei casi. Anche il dolore si è rivelato significativamente più basso nel gruppo di soggetti trattati con la membrana amniotica. Il 59.25% dei pazienti sottoposti al trattamento con la membrana amniotica ha dichiarato una diminuzione della sensazione di prurito e il 64.81% ha manifestato una formazione di tessuto cicatriziale meno ipertrofico nell'area ricoperta con la membrana amniotica rispetto all'area trattata con la medicazione</p>

<p>Adly et al., 2010</p> <p><i>Assessment of amniotic and polyurethane membrane dressing in the treatment of burns</i></p>	<p>Trial randomizzato controllato</p>	<p>Obiettivo: comparare la validità della medicazione effettuata con la membrana amniotica rispetto alla membrana di poliuretano come alternativa nell'eterotrapianto e nel trapianto allogenico nelle ustioni.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 46 soggetti che presentano un'ustione di secondo o terzo grado con un'estensione minore al 50% della superficie corporea totale.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: la membrana è stata applicata sulla superficie dell'ustione e ricoperta da un bendaggio compressivo. La medicazione è stata rinnovata ogni 5-7 giorni. La medicazione effettuata con la membrana in poliuretano (Tagaderm) è stata applicata con le stesse modalità della medicazione con la membrana amniotica.</p> <p>Metodo: sono stati rilevati regolarmente le caratteristiche della lesione (<i>Modified Lund and Browder Chart</i> per calcolare l'area dell'ustione, i segni di infezione sistemici e locali e i segni di guarigione), sono state effettuate settimanalmente delle foto per la valutazione della lesione. Sono state condotte delle analisi di laboratorio per verificare la</p>	<p>standard.</p> <p>Outcome: il tasso di infezione, la frequenza dei rinnovi della medicazione e la perdita di elettroliti.</p> <p>Risultati: i pazienti sottoposti al trattamento con la membrana amniotica hanno dimostrato un tasso d'infezione significativamente inferiore e hanno avuto bisogno di rinnovi della medicazione meno frequenti rispetto al gruppo di controllo (30.4% vs 60.9%). Il medesimo gruppo di pazienti ha inoltre manifestato una minor perdita di elettroliti (17.4% vs 60.9%) e di albumina (39.1% vs 60.9%). I pazienti sottoposti al trattamento con la membrana amniotica hanno avuto un tempo di guarigione significativamente più veloce (47.8% vs 39.1%) e una percezione minore del dolore rispetto al gruppo trattato con la membrana in poliuretano (56.5% vs 39.1%).</p>
--	---------------------------------------	---	--

		<p>quantità di elettroliti, albumina ed ematocrito nel sangue. E' stata misurata la percezione del dolore mediante la scala VAS negli adulti e <i>Observational Pain Assessment Scale</i> nei bambini.</p>	
<p>Singh et al., 2011</p> <p><i>Dried gamma-irradiated amniotic membrane as dressing in burn wound care</i></p>	<p>Trial clinico non randomizzato</p>	<p>Obiettivo: verificare l'efficacia clinica e funzionale della membrana amniotica sterilizzata mediante radiazioni come materiale biologico per la medicazione delle ustioni.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 22 soggetti che presentano ustioni causate da scottature, fiamme ed elettricità.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: l'efficacia clinica e funzionale riguarda la capacità della membrana amniotica di promuovere la guarigione della ferita e fornire sollievo dai sintomi.</p> <p>Metodo: è stato valutato il tempo di guarigione dell'ustione e sono stati monitorati i sintomi di ogni paziente.</p>	<p>Outcome: il periodo di guarigione dell'ustione.</p> <p>Risultati: diciannove pazienti hanno raggiunto la totale guarigione dell'ustione, due pazienti hanno manifestato una guarigione del 75% dell'ustione. Il tempo medio di guarigione della ferita è risultato compreso nel periodo di 15-32 giorni. In tutti i soggetti si è verificata una riduzione del 25-75% dei sintomi inizialmente lamentati.</p>
<p>Bujang-Safawi et al., 2010</p> <p><i>Dried irradiated human amniotic membrane as a</i></p>	<p><i>Case series</i></p>	<p>Obiettivo: valutare l'efficacia del trattamento dell'ustione facciale con la membrana amniotica.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 33 pazienti che presentano un'ustione della faccia (età</p>	<p>Outcome: il periodo di guarigione e le caratteristiche del tessuto cicatriziale.</p> <p>Risultati: nessun paziente coinvolto nello studio</p>

<p><i>biological dressing for facial burns – a 7 year case series</i></p>		<p>media 16 anni).</p> <p>Definizione concettuale della variabile: l'efficacia del trattamento con la membrana amniotica è la capacità della membrana di promuovere la formazione del tessuto di granulazione della ferita e fornire sollievo dai sintomi.</p> <p>La membrana amniotica irradiata è stata applicata <i>in situ</i> senza alcuna copertura ed è rimasta in sede fino alla naturale separazione.</p> <p>Metodo: l'efficacia clinica del trattamento è determinata da: il tasso d'infezione della ferita, la frequenza nel rinnovo della medicazione, il tempo di guarigione dell'ustione e la valutazione della cicatrice.</p>	<p>ha sviluppato i segni e i sintomi d'infezione, l'85% dei pazienti ha necessitato di una singola applicazione della membrana amniotica, il tempo di guarigione è stato compreso nell'intervallo di 2-14 giorni. Il <i>follow up</i> a lungo termine ha evidenziato la presenza di 2 cicatrici ipopigmentate, una cicatrice iperpigmentata e una cicatrice ipertrofica.</p>
<p>Zelen et al., 2013</p> <p><i>A prospective randomised comparative parallel study of amniotic membrane wound graft in the management of diabetic foot</i></p>	<p>Trial randomizzato controllato</p>	<p>Obiettivo: comparare le caratteristiche della guarigione delle ulcere diabetiche trattate con la membrana amniotica deidratata rispetto al trattamento standard.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 25 soggetti adulti che presentano una diagnosi di diabete mellito 1 o 2 e che hanno sviluppato almeno un'ulcera in qualsiasi parte del piede da almeno 4 settimane.</p> <p>Definizione concettuale della variabile:</p>	<p>Outcome: l'estensione della lesione.</p> <p>Risultati: le lesioni dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento si sono ridotte del 32.0±47.3% nei pazienti sottoposti al trattamento standard e del 91.1±7.0% nei pazienti sottoposti al trattamento con la membrana amniotica (p<0.001). Dopo 6 settimane nei medesimi gruppi</p>

<p><i>ulcers</i></p>		<p>la medicazione con la membrana amniotica è stata applicata direttamente sulla lesione dopo la rimozione del tessuto necrotico. Essa è stata coperta da una medicazione non aderente e in seguito da una medicazione compressiva. Il trattamento standard consiste nella medicazione della lesione con un gel antimicrobico coperto da una medicazione compressiva.</p> <p>Metodo: la guarigione della ferita è stata valutata a distanza di 4 e 6 settimane dalla prima applicazione della medicazione. La riduzione dell'area della lesione è stata valutata utilizzando il <i>Mann-Whitney U-test</i>.</p>	<p>si è rilevata una riduzione delle lesioni dell'1.8±70.3% vs 98.4±5.8% (p<0.001).</p>
<p>Zelen, 2013</p> <p><i>An evaluation of dehydrated human amniotic membrane allografts in patients with DFUs</i></p>	<p>Trial randomizzato controllato</p>	<p>Obiettivo: valutare la guarigione delle ulcere diabetiche croniche applicando la membrana amniotica deidratata.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 11 soggetti che presentano almeno un'ulcera diabetica cronica che non ha risposto ai trattamenti standard.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: la medicazione è stata effettuata dopo la pulizia chirurgica della lesione, la membrana è stata applicata direttamente sulla lesione e ricoperta con una medicazione non aderente e rinnovata ogni settimana.</p>	<p>Outcome: la dimensione della lesione.</p> <p>Risultati: il periodo di guarigione della ferita è risultato di 4 settimane nel 55% dei casi, 6 settimane nel 64% e 12 settimane nel 91%. Il tempo medio per la guarigione totale della ferita è 4.2±3.1 settimane. Dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento la dimensione della ferita è diminuita dell'87.6±16.0% rispetto al periodo in cui la lesione è stata trattata con le</p>

		<p>Metodo: la dimensione della lesione è stata valutata settimanalmente con un righello graduato, è stato inoltre rilevato il tempo di guarigione.</p>	<p>medicazioni standard in cui la dimensione della ferita è diminuita del 26.8±45.3%.</p>
<p>Zelen et al., 2014</p> <p><i>A prospective, randomized comparative study of weekly versus biweekly application of dehydrated human amnion/chorion membrane allograft in the management of diabetic foot ulcers</i></p>	<p>Trial controllato randomizzato</p>	<p>Obiettivo: determinare se l'applicazione settimanale della membrana amniotica deidratata riduce il tempo di guarigione rispetto all'applicazione della stessa due volte alla settimana nel trattamento delle ulcere diabetiche.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 40 soggetti adulti che presentano una diagnosi di diabete mellito di tipo 1 o 2 e hanno sviluppato un'ulcera diabetica non infetta con dimensioni maggiori di 1 cm² e minori di 25 cm² che si è manifestata da più di 4 settimane.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: la membrana amniotica è stata applicata dopo la rimozione chirurgica del tessuto necrotico e ricoperta con una medicazione non aderente, con delle garze umide e in seguito ricoperta da una medicazione compressiva.</p> <p>Metodo: sono state condotte delle visite di <i>follow up</i> ogni settimana, durante le quali è stata valutata l'estensione della lesione con l'aiuto di un righello graduato. Le lesioni sono state fotografate settimanalmente per poterne valutare lo</p>	<p>Outcome: l'estensione della lesione.</p> <p>Risultati: durante le 12 settimane dello studio 92.5% (37/40) delle lesioni sono guarite completamente. Il tempo medio di guarigione totale è 4.1±2.9 settimane nel gruppo sottoposto alla doppia applicazione settimanale rispetto a 2.4±1.8 settimane nel gruppo con una singola applicazione (p=0.039). La guarigione completa delle ferite si è verificata nel 50% dei casi vs 90% in 4 settimane rispettivamente nel gruppo che ha ricevuto due applicazioni settimanali e in quello con una singola medicazione (p=0.014).</p>

		sviluppo nel tempo.	
<p>Serena et al., 2014</p> <p><i>A multi-center randomized controlled clinical trial evaluating the use of dehydrated human amnion/chorion membrane allografts and multi-layer compression therapy vs. multi-layer compression therapy alone in the treatment of venous leg ulcers</i></p>	<p>Trial randomizzato controllato</p>	<p>Obiettivo: valutare l'efficacia e la sicurezza dell'applicazione della membrana amniotica deidratata associata alla terapia compressiva rispetto alla sola terapia compressiva nel trattamento delle ulcere degli arti inferiori.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 84 soggetti adulti che presentano almeno un'ulcera venosa agli arti inferiori.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: la medicazione con la membrana amniotica è stata applicata direttamente sulla lesione. La terapia compressiva è stata eseguita mediante l'utilizzo di bende.</p> <p>Metodo: durante i <i>follow up</i> settimanali sono stati analizzati: la percezione del dolore attraverso la scala VAS, i cambiamenti soggettivi del paziente nello stato di salute e la presenza di eventi avversi grazie al monitoraggio di segni e di sintomi dichiarati dai pazienti.</p>	<p>Outcome: la scala VAS.</p> <p>Risultati: dopo 4 settimane 62% dei soggetti sottoposti al trattamento con la membrana amniotica e 32% dei soggetti sottoposti alla terapia compressiva hanno dimostrato la guarigione della ferita del 40% (p=0.005). Nel medesimo periodo le ulcere trattate con la membrana amniotica hanno ridotto la loro dimensione del 48.1% contro il 19.0% delle lesioni trattate con la medicazione standard.</p>
<p>Mermet et al., 2007</p> <p><i>Use of amniotic</i></p>	<p>Trial clinico non randomizzato</p>	<p>Obiettivo: valutare gli effetti della medicazione con la membrana amniotica sui diversi parametri di guarigione della ferita e sui sintomi correlati alla lesione.</p>	<p>Outcome: la dimensione della lesione, il periodo di tempo necessario per lo sviluppo del tessuto di granulazione.</p>

<p><i>membrane transplantation in the treatment of venous leg ulcers</i></p>		<p>Popolazione oggetto dello studio: 15 soggetti adulti che presentano almeno un'ulcera venosa agli arti inferiori che non è guarita negli ultimi 3 mesi nonostante il trattamento con i metodi convenzionali.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: per effetti sui diversi parametri di guarigione della ferita s'intende la valutazione globale della lesione (tempo di guarigione e qualità della lesione). La medicazione effettuata con la membrana amniotica è stata coperta con una medicazione lipido-colloidale. La medicazione è stata rinnovata ogni settimana.</p> <p>Metodo: la valutazione della lesione è stata eseguita al momento della prima medicazione e in seguito a 7,14,21,30,60 e 90 giorni dopo la prima applicazione. I parametri raccolti a ogni valutazione includono: il diametro della lesione, la percentuale del tessuto di granulazione e del tessuto fibrinoso presenti nel letto dell'ulcera e l'aspetto della cute circostante. La valutazione della superficie dell'ulcera è stata calcolata utilizzando la planimetria digitale Visitrak a ogni valutazione. La valutazione del dolore è stata misurata mediante una scala con un punteggio 0-100.</p>	<p>Risultati: tutte le membrane amniotiche hanno aderito al letto della lesione 7 giorni dopo la loro applicazione. La percentuale del tessuto di granulazione è aumentata significativamente da 17% al giorno 0 al 69% al giorno 14 (p<0.0001), parallelamente alla diminuzione significativa del tessuto fibrinoso da 36% al giorno 0 al 16% al giorno 14 (p<0.001). Una risposta clinica significativa si è riscontrata in 12 pazienti che hanno manifestato la totale guarigione della ferita in 3 mesi. La superficie delle ulcere è diminuita da un valore medio di 4.59±2.49 cm² al giorno 0 a 2.91±2.01cm² al trentesimo giorno, p<0.001. Tutti i pazienti hanno dichiarato una rapida diminuzione del dolore dopo aver applicato la membrana amniotica. Non sono stati osservati eventi avversi.</p>
<p>Litwiniuk et al., 2012</p>	<p>Trial clinico non</p>	<p>Obiettivo: verificare i risultati della ricerca clinica attraverso uno</p>	<p>Outcome: il <i>Bates-Jensen Questionnaire</i>.</p>

<p><i>Potential role of metalloproteinase inhibitors from radiation-sterilized amnion dressings in the healing of venous leg ulcers</i></p>	<p>randomizzato</p>	<p>studio sull'applicazione della membrana amniotica.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 25 soggetti che presentano almeno un'ulcera vascolare agli arti inferiori con un'area di 10-100 cm² e un tasso di guarigione inferiore al 10% durante il trattamento con le medicazioni tradizionali.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: i risultati della ricerca clinica hanno evidenziato le proprietà della membrana amniotica. Essa possiede un'attività biologica significativa e stimola efficacemente la proliferazione di cheratinociti <i>in vitro</i>. La medicazione è stata applicata direttamente alla lesione e ricoperta con una medicazione idrocollide ed è stata in seguito eseguita una compressione con bende.</p> <p>Metodo: la valutazione clinica è stata eseguita prima del trattamento, al momento dell'applicazione della medicazione e dopo 4 settimane. Sono state analizzate mediante il <i>Bates-Jensen Questionnaire</i> le condizioni generali della lesione: la valutazione dei margini della lesione, la presenza di tessuto di granulazione, la presenza di essudato, i sintomi di infiammazione e il tasso di epitelizzazione. Le ulcere sono state fotografate e le loro superfici sono state misurate usando il software ImageJ</p>	<p>Risultati: la valutazione della lesione basata sul <i>Bates-Jensen Questionnaire</i> ha rilevato un responso buono e soddisfacente in 23 pazienti con un punteggio medio di 3.5 (range 1.5-7.5). L'essudato presente sulla superficie della lesione è fortemente diminuito dopo l'applicazione della membrana amniotica.</p>
---	---------------------	--	--

		sviluppato dal <i>National Institutes of Health</i> .	
Alsina-Gibert et al., 2012 <i>Amniotic membrane transplantation in the treatment of chronic lower limb ulcers</i>	Trial clinico non randomizzato	<p>Obiettivo: valutare l'efficacia della membrana amniotica nel trattamento delle ulcere croniche degli arti inferiori.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 3 soggetti che presentano delle ulcere venose o arteriose agli arti inferiori da almeno 6 mesi.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: l'efficacia clinica e funzionale riguarda la capacità della membrana amniotica di promuovere la guarigione della ferita e fornire sollievo dai sintomi. La medicazione è stata applicata dopo aver pulito la ferita ed è stata in seguito ricoperta con una medicazione di poliuretano. Inoltre è stata prescritta l'immobilità a letto per le 2 ore successive all'applicazione della medicazione.</p> <p>Metodo: il periodo di guarigione della lesione e la completa riepitelizzazione della ferita sono stati calcolati misurando l'area della lesione dopo 0,4,8,12 e 16 settimane dall'inizio del trattamento. L'intensità del dolore percepito è stata rilevata nello stesso periodo utilizzando la scala VAS.</p>	<p>Outcome: il periodo di guarigione della ferita.</p> <p>Risultati: la completa guarigione della ferita è stata raggiunta da una lesione in 8 settimane, negli altri casi nello stesso periodo si è rilevata una riduzione della ferita del 50% e la completa guarigione dopo 16 settimane. Si è registrata una riduzione dell'86.66% del dolore alla sedicesima settimana rispetto al dolore percepito all'inizio del trattamento.</p>
Werber et al., 2013	Trial clinico non randomizzato	<p>Obiettivo: verificare l'efficacia del trattamento con la membrana amniotica nelle ulcere diabetiche, da pressione e venose.</p>	<p>Outcome: il periodo di guarigione della lesione.</p>

<p><i>A prospective study of 20 foot and ankle wounds treated with cryopreserved amniotic membrane and fluid allograf</i></p>		<p>Popolazione oggetto dello studio: 20 soggetti che presentano almeno un'ulcera agli arti inferiori sviluppatasi da almeno 12 mesi e che non ha risposto ai trattamenti standard.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: l'efficacia clinica e funzionale riguarda la capacità della membrana amniotica di promuovere la guarigione della ferita e fornire sollievo dai sintomi.</p> <p>Il trattamento con la membrana amniotica consiste in un'iniezione cutanea della membrana, associata a un'iniezione di lidocaina 1%. La lesione è stata successivamente ricoperta con una medicazione non porosa e antiaderente e rinnovata ogni 3 giorni.</p> <p>Metodo: sono stati monitorati i tempi di guarigione, la dimensione della ferita e la presenza di eventi avversi.</p>	<p>Risultati: il 90% delle lesioni (18 ferite) sono guarite totalmente durante il periodo di osservazione di 12 settimane, in nessun caso si è evidenziata la necessità di amputare l'arto. Il tempo medio di guarigione è risultato di 36.60±31.58 settimane. In 19 casi l'uso della membrana amniotica ha eradicato le fistole inizialmente presenti. Non sono stati evidenziati eventi avversi o evidenze che hanno suggerito l'aggravarsi delle patologie.</p>
<p>Lo et al., 2010</p> <p><i>Amniotic membrane grafting in patients with epidermolysis bullosa with</i></p>	<p>Studio retrospettivo</p>	<p>Obiettivo: valutare l'utilità della membrana amniotica nel trattamento delle lesioni croniche nei pazienti con epidermolisi bollosa.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: due soggetti di 16 e 18 anni che presentano diagnosi di epidermolisi bollosa da almeno tre mesi e meno di due anni.</p>	<p>Outcome: il periodo di guarigione e la percezione del dolore.</p> <p>Risultati: più del 50% della ferita è guarita dopo 40.3±21.2 giorni. La scala per la valutazione qualitativa della ferita ha</p>

<p><i>chronic wounds</i></p>		<p>Definizione concettuale della variabile: l'utilità della membrana amniotica è riferita agli effetti della membrana sulla ferita circa i tempi di guarigione, la percezione del dolore e i potenziali eventi avversi. La medicazione è stata applicata direttamente sulla lesione e ricoperta con una medicazione di silicone.</p> <p>Metodo: sono state effettuate delle fotografie delle lesioni prima e dopo ogni applicazione della membrana, la valutazione della guarigione della lesione è stata effettuata da un singolo operatore comparando le foto. Sono stati monitorati i giorni di guarigione della ferita, la percezione del dolore mediante una scala numerica con intervallo 0-100, inoltre è stata eseguita una valutazione qualitativa della ferita valutando il grado di rossore, la presenza di essudato, l'odore, e la dimensione della ferita.</p>	<p>evidenziato un punteggio di 2 in una scala da 0 a 5. La scala del dolore nell'ultimo <i>follow up</i> ha evidenziato un punteggio di 31.4±26.8. Infine non sono stati riscontrati eventi avversi durante l'applicazione della membrana amniotica.</p>
<p>Mrugala et al., 2015</p> <p><i>Amniotic membrane is a potential regenerative option for chronic non-healing</i></p>	<p><i>Case series</i></p>	<p>Obiettivo: verificare l'efficacia dell'applicazione della membrana amniotica in soggetti che presentano delle lesioni di difficile guarigione.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 5 soggetti che presentano lesioni agli arti inferiori da più di 30 giorni che non hanno dimostrato miglioramenti durante il trattamento standard.</p>	<p>Outcome: l'estensione della lesione.</p> <p>Risultati: tutte le lesioni osservate hanno dimostrato una riduzione media della loro estensione del 43% dopo 3 settimane dall'inizio del trattamento e hanno raggiunto la totale guarigione</p>

<p>wounds: a report of five cases receiving dehydrated human amnion/chorion membrane allograft</p>		<p>Definizione concettuale della variabile: l'efficacia clinica riguarda la capacità della membrana amniotica di promuovere la guarigione della ferita e di fornire sollievo dai sintomi. La medicazione è stata effettuata applicando la membrana amniotica deidratata ricoperta con una medicazione antimicrobica e fissata con un bendaggio.</p> <p>Metodo: è stata monitorata e valutata la qualità della ferita e la sua guarigione.</p>	<p>dopo un periodo medio di 64 giorni. Tutti i pazienti hanno ricevuto una singola applicazione della medicazione. Non sono stati riscontrati eventi avversi.</p>
<p>Forbes et al., 2012</p> <p><i>Dehydrated amniotic membrane allografts for the treatment of chronic wounds: a case series</i></p>	<p><i>Case series</i></p>	<p>Obiettivo: dimostrare la validità dell'uso della membrana amniotica deidratata nel trattamento delle lesioni di varia eziologia.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 5 soggetti adulti che presentano uno stadio avanzato di una lesione cutanea che non ha risposto ai trattamenti standard. Le lesioni coinvolte sono: un'ulcera vascolare, una lesione da pressione, un'ulcera arteriosa, un morso di serpente e un'ulcera causata da una patologia immunologica della pelle.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: la validità della membrana riguarda la capacità della membrana stessa di promuovere la guarigione delle ferite e</p>	<p>Outcome: il periodo di guarigione della lesione.</p> <p>Risultati: l'ulcera venosa è guarita in 91 giorni richiedendo un solo rinnovo della medicazione. La lesione da pressione è guarita completamente in 39 giorni. Il paziente che presentava problematiche d'insufficienza arteriosa ha richiesto una singola applicazione della medicazione, non è stata rilevata nessuna cicatrice evidente e la lesione è guarita in 16 giorni. La lesione causata dal morso di un serpente è</p>

		<p>fornire sollievo dai sintomi.</p> <p>La membrana amniotica è stata ricoperta per 2 settimane da una medicazione non aderente. In seguito sono state applicate delle garze inumidite con della soluzione salina.</p> <p>Metodo: i pazienti hanno ricevuto settimanalmente una visita di controllo durante la quale è stata fotografata la lesione e ne sono state misurate le dimensioni.</p>	<p>guarita in 26 giorni mentre quella causata dalla patologia immunologica della pelle è guarita completamente in 154 giorni.</p>
<p>Nanda et al., 2011</p> <p><i>Healing of cervical necrotizing fasciitis using amniotic membrane as a dressing material</i></p>	<p><i>Case series</i></p>	<p>Obiettivo: dimostrare la validità del trattamento per la fascite necrotizzante cervicale realizzato mediante la medicazione con la membrana amniotica.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 6 soggetti che presentano una fascite necrotizzante cervicale.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: la medicazione effettuata con la membrana amniotica consiste nell'applicazione della membrana direttamente sulla lesione e successivamente coperta con garze umide, asciutte, cotone e bende. La medicazione è stata rinnovata ogni 48 ore.</p> <p>Metodo: dopo la prima medicazione con la membrana amniotica</p>	<p>Outcome: la percezione del dolore e il periodo di guarigione della lesione.</p> <p>Risultati: dallo studio è emerso che la dimensione media della ferita è di 42 cm², il periodo di tempo trascorso per la formazione del tessuto di granulazione è di 22 giorni e la guarigione totale della ferita è stata ottenuta a circa 36 giorni. In tutti i casi, i pazienti hanno riportato una diminuzione graduale del dolore già dalla prima applicazione della membrana. In 3 casi, il dolore al quarto giorno è risultato nullo, nei restanti tre casi hanno dichiarato</p>

		sono stati rilevati i seguenti parametri: la dimensione della ferita, il dolore percepito dal paziente per mezzo della scala VAS che è stata somministrata ogni 2 giorni, il periodo di tempo necessario per la formazione del tessuto di granulazione, il tempo totale di guarigione della lesione, la dimensione della cicatrice e la necessità di una futura ricostruzione della ferita.	l'assenza di dolore al sesto giorno. La dimensione media della cicatrice è risultata 9cm ² ma in tutti i casi è stata necessaria una seconda rivalutazione della cicatrice.
Rai et al., 2011 <i>Use of amniotic membrane as dressing in cervical necrotizing fasciitis</i>	<i>Case report</i>	<p>Obiettivo: dimostrare la validità del trattamento realizzato con la membrana amniotica nella fascite necrotizzante cervicale.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: un soggetto di 55 anni che presenta una fascite necrotizzante cervicale.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: la medicazione effettuata con la membrana amniotica è stata applicata sulla lesione, ricoperta con garze sterili e assicurata al collo con una benda; la medicazione è stata rinnovata ogni 4 giorni. Il paziente è stato inoltre educato ad indossare un collare cervicale per mantenere la posizione più appropriata per minimizzare la possibilità di contaminare la ferita durante il processo di guarigione.</p> <p>Metodo: è stato rilevato il periodo di tempo necessario per la formazione del tessuto di granulazione, la dimensione della</p>	<p>Outcome: il periodo di guarigione della lesione e le caratteristiche del tessuto cicatriziale.</p> <p>Risultati: il tessuto di granulazione è apparso 8 giorni dopo la prima applicazione della membrana amniotica. Lo staff medico ha preferito continuare il trattamento con la membrana amniotica anziché con il trattamento tradizionale. L'intera lesione di circa 8x7 cm è guarita completamente in 4 settimane. Nel <i>follow up</i>, a distanza di 6 mesi, non sono state rilevate deformità funzionali e cosmetiche.</p>

		ferita e il tempo di guarigione. A distanza di 6 mesi sono state rilevate le caratteristiche della cicatrice.	
Hanselman et al., 2015 <i>Cryopreserved human amniotic membrane injection for plantar fasciitis: a randomized, controlled, double-blind pilot study</i>	Trial randomizzato controllato	<p>Obiettivo: comparare il nuovo trattamento effettuato con la membrana amniotica crioconservata con il trattamento tradizionale per la cura della fascite plantare.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 23 soggetti tra i 18 e i 65 anni che manifestano i sintomi di fascite plantare da almeno 3 mesi ma da meno di un anno e che non presentano coesistenza di patologie alle anche o ai piedi.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: il trattamento effettuato con la membrana amniotica consiste in una iniezione nel piede sintomatico di 1ml di clarix flo e 4ml di bupivacaine 0.5%. Il trattamento tradizionale effettuato con corticosteroidi consiste in un'iniezione di 1 ml di 40mg/ml depo medrol e 4ml di bupivacaine 0.5%.</p> <p>Metodo: sono stati analizzati il periodo di guarigione e l'impatto sulla qualità di vita utilizzando la scala <i>Foot Health Status Questionnaire</i> e il dolore percepito mediante la <i>Visual Analog Scale</i> dopo 6 e 12 settimane dall'inizio del trattamento.</p>	<p>Outcome: il questionario FHSQ.</p> <p>Risultati: la maggior parte degli <i>outcome</i> misurati non ha mostrato alcuna differenza statistica tra i due gruppi. Tuttavia il gruppo sottoposto al trattamento con la membrana amniotica ha dichiarato un miglioramento nella percezione del dolore dopo 18 settimane dall'inizio del trattamento (p=0.0113). Il gruppo sottoposto al trattamento tradizionale ha invece manifestato un miglioramento nella percezione della salute generale dopo 6 settimane dall'inizio del trattamento (p=0.0132).</p>

<p>Zelen et al., 2013</p> <p><i>Prospective, randomized, blinded, comparative study of injectable micronized dehydrated amniotic/chorionic membrane allograft for plantar fasciitis – a feasibility study</i></p>	<p>Trial randomizzato controllato</p>	<p>Obiettivo: verificare l'efficacia del trattamento per la fascite plantare cronica realizzato con la membrana amniotica deidratata rispetto al trattamento tradizionale.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 45 soggetti adulti che presentano diagnosi di fascite plantare da più di 8 settimane e da meno di un anno e che non ha risposto ai trattamenti tradizionali.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: il trattamento con la membrana amniotica consta in due iniezioni nel piede che presenta la sintomatologia di 2ml di 0.5% marcaine plan e 0.5ml di membrana umana amnion/corion deidratata micronizzata nel primo gruppo e di due iniezioni di 2ml di marcaine plan e 1.25ml di membrana umana amnion/corion deidratata micronizzata nel secondo gruppo. Il trattamento tradizionale consta in 2 iniezioni di 2ml di soluzione salina sterile 0.9%.</p> <p>Metodo: La valutazione dei sintomi è stata effettuata mediante l'utilizzo di 3 scale dopo 8 settimane dall'inizio del trattamento. <i>L'American Orthopaedic Foot and Ankle Society Hindfoot Scale</i> è stata utilizzata per valutare il dolore, la funzione e l'allineamento del piede, la <i>Wong-</i></p>	<p>Outcome: la scala AOFAS.</p> <p>Risultati: dopo una settimana dall'inizio del trattamento la AOFAS ha ottenuto un valore di 2.2 ± 17.4 nel gruppo che ha ricevuto il trattamento tradizionale, 38.7 ± 11.4 nel gruppo che ha ricevuto una iniezione di 0.5ml di membrana amniotica deidratata e 33.7 ± 14.0 nel gruppo che ha ricevuto una iniezione di 1.25ml di membrana amniotica deidratata ($P < 0.001$). Dopo 8 settimane dall'inizio del trattamento i valori della AOFAS sono aumentati a 12.9 ± 16.9 nel primo gruppo, 51.6 ± 10.01 nel secondo e 53.3 ± 9.4 nel terzo ($p < 0.001$). La <i>FACES scale</i> ha riportato una riduzione significativa del dolore nei gruppi sottoposti al trattamento con la membrana amniotica, anche la SF-36v2 ha individuato un significativo miglioramento nelle condizioni fisiche e mentali nei medesimi gruppi.</p>
---	---------------------------------------	--	--

		<p><i>Baker FACES Pain Rating Scale</i> per la valutazione del dolore, <i>QualityMetric's SF-36v2 Standard Health Survey</i> per la guarigione e la percezione di benessere del paziente.</p>	
<p>Arai et al., 2012</p> <p><i>Clinical application of hyperdry amniotic membrane on surgical defects of the oral mucosa</i></p>	<p>Trial clinico non randomizzato</p>	<p>Obiettivo: valutare la sicurezza e l'efficacia della membrana amniotica nel trattamento dei difetti della mucosa orale.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 10 soggetti che hanno sviluppato dei difetti alla mucosa orale e alla lingua dopo la rimozione chirurgica di lesioni cancerogene o precancerogene.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: per efficacia e sicurezza della membrana s'intende la capacità della membrana di proteggere la lesione dal rischio di infezione e diminuire il rigetto del materiale durante il trattamento. La medicazione effettuata con la membrana amniotica irradiata è stata applicata dopo la rimozione delle lesioni cancerogene nei difetti della mucosa troppo ampi perché guariscano per prima intenzione.</p> <p>Metodo: nel periodo intra e post operatorio sono stati valutati diversi parametri: l'operabilità della lesione rilevata secondo l'opinione di esperti, lo stato emostatico valutato il giorno dopo l'operazione rimuovendo la medicazione</p>	<p>Outcome: il dolore percepito dal paziente, il comfort della medicazione.</p> <p>Risultati: la membrana è stata identificata come materiale facilmente maneggiabile, ha aderito totalmente alla barriera connettiva e al tessuto muscolare, un solo caso ha manifestato segni di emorragia post operatoria. Non sono stati riscontrati eventi avversi durante il processo di guarigione della ferita. Il dolore percepito dai pazienti è risultato buono in 5 casi e giusto negli altri 5 soggetti. L'epitelizzazione è risultata buona in 3 casi, giusta in 6 casi e povera in un caso.</p>

		<p>compressiva, il sollievo dal dolore valutato secondo le parole utilizzate dallo stesso paziente durante la rimozione della medicazione compressiva e durante la disinfezione della lesione, la capacità di alimentarsi in base al tempo necessario per ristabilire una dieta adeguata, l'epitelizzazione valutata dopo un mese dall'operazione, lo stato cicatriziale e la sicurezza del materiale.</p>	
<p>Kar et al., 2014</p> <p><i>Repair of oral mucosal defects with cryopreserved human amniotic membrane grafts: prospective clinical study</i></p>	<p>Trial clinico non randomizzato</p>	<p>Obiettivo: valutare gli <i>outcome</i> clinici della riparazione dei difetti della mucosa orale utilizzando la membrana amniotica crioconservata.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 34 soggetti adulti che presentano dei difetti della mucosa orale.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: la riparazione dei difetti della mucosa orale è stata eseguita applicando la membrana amniotica direttamente sulla lesione secondo le modalità antisettiche. La medicazione è stata effettuata fornendo al paziente l'anestesia più appropriata.</p> <p>Metodo: sono stati valutati dei parametri soggettivi del paziente che includono il dolore, monitorato con la scala VAS nel primo, terzo e quinto giorno dopo l'applicazione della</p>	<p>Outcome: lascala VAS, i criteri di Izumi, i parametri di Siddiqui e i criteri di Arai.</p> <p>Risultati: il miglioramento del dolore dopo l'applicazione della membrana amniotica è stato rilevato nel 79% dei casi ($p < 0.001$). Un miglioramento nella deglutizione è emerso nell'88% dei casi dopo 5 giorni ($p < 0.001$) e il 100% dei pazienti ha dimostrato una totale riepitelizzazione della ferita dopo 3 mesi. Dopo 6 mesi il 71% dei pazienti ha presentato una buona apertura della bocca e 29% una totale apertura della bocca, nel medesimo periodo 59% dei pazienti ha evidenziato una buona elasticità della</p>

		<p>medicazione e la risposta sensoriale dopo 1,3 e 6 mesi utilizzando i criteri di Izumi et al.; e i parametri oggettivi come la deglutizione utilizzando i parametri di Siddiqui et al. al primo, terzo e quinto giorno, l'epitelizzazione valutata alla prima e terza settimana e a 1 e 3 mesi utilizzando i criteri di Arai et al., l'apertura del cavo orale dopo 1 settimana, 1, 3 e 6 mesi e l'elasticità della mucosa orale al primo terzo e sesto mese.</p>	<p>mucosa, 35% un'ottima elasticità e 6% ha sviluppato una cicatrice sulla lesione trattata.</p>
<p>Khademi et al., 2013</p> <p><i>Clinical application of amniotic membrane as a biological dressing in oral cavity and pharyngeal defects after tumor resection</i></p>	<p>Trial clinico non randomizzato</p>	<p>Obiettivo: valutare l'efficacia della membrana amniotica come materiale biologico per la medicazione dei difetti della mucosa orale nella regione orofaringea.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 50 soggetti che presentavano un tumore primario maligno orofaringeo rimosso tra marzo 2010 e novembre 2011.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: l'efficacia clinica e funzionale riguarda la capacità della membrana amniotica di promuovere la guarigione della ferita e fornire sollievo dai sintomi. La membrana amniotica è stata applicata mediante sutura alla mucosa orale.</p> <p>Metodo: i pazienti hanno partecipato a visite di <i>follow up</i> in un periodo di 2-20 mesi. Durante le visite è stata valutata</p>	<p>Outcome: la percezione del dolore.</p> <p>Risultati: il tempo medio di ospedalizzazione dopo l'applicazione della membrana amniotica è di 3 giorni. Nei <i>follow up</i> le lesioni hanno presentato un buon tessuto di granulazione e i pazienti hanno dichiarato l'assenza di dolore. Nessun paziente ha lamentato la sensazione di percepire un corpo estraneo nella cavità orale e tutti i pazienti sottoposti al trattamento hanno dichiarato che la medicazione effettuata è risultata confortevole.</p>

		l'intensità del dolore percepito e la formazione del tessuto cicatriziale	
<p>Thatte, 2011</p> <p><i>Amniotic membrane transplantation: an option for ocular surface disorders</i></p>	<p>Trial clinico non randomizzato</p>	<p>Obiettivo: valutare l'efficacia della membrana amniotica in oftalmologia.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 65 soggetti che presentano diverse patologie della superficie oculare come lo pterigio, vari tipi di ulcere corneali, ustioni chimiche e cheratopatia bollosa.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: per efficacia della membrana amniotica si intende la capacità della membrana di fornire sollievo dai sintomi, ridurre l'infiammazione e favorire la guarigione delle lesioni.</p> <p>Metodo: nei follow up nel breve termine sono stati rilevati il grado di arrossamento, dolore e fotofobia, le dimensioni dell'ulcera, la capacità visiva e la densità corneale.</p>	<p>Outcome: l'epitelizzazione della lesione.</p> <p>Risultati: il sollievo sintomatico (riduzione del dolore e arrossamento) è stata osservato nei pazienti che presentavano ulcere corneali, ustioni chimiche e cheratopatia bollosa. La riepitelizzazione è stata osservata soprattutto nei casi di ulcera corneale. La reazione di rigetto del trapianto è stata osservata solo in 3,07% dei casi di cheratite acuta. La vascolarizzazione corneale era presente nel 4.61% dei casi.</p>
<p>Nakamura et al., 2006</p> <p><i>Novel clinical application of sterilized, freeze-</i></p>	<p>Trial clinico non randomizzato</p>	<p>Obiettivo: verificare l'efficacia della membrana amniotica nel trattamento chirurgico dello pterigio.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 13 soggetti che presentano pterigio primario o ricorrente.</p>	<p>Outcome: il periodo di guarigione della lesione.</p> <p>Risultati: dopo l'intervento la membrana amniotica è stata ben mantenuta da</p>

<p><i>dried amniotic membrane to treat patients with pterygium</i></p>		<p>Definizione concettuale della variabile: per efficacia della membrana s'intende la capacità della membrana di proteggere la lesione dal rischio di infezione e diminuire il rigetto del materiale durante il trattamento. La membrana amniotica è stata suturata direttamente sul difetto sclerale.</p> <p>Metodo: nel periodo post operatorio è stata valutata l'integrità della protesi effettuata con la membrana amniotica, l'epitelizzazione, la presenza di recidive e la presenza di complicanze.</p>	<p>tutti i pazienti, l'epitelizzazione completa della ferita è stata raggiunta entro 1-2 settimane dall'intervento. Tutti i pazienti hanno manifestato una risoluzione anticipata dell'infiammazione oculare. Non si sono verificati episodi di recidive o complicanze.</p>
<p>Park et al., 2008</p> <p><i>Clinical efficacy of amniotic membrane transplantation in the treatment of various ocular surface diseases</i></p>	<p><i>Case series</i></p>	<p>Obiettivo: valutare l'efficacia del trapianto della membrana amniotica nel trattamento di varie patologie della superficie oculare.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 58 pazienti che presentano ulcere neurotrofiche, corneali infiammatorie, sclerali, cheratopatia bollosa sottoposti al trapianto mediante membrana amniotica.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: per efficacia della membrana s'intende la capacità della membrana di proteggere la lesione dal rischio di infezione, di favorire l'epitelizzazione e diminuire il rigetto del materiale durante il trattamento.</p>	<p>Outcome: il periodo di guarigione della lesione.</p> <p>Risultati: il tasso di successo nei pazienti con ulcere neurotrofiche, ulcere corneali infiammatorie, ulcere sclerali e cheratopatia bollosa sono risultati rispettivamente del 93,3%, 66,7%, 92,9% e 100%. Un autotrapianto congiuntivale ha mostrato un tasso di successo del 100% senza recidiva. Il tempo di riepitelizzazione è risultato di</p>

		<p>Metodo: sono stati valutati il periodo di epitelizzazione, la percezione del dolore e la presenza di eventi avversi.</p>	<p>24.4±24.2, 20.4±5.8 e 16.9±7,0 giorni rispettivamente nei pazienti con ulcere neurotrofiche, infiammatorie e sclerali, (p = 0,431). Il dolore è risultato assente dopo 17,7 e 23,3 giorni.</p>
<p>Gurinsky, 2009</p> <p><i>A novel dehydrated amnion allograft for use in the treatment of gingival recession: an observational case series</i></p>	<p><i>Case series</i></p>	<p>Obiettivo: documentare l'uso della membrana amniotica nel trattamento dei difetti di recessione gengivale.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 5 soggetti che presentano recessione della gengiva.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: la membrana amniotica è stata applicata direttamente sul difetto della mucosa.</p> <p>Metodo: è stato monitorato il periodo di guarigione della lesione e le caratteristiche del tessuto rimarginato.</p>	<p>Outcome: il periodo di guarigione della lesione.</p> <p>Risultati: La dimensione media dei difetti mucogengivali era di 3,3±0,84 millimetri. Tre mesi dopo l'intervento c'è stato un aumento medio di 3,2±1,71 millimetri del nuovo tessuto gengivale rappresentando il 97% (± 0.5) della copertura dei difetti.</p>
<p>Shah et al., 2014</p> <p><i>Amnion membrane for coverage of gingival recession: a novel application</i></p>	<p><i>Case report</i></p>	<p>Obiettivo: verificare l'efficacia della membrana amniotica nel trattamento della retrazione gengivale.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: Un paziente di 32 anni che presenta una ipersensibilità del dente da tre mesi.</p>	<p>Outcome: la copertura della radice del dente.</p> <p>Risultati: è stato osservato che la membrana ha provocato una copertura del 100% della radice del dente e una eccellente corrispondenza estetica nel colore del</p>

		<p>Definizione concettuale della variabile: l'efficacia riguarda la capacità della membrana amniotica di promuovere la guarigione della ferita e fornire sollievo dai sintomi.</p> <p>Metodo: nei sei mesi successivi all'applicazione della membrana, sono stati valutati la copertura della radice del dente, la qualità e il colore del tessuto rimarginato.</p>	<p>tessuto. Non è stata rilevata alcuna recidiva di recessione della gengiva.</p>
<p>Rommel et al., 2013</p> <p><i>Secondary correction of posttraumatic orbital wall adhesions by laminated with amniotic membrane</i></p>	<p>Trial clinico non randomizzato</p>	<p>Obiettivo: verificare se la membrana amniotica può essere utilizzata per la chirurgia correttiva dopo un trauma della parete orbitale.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 8 soggetti con una motilità difettosa del bulbo oculare dopo aver subito delle fratture al piano orbitale.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: la membrana amniotica è stata posizionata sul piano orbitale con il lato epiteliale verso il tessuto periorbitale per sostenere la ricostruzione del piano orbitale.</p> <p>Metodo: durante il follow up di 3 mesi sono stati valutati da un oculista a intervalli regolari (1 giorno, 2 settimane e 3 mesi dopo l'intervento) la mobilità del bulbo oculare e la qualità</p>	<p>Outcome: la mobilità del bulbo oculare.</p> <p>Risultati: dopo tre mesi dall'intervento 5 pazienti non hanno manifestato segni di diplopia o di limitata mobilità del bulbo. Durante un esame oculistico e valutazione soggettiva due ulteriori pazienti hanno mostrato un notevole miglioramento. Solo un paziente non ha manifestato dei miglioramenti rispetto alla condizione preoperatoria. Nessun paziente ha manifestato segni di irritazione dopo il trapianto con la membrana amniotica.</p>

		della vista. E' stata anche verificata l'assenza di complicanze come infiammazione, reazione da corpo estraneo e l'aumento di cicatrici.	
Bauer et al., 2013 <i>Temporo- mandibular joint arthroplasty with human amniotic membrane: a case report</i>	<i>Case report</i>	<p>Obiettivo: riportare i dati circa l'uso della membrana amniotica combinata all'uso di un innesto costochondrale nella ricostruzione.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: un soggetto di 53 anni con dolore all'articolazione temporomandibolare e una insufficiente apertura della bocca.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: la membrana amniotica è stata applicata dopo l'asportazione del tumore, il lato epiteliale della membrana è stato posizionato verso la cavità articolare.</p> <p>Metodo: la guarigione della ferita, l'apertura della bocca e le condizioni generali del paziente sono state valutate a 1,3,5,7,14, e 30 giorni dopo l'intervento e successivamente ogni mese.</p>	<p>Outcome: il periodo di guarigione della lesione.</p> <p>Risultati: dopo 20 mesi dall'inizio del trattamento la ferita è risultata completamente guarita senza complicazioni. L'apertura della bocca è risultata di 32 mm dopo 8 mesi di trattamento.</p>
Iravani et al., 2014 <i>Amniotic membrane in</i>	<i>Case report</i>	<p>Obiettivo: presentare un caso di resezione di condrosarcoma cricoideo con una nuova tecnica mediante la membrana amniotica per preservare le vie aeree.</p>	<p>Outcome: la pervietà delle vie aeree</p> <p>Risultati:</p>

<p><i>reconstruction of larynx following chondrosarcoma resection: a case report</i></p>		<p>Popolazione oggetto dello studio: una paziente di 65 anni che presenta un condrosarcoma cricoideo.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: dopo la rimozione della massa, la membrana amniotica è stata utilizzata con uno stent di silicone per ricoprire l'area danneggiata per promuovere l'epitelizzazione e prevenire la formazione di cicatrici.</p> <p>Metodo: dopo due settimane dalla sua applicazione, lo stent è stato rimosso mediante laringoscopia ed è stato valutato il tessuto formatosi. Durante i follow up nel corso dell'anno successivo al trattamento è stata valutata la pervietà delle vie aeree.</p>	<p>le vie aeree sono risultate totalmente pervie. Il paziente non ha riportato segni e sintomi di dispnea.</p>
<p>Fouad et al., 2010</p> <p><i>Utilization of amniotic membrane graft for repair of the tympanic membrane perforation</i></p>	<p>Trial randomizzato controllato</p>	<p>Obiettivo: valutare l'utilizzo della membrana amniotica rispetto all'innesto con la fascia temporale nella riparazione della membrana timpanica.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 64 pazienti adulti con diagnosi di otite cronica.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: l'intervento è stato effettuato mediante anestesia generale.</p>	<p>Outcome: la percentuale di guarigione della lesione.</p> <p>Risultati: la durata media dell'intervento effettuato con l'innesto con la fascia temporale è risultato di 75.3±9.4 minuti rispetto a 54.3±8.3 minuti dell'intervento effettuato con la</p>

		<p>È stato utilizzato un approccio retroauricolare. In entrambi i gruppi l'innesto è stato associato all'applicazione con gel riassorbibile per sostenere l'innesto.</p> <p>Metodo: sono stati valutati la durata dell'intervento e il successo di guarigione degli interventi.</p>	<p>membrana amniotica $p < 0.01$. La percentuale di guarigione nel gruppo trattato con la fascia temporale è del 87.5% rispetto all'84.4% nel gruppo trattato con la membrana amniotica.</p>
<p>Hsu et al., 2014</p> <p><i>Utilizing dehydrated human amnion/chorion membrane allograft in transcanal tympanoplasty</i></p>	<p>Studio retrospettivo</p>	<p>Obiettivo: verificare l'utilità e l'efficacia della membrana amniotica in un intervento di timpanoplastica.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 14 soggetti (8 adulti e 4 bambini) che presentano una perforazione timpanica da più di 6 mesi.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: per efficacia e sicurezza della membrana s'intende la capacità della membrana di proteggere la lesione dal rischio di infezione e diminuire il rigetto del materiale durante il trattamento.</p> <p>Metodo: sono stati valutati la durata dell'intervento, il dolore, la guarigione e i miglioramenti dell'udito.</p>	<p>Outcome: i miglioramenti dell'udito.</p> <p>Risultati: Dopo 6 settimane dall'intervento si è osservata una diminuzione della perforazione nel 57,1% dei pazienti e una completa chiusura della perforazione nel 42,9%. L'applicazione della membrana è stata ben tollerata, la durata media dell'intervento è risultata di $13,3 \pm 0,10$ minuti.</p>
<p>Sarwar et al., 2010</p> <p><i>Vaginoplasty by using amnion graft</i></p>	<p>Studio retrospettivo</p>	<p>Obiettivo: determinare l'efficacia della vaginoplastica utilizzando la membrana amniotica come innesto nella creazione della neovagina per i pazienti con sindrome di Rokitansky.</p>	<p>Outcome: l'assenza di complicanze dopo la procedura chirurgica.</p>

<p><i>in patients of vaginal agenesis associated with Mayor-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome</i></p>		<p>Popolazione oggetto dello studio: 28 soggetti che presentano una agenesia vaginale associata alla sindrome di Rokitansky.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: per efficacia della membrana s'intende la capacità della membrana di proteggere la lesione dal rischio di infezione, di favorire l'epitelizzazione e diminuire il rigetto del materiale durante il trattamento.</p> <p>Metodo: durante il periodo di <i>follow up</i> è stata monitorata l'assenza di complicanze, la guarigione della lesione e l'accettazione della sfera sessuale da parte delle pazienti.</p>	<p>Risultati: nel 96,43% dei casi l'intervento chirurgico è avvenuto senza complicanze. I risultati funzionali sono abbastanza soddisfacenti. Dopo 3 mesi dall'intervento l'89% dei pazienti ha recuperato una normale profondità vaginale fino a 7 cm. Dopo 6 mesi dall'intervento il 100% dei pazienti ha affermato di essere soddisfatto dei risultati anatomici e funzionali.</p>
<p>Fotopoulou et al., 2010</p> <p><i>Functional and anatomic results of amnion vaginoplasty in young women with Mayer-rokitansky-kuster-hauser syndrome</i></p>	<p><i>Case series</i></p>	<p>Obiettivo: valutare i risultati chirurgici e i risultati funzionali in giovani donne che presentano la sindrome di Rokitansky sottoposte alla ricostruzione vaginale mediante la membrana amniotica.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: sette pazienti che presentano un'aplasia vaginale congenita con età media di 20 anni.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: per efficacia della membrana s'intende la capacità della</p>	<p>Outcome: il FSFI</p> <p>Risultati: il periodo di degenza ospedaliera è risultato di 10.8±0.97 giorni. Gli esami di follow-up a 1, 3 e 6 mesi dopo l'intervento hanno rivelato una cavità neo vaginale ben epitelizzata, senza formazione di stenosi o accorciamento. Sei pazienti hanno avuto rapporti sessuali regolari circa</p>

		<p>membrana di proteggere la lesione dal rischio di infezione, diminuire il rigetto del materiale durante il trattamento e promuovere l'epitelizzazione della lesione.</p> <p>La membrana amniotica è stata posizionata come copertura dopo l'inserimento delle piccole labbra.</p> <p>Metodo: i risultati funzionali sono stati valutati mediante il Rosen Female Sexual Function Index questionnaire (FSFI) per valutare la qualità della sfera sessuale femminile. E' stato anche valutato il periodo di ospedalizzazione.</p>	<p>5.28±1.26 mesi dopo l'intervento. Il questionario FSFI ha ottenuto un buon punteggio di 30.0±6.9 se comparato col valore delle donne sane di 30.02±6.1.</p>
<p>Zmijewski et al., 2005</p> <p><i>The application of deep-frozen and radiation-sterilized human amnion as a biological dressing to prevent air leakage in thoracic surgery</i></p>	<p>Trial clinico non randomizzato</p>	<p>Obiettivo: valutare l'efficacia dell'applicazione della membrana amniotica per trattenere le perdite di aria dopo interventi di chirurgia toracica.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 20 soggetti sottoposti ad un intervento chirurgico di cui 15 resezioni di metastasi, 3 lobectomie e 2 resezioni tumorali residue.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: per efficacia della membrana s'intende la capacità della membrana di proteggere la lesione dal rischio di infezione e di favorire l'epitelizzazione. Durante la ventilazione polmonare i siti di perdita d'aria</p>	<p>Outcome: le perdite di aria.</p> <p>Risultati: nell'80% dei casi non è stata osservata nessuna perdita di aria. La radiografia del torace ha rivelato una completa espansione del polmone nel 90% dei casi.</p>

		<p>sono stati coperti con la membrana fissata con punti di sutura.</p> <p>Metodo: durante il periodo post operatorio sono state monitorate le perdite di aria e la qualità del materiale presente nei drenaggi toracici e la permanenza in sede degli stessi.</p>	
<p>Jay, 2009</p> <p><i>Initial clinical experience with the use of human amniotic membrane tissue during repair of posterior tibial and Achilles tendons</i></p>	<p><i>Case series</i></p>	<p>Obiettivo: verificare l'efficacia della membrana amniotica come alternativa nell'intervento chirurgico del tendine tibiale posteriore e del tendine d'Achille.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: due pazienti di 47 e 55 anni che presentano dolore alla zona posteriore superiore del tallone destro e alla caviglia destra.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: per efficacia della membrana amniotica si intende la capacità della membrana di ridurre la formazione di aderenze e migliorare le prestazioni del tendine.</p> <p>Metodo: dopo aver effettuato una terapia fisica per aumentare la forza dell'arto inferiore è stata valutata la capacità di deambulazione.</p>	<p>Outcome: la capacità di deambulazione.</p> <p>Risultati: i pazienti hanno ben tollerato l'intervento senza dolore. Entrambi sono tornati a deambulare senza assistenza e senza disagi.</p>
<p>Koob et al., 2014</p>	<p>Sperimentale</p>	<p>Obiettivo:</p>	<p>Outcome:</p>

<p><i>Properties of dehydrated human amnion/chorion composite grafts: implications for wound repair and soft tissue regeneration</i></p>	<p><i>in vitro</i></p>	<p>analizzare il tessuto deidratato della membrana amniotica umana per verificarne l'efficacia e verificare che il tessuto processato mantenga la composizione e la bioattività originaria.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 5 membrane amniotiche ottenute da donatrici consenzienti che hanno eseguito un parto cesareo in elezione.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: la composizione della membrana amniotica è suddivisa in 5 strati che includono l'epitelio, la membrana basale, lo strato compatto, i fibroblasti e lo strato intermedio o spugnoso. La bioattività posseduta dalla membrana è determinata dalla presenza dei fattori di crescita che hanno un ruolo critico nella regolazione dello sviluppo dei tessuti.</p> <p>Metodo: è stata analizzata la composizione della matrice extracellulare della membrana amniotica deidratata attraverso la colorazione istologica e sono stati ricercati i fattori di crescita contenuti nella stessa tramite ELISA (saggio immuno-assorbente legato a un enzima, ossia un versatile metodo d'analisi immunologica per rilevare la presenza di una sostanza usando uno o più anticorpi ad uno dei quali è legato un enzima). La bioattività è stata analizzata</p>	<p>la bioattività del tessuto.</p> <p>Risultati: L'analisi istologica della membrana amniotica ha dimostrato che la membrana crioconservata ha mantenuto gli strati nativi, le cellule non vitali, il collagene, i proteoglicani e le fibre elastiche distribuite nei singoli strati della membrana. Una serie di 36 citochine note per regolare i processi coinvolti nell'infiammazione e nella guarigione delle ferite è stata riscontrata nella membrana analizzata. La bioattività è stata dimostrata attraverso il mantenimento della resistenza della membrana alla trazione e dalla capacità di promuovere la proliferazione dei fibroblasti dermici <i>in vitro</i>.</p>
--	------------------------	--	---

		<p>valutando la produzione endogena del fattore di crescita prodotto dai fibroblasti dermici umani come risposta alla presenza della membrana amniotica, la stabilità termica è stata analizzata attraverso delle prove meccaniche ed è stata studiata anche la proliferazione cellulare <i>in vitro</i>.</p>	
<p>Koob et al., 2013</p> <p><i>Biological properties of dehydrated human amnion/chorion composite graft: implications for chronic wound healing</i></p>	<p>Sperimentale <i>in vitro</i></p>	<p>Obiettivo: determinare se la membrana amniotica deidratata preserva l'attività biologica terapeuticamente rilevante per la guarigione delle ferite.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 12 membrane amniotiche deidratate ottenute da donatrici consenzienti che hanno eseguito un parto cesareo in elezione.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: l'attività biologica posseduta dalla membrana è determinata dalla presenza dei fattori di crescita che hanno un ruolo critico nella regolazione dello sviluppo dei tessuti e nella crescita dell'utero.</p> <p>Metodo: è stata valutata la presenza di fattori di crescita, d'interleuchine e d'inibitori tissutali delle metalloproteinasi. I dati ottenuti sono stati analizzati utilizzando ELISA (saggio immuno-assorbente legato a un enzima, ossia un versatile metodo d'analisi immunologica</p>	<p>Outcome: l'attività biologica della membrana.</p> <p>Risultati: sono stati rilevati livelli quantificabili dei seguenti fattori di crescita: il fattore di crescita derivato delle piastrine, il fattore di crescita dei fibroblasti di base, il fattore di crescita epidermico, il fattore di crescita placentare e il fattore stimolante le colonie di granulociti.</p>

		per rilevare la presenza di una sostanza usando uno o più anticorpi a uno dei quali è legato un enzima).	
Tehrani et al., 2013 <i>The effects of preservation procedures on antibacterial property of amniotic membrane</i>	Sperimentale <i>in vitro</i>	<p>Obiettivo: valutare le proprietà antibatteriche della membrana amniotica dopo la sua preservazione.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 30 placenti sterili.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: Le molecole antimicrobiche della membrana amniotica sono componenti di natura innata del sistema immunitario che protegge sia i batteri Gram-negativi che Gram-positivi, infezioni fungine e virali. I tipi di conservazione analizzati nello studio sono la crioconservazione e la liofilizzazione.</p> <p>Metodo: le proprietà di una membrana amniotica fresca sono state comparate con quelle di una membrana amniotica crioconservata e una liofilizzata. I dati ottenuti sono stati analizzati mediante ELISA (saggio immuno-assorbente legato a un enzima, ossia un versatile metodo d'analisi immunologica per rilevare la presenza di una sostanza usando uno o più anticorpi a uno dei quali è legato un enzima) e attraverso l'analisi statistica.</p>	<p>Outcome: le proprietà antibatteriche della membrana.</p> <p>Risultati: le proprietà antibatteriche della membrana amniotica sono risultate mantenute dopo la crioconservazione e la liofilizzazione.</p>
Hao et al., 2000	Sperimentale <i>in vitro</i>	<p>Obiettivo: identificare le potenzialità angiogeniche e</p>	<p>Outcome: le potenzialità angiogeniche e</p>

<p><i>Identification of antiangiogenic and anti-inflammatory proteins in human amniotic membrane</i></p>		<p>antiinfiammatorie presenti nella membrana amniotica.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: placente ottenute da parti cesarei in elezione.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: con il termine potenzialità angiogenica s'intende la capacità della membrana amniotica di sviluppare nuovi vasi sanguigni a partire da altri già esistenti. Per potenzialità antiinfiammatoria s'intende la capacità della membrana amniotica di ridurre l'infiammazione.</p> <p>Metodo: sono state isolate le cellule epiteliali e mesenchimali delle membrane amniotiche umane e da esse sono stati raccolti gli RNA. Sono state in seguito rilevate le proteine anti angiogeniche e antiinfiammatorie mediante la reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa, infine è stata studiata la distribuzione degli inibitori tissutali delle metalloproteinasi.</p>	<p>antiinfiammatorie della membrana.</p> <p>Risultati: le cellule epiteliali e mesenchimali del tessuto umano amniotico possiedono il recettore dell'interleuchina-1 antagonista, il collagene XVIII e l'interleuchina 10. Inoltre, gli studi d'immunoistochimica effettuati hanno confermato che tutti i membri della metalloproteasi sono presenti nelle cellule epiteliali e mesenchimali e nello strato compatto dello stroma amniotico.</p>
<p>Koizumi et al., 2000</p> <p><i>Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic</i></p>	<p>Sperimentale <i>in vitro</i></p>	<p>Obiettivo: studiare l'espressione dell'mRNA del fattore di crescita conservato nella membrana amniotica umana.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: membrane amniotiche sterili</p>	<p>Outcome: i fattori di crescita.</p> <p>Risultati: lo studio ha rivelato che la membrana amniotica umana esprime mRNA per EGF, TGF-α, KGF, HGF, bFGF,</p>

<p><i>membrane</i></p>		<p>Definizione concettuale della variabile: i fattori di crescita sono proteine capaci di stimolare la proliferazione e il differenziamento cellulare.</p> <p>Metodo: l'RT-PCR è stato utilizzato per esaminare l'espressione dell'mRNA per otto fattori di crescita (EGF, TGF-α, KGF, HGF, bFGF, TGF-β1, -β2, -β3) e due recettori dei fattori di crescita (KGFR e HGFR) nella membrana amniotica umana conservata a -80°C per un mese. Inoltre, ELISA è stata usata per misurare le concentrazioni di proteine di sette fattori di crescita (EGF, TGF-α, KGF, HGF, bFGF, TGF-β1, -β2) nelle cornee umane conservate e nella membrana amniotica con e senza epitelio amniotico.</p>	<p>TGF-β1, -β2, -β3, KGFR e HGFR, mentre ELISA ha dimostrato che essa contiene EGF, TGF-α, KGF, HGF, bFGF, TGF-β1, -β2. Anche la membrana amniotica priva di epitelio contiene tutti i sette fattori di crescita esaminati, tuttavia, in questo tessuto i livelli proteici di EGF, KGF, HGF e bFGF sono risultati significativamente inferiori.</p>
<p>Kjaergaar et al., 2001</p> <p><i>Antibacterial properties of human amnion and chorion in vitro</i></p>	<p>Sperimentale <i>in vitro</i></p>	<p>Obiettivo: esplorare gli effetti diretti della membrana amniotica sulla crescita batterica in vitro.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 13 membrane amniotiche ottenute da donne sane durante il parto cesareo di elezione e 10 membrane amniotiche ottenute da donne sane durante il parto naturale vaginale.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: la crescita batterica è un incremento dei costituenti cellulari che porta all'aumento delle dimensioni della</p>	<p>Outcome: la proprietà antibatterica della membrana.</p> <p>Risultati: è stato identificato un effetto inibitorio delle membrane fetali contro una serie di batteri. Tutti i ceppi sono stati inibiti, ma l'inibizione più marcata è stata ottenuta per il gruppo streptococco A, <i>S. aureus</i> e <i>S. saprophyticus</i>.</p>

		<p>cellula batterica o all'aumento numerico della popolazione batterica o entrambe le cose.</p> <p>Metodo: sono stati testati cinque ceppi di streptococchi emolitici gruppo B ed è stato isolato clinicamente uno tra i seguenti: gruppo streptococco emolitico A, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Staphylococcus saprophyticus</i>, <i>Enterococcus faecalis</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> e <i>Lactobacillus specie</i> e sottoposti ad analisi batteriologica.</p>	
--	--	--	--

Linee guida

Autori e anno di pubblicazione	Titolo	Tipo di studio	Risultati fondamentali
Centro Nazionale Trapianti, 2013	Linee guida per il prelievo, la processazione e la distribuzione di tessuti a scopo di trapianto	Linee guida	Indicazioni, controindicazioni, procedure per il prelievo, la processazione e la distribuzione dei tessuti.

Libri di testo

Autori e anno di pubblicazione	Titolo e editore	Tipo di pubblicazione	Contenuti rilevanti
A.K. Abbas et al., 2013	Robbins – fondamenti di patologia e di fisiopatologia.	Libro di testo di patologia e di fisiopatologia	Temi di patologia umana

Allegato 3 – Articoli con rilevanza storica

Autori, anno di pubblicazione	Tipo di studio	Materiali e metodi	Principali risultati
Sorsby et al., 1946 <i>Amniotic membrane grafts in caustic burns of the eye</i>	<i>Case series</i>	<p>Obiettivo: verificare l'efficacia della membrana amniotica nel trattamento di ustioni oculari.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 30 soggetti che presentano ustioni oculari che non hanno risposto ai trattamenti tradizionali.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: l'efficacia clinica e funzionale riguarda la capacità della membrana amniotica di promuovere la guarigione della ferita e di fornire sollievo dai sintomi.</p>	<p>Outcome: il periodo di guarigione della lesione.</p> <p>Risultati: è stato riscontrato un tempo di guarigione minore nei soggetti che hanno ricevuto la medicazione nel minor tempo dopo l'evento ustionante. Il periodo di ospedalizzazione è di 3-5 giorni e dopo una settimana le lesioni hanno raggiunto la totale guarigione. 28 soggetti hanno manifestato una</p>

		<p>La medicazione è stata applicata dopo 2-3 giorni di ospedalizzazione dei soggetti.</p> <p>Metodo: sono stati monitorati i tempi di guarigione delle lesioni, la durata del trattamento, i risultati finali ottenuti, lo sviluppo di complicanze e sequele.</p>	<p>vista di 6/9. Solo in 3 casi si sono verificate delle complicanze: un paziente ha sviluppato un simblefaron, un soggetto ha presentato un'opacità irregolare della cornea e in un paziente che ha mantenuto della calce all'interno dell'occhio.</p>
<p>Bennett et al., 1980</p> <p><i>Treatment of chronic ulceration of the legs with human amnion</i></p>	<p><i>Case series</i></p>	<p>Obiettivo: riportare le osservazioni rilevate nei pazienti medicati con la membrana amniotica nel trattamento delle ulcere croniche agli arti inferiori.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 15 soggetti adulti che presentano almeno una lesione cronica agli arti inferiori.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: la medicazione applicata direttamente sulla lesione è stata ricoperta con una medicazione occlusiva e lasciata in sede per 5giorni.</p> <p>Metodo: sono stati valutati la percezione del dolore, il periodo di ospedalizzazione, la presenza del tessuto di granulazione e la manifestazione di eventi avversi.</p>	<p>Outcome: il periodo di degenza ospedaliera.</p> <p>Risultati: in 13 soggetti il letto della ferita trattato con la membrana amniotica si è dimostrato vascolarizzato e presentava del tessuto di granulazione rendendo la lesione predisposta al trapianto cutaneo dopo 5 giorni dalla prima applicazione della membrana. La degenza ospedaliera è stata compresa in un periodo di 3-9 settimane, il periodo medio di permanenza è risultato di 31 giorni.</p>
<p>Faulk et al., 1980</p>	<p><i>Case series</i></p>	<p>Obiettivo: presentare le evidenze istopatologiche e</p>	<p>Outcome: le proprietà istopatologiche della</p>

<p><i>Human amnion as an adjunct in wound healing</i></p>		<p>immunoistologiche per lo sviluppo del tessuto di granulazione nel letto della lesione dopo l'applicazione della membrana amniotica nelle ulcere agli arti inferiori.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 15 pazienti adulti che presentano almeno un'ulcera cronica agli arti inferiori.</p> <p>Definizione concettuale della variabile: la valutazione istopatologica e immunoistologica è stata eseguita mediante la biopsia della lesione rilevando le reazioni immunitarie sviluppatasi.</p> <p>Metodo: è stato valutato il tessuto di granulazione e sono stati rilevati dei dati circa le caratteristiche del tessuto attraverso una biopsia.</p>	<p>membrana.</p> <p>Risultati: dopo l'applicazione della membrana amniotica, la biopsia ha rilevato la presenza di un notevole tessuto di granulazione nel letto dell'ulcera e la presenza microscopica del tessuto connettivo, lo sviluppo di vasi, la risoluzione più compatta delle membrane basali vascolari e la presenza del fattore VIII all'interno delle cellule endoteliali.</p>
<p>Gruss et al., 1978</p> <p><i>Human amniotic membrane: a versatile wound dressing</i></p>	<p>Trial clinico non randomizzato</p>	<p>Obiettivo: verificare l'efficacia e la versatilità della membrana amniotica come materiale biologico temporaneo per la medicazione di una varietà di situazioni cliniche e determinare un protocollo per il suo utilizzo.</p> <p>Popolazione oggetto dello studio: 120 soggetti adulti che presentano lesioni di varia eziologia.</p>	<p>Outcome: l'ampiezza della lesione.</p> <p>Risultati: in 21 ferite infette si è riscontrata una guarigione totale della ferita, 12 pazienti presentavano una ferita chirurgica infetta e dopo l'applicazione della membrana si è verificata una diminuzione della conta</p>

	<p>Definizione concettuale della variabile: per protocollo s'intende uno schema di comportamento, una sequenza prescrittiva di comportamenti ben definiti che formalizza la successione di azioni con la quale il soggetto raggiunge un determinato obiettivo.</p> <p>Metodo: sono state scattate delle fotografie per monitorare lo stato delle lesioni. E' stata valutata la presenza di segni e sintomi d'infezione e il tempo di guarigione della ferita.</p>	<p>batterica che ha permesso la rimarginazione della lesione. In 10 pazienti ustionati la membrana amniotica ha favorito lo sviluppo del tessuto di granulazione che sono risultate idonee al trapianto cutaneo.</p>
--	---	--