



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**" Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΕΠΙΘΕΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ  
ΕΛΚΟΥΣ (ΠΟΙΑ ΠΟΤΕ ΚΑΙ ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ) "**

υπό

**ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗΣ ΤΡΙΚΚΑΛΙΝΟΥ**  
ΠΑΘΟΛΟΓΟΥ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

*«Διαγνωστική και Θεραπευτική Προσέγγιση του Διαβητικού Ποδιού»*

Λάρισα, 2024

**Επιβλέπουσα:** Αλεξάνδρα Μπαργιώτα ,Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας,Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. *Αλεξάνδρα Μπαργιώτα ,Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας,Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
2. *Νικολαος Τεντολούρης, Καθηγητής Παθολογίας , Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.*
3. *Ευτέρπη Ζαφειρίου , Επίκουρος Καθηγήτρια Δερματολογίας , Τμήμα Ιατρικής , Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.*

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

**THE CONTRIBUTION OF THE USE OF WOUND DRESSING IN THE TREATMENT OF DIABETIC ULCER( WHICH DRESSING,WHEN TO USE THEM AND IN WHICH PATIENTS)**

**Πίνακας περιεχομένων:**

<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ.....</b>	<b>4</b>
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1</u></b>	
<b>ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΟΥΛΩΣΗ-ΦΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 ΦΑΣΗ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ-Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΤΕΤΑΛΙΩΝ.....</b>	<b>6</b>
<b>1.2 ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΦΑΣΗ.....</b>	<b>7</b>
<b>1.2.α ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ.....</b>	<b>7</b>
<b>1.2.β ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΑ.....</b>	<b>8</b>
<b>1.3 ΦΑΣΗ ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΥΣΗΣ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ .....</b>	<b>8</b>
<b>1.4 ΦΑΣΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΤΟΥ ΚΟΚΚΙΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ -ΟΥΛΗ...8</b>	
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.</u></b>	
<b>ΔΙΑΤΑΡΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 ΔΙΑΤΑΡΡΑΧΕΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ.....</b>	<b>9</b>
<b>2.2 ΔΙΑΤΑΡΡΑΧΕΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ.....</b>	<b>9</b>
<b>2.3 ΔΙΑΤΑΡΡΑΧΕΣ ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ -ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....</b>	<b>10</b>
<b>2.4 Τ ΚΥΤΤΑΡΑ.....</b>	<b>10</b>
<b>2.5 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣΣ.....</b>	<b>11</b>
<b>2.6 ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΒΙΟΦΙΛΜ.....</b>	<b>11</b>
<b>2.7 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ.....</b>	<b>12</b>
<b>2.8 ΔΙΑΤΑΡΡΑΧΕΣ ΣΤΟ miRNA.....</b>	<b>13</b>
<b>2.9 ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ.....</b>	<b>13</b>
<b>2.10 ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ.....</b>	<b>14</b>
<b>2.11 ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ ΝΕΡΟΥ.....</b>	<b>14</b>
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.</u></b>	

<b>ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΕΛΚΩΝ.....</b>	<b>15</b>
<b>3.1.ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ.....</b>	<b>15</b>
<b>3.2.ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....</b>	<b>16</b>
<b>3.3.ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ.....</b>	<b>16</b>
<b>3.4.ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΩΝ.....</b>	<b>16</b>
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.</u></b>	
<b>ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ.....</b>	<b>17</b>
<b>4.1 ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΑ ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ -ΓΑΖΕΣ.....</b>	<b>18</b>
<b>4.2 ΝΕΟΤΕΡΑ ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ.....</b>	<b>19</b>
<b>4.2.1.ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ ΣΙΛΙΚΟΝΗΣ.....</b>	<b>21</b>
<b>4.2.2. ΒΙΟΦΙΛΜ ΚΑΙ ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ.....</b>	<b>21</b>
<b>4.2.3 ΑΦΡΩΔΗ ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ.....</b>	<b>22</b>
<b>4.2.4.ΥΔΡΟΓΕΛΗ.....</b>	<b>22</b>
<b>4.2.5.ΥΔΡΟΚΟΛΛΟΕΙΔΗ.....</b>	<b>23</b>
<b>4.2.6. ΑΛΓΙΝΙΚΑ ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ.....</b>	<b>23</b>
<b>4.2.7 ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΣ ΕΠΙΘΕΜΑΤΩΝ.....</b>	<b>24</b>
<b>4.2.8 ΝΕΟΤΕΡΗΣ ΓΕΝΙΑΣ ΕΞΥΨΗΝΑ ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ.....</b>	<b>24</b>
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>25</b>

## **Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΕΠΙΘΕΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΕΛΚΟΥΣ (ΠΟΙΑ ΠΟΤΕ ΚΑΙ ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ)**

## **THE CONTRIBUTION OF THE USE OF WOUND DRESSING IN THE TREATMENT OF DIABETIC ULCER( WHICH DRESSING,WHEN TO USE THEM AND IN WHICH PATIENTS)**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Το δέρμα αποτελεί πολυλειτουργικό όργανο του ανθρώπινου οργανισμού καθώς υπηρετεί λειτουργίες όπως η προστασία του οργανισμού από μικρόοργανισμούς , η ρύθμιση της θερμοκρασίας και η διάδραση με το εξωτερικό περιβάλλον .Ο τραυματισμός του δέρματος και κυρίως η διαδικασία επούλωσης του υπήρξε αντικείμενο ενδιαφέροντος από την αρχαιότητα. Διαχρονικά ,οι επιστήμονες, αναζητούσαν την κατανόηση των μηχανισμών της επούλωσης καθώς και τρόπους παρέμβασης και επιτάχυνσης της διαδικασίας της αποκατάστασης του βλαβθέντος ιστού. Από την εποχή της αρχαιότητας κατέστη σαφής η σημασία της υγρασίας στη διευκόλυνση της εξέλιξης της φλεγμονής καθώς και η θετική επίδραση των επιδεσμικών υλικών. Στην σύγχρονη εποχή, η εξέλιξη της τεχνολογίας συνέβαλλε αποφασιστικά ώστε να αναπτυχθούν σύνθετα δομής επιθέματα με δομή ,μορφολογία και ιδιότητες που δυνητικά μπορούν να προσδιοριστούν από τον κατασκευαστή ,προκειμένου να καλύψουν τις μεταβαλλόμενες ανάγκες του έλκους καθώς εξελίσσονται οι φάσεις της φλεγμονής και επούλωσης. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται προσπάθεια κατανόησης των μηχανισμών της φλεγμονής

,των μειονεξιών άμυνας και ανάπλασης στον σακχαρώδη διαβήτη, τη δομή και λειτουργία των νεότερων επιθεμάτων και τελικά την κατηγοριοποίηση και ορθολογική χρήση τους εξατομικευμένα στις ανάγκες του έλκους και τις ιατρικές ιδιαιτερότητες του ασθενούς.

**Λέξεις κλειδιά:** διαβητικό έλκος ,επούλωση ,επιθέματα, επιθηλιοποίηση, βιοπολυμερή.

## **ABSTRACT**

The skin is a multifunctional organ of the human body as it protects the body from external dangers such as microorganisms, it regulates temperature and interacts with the external environment. Skin injury and especially wound healing process has been interested mankind since ancient times. Throughout time, scientists have sought to understand the mechanisms of healing as well as ways to intervene and accelerate the process of restoring the damaged tissues. Since antiquity the importance of moisture in facilitating the progression of inflammation has been made clear, as well as the positive effect of dressing materials. In the modern era, the evolution of technology has contributed decisively to the development of complex structured dressings with geometry, morphology and properties that can potentially be determined by the manufacturer, in order to meet the changing needs of the ulcer as the phases of inflammation evolves. In this review, an attempt is made to understand the mechanisms of inflammation, the disadvantages of defense and regeneration in diabetes mellitus, the structure and function of the newer wound dresses and their categorization and rational use, tailored to the needs of the ulcer and the patient's medical conditions

**Key words:** diabetic ulcer, healing ,wound dresses, epithelialization, biopolymers

## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ- ΣΚΟΠΟΣ**

Το δέρμα αποτελεί ένα πολυλειτουργικό προσαρμοστικό όργανο που προστατεύει τον οργανισμό από εχθρικές περιβαλλοντικές συνθήκες(θερμοκρασίας και ακτινοβολίας από μικροβιακές επιθέσεις διαμεσολαβεί την ομοίωση υγρών και ιόντων και αποτελεί φραγμό αλλά και κανάλι διάδρασης του οργανισμού με το περιβάλλον του.[1][2] Το ενδιαφέρον για τα τραύματα και την επούλωσή τους χρονολογείται από την προϊστορία [3]

Στην αρχαία ιστορία, ακολούθησε η συνειδητοποίηση της αναγκαιότητας της υγιεινής και η διακοπή της αιμορραγίας, όπου αναπτύχθηκαν οι τεχνικές επίδεσης των τραυμάτων και η χειρουργική επέμβαση αλλά και του ρόλου των μικροβίων βοήθησε επίσης στη βελτίωση της φροντίδας του τραύματος. Με την πάροδο του χρόνου, διαφορετικοί πολιτισμοί άρχισαν να δημιουργούν τις δικές τους φυτικές- φαρμακευτικές θεραπείες για πληγές και τραύματα ανάλογα με τη χλωρίδα του περιβάλλοντός τους. [3] Ο αρχαιότερος

γνωστός στους ανθρώπους κατάλογος βοτάνων και θεραπειών είναι τα Ριζοτομικά του Διοκλή του Καρύστιου, μαθητή του Έλληνα φιλοσόφου Αριστοτέλη.

Οι Έλληνες αναγνώρισαν επίσης τη σημασία του σύγκλεισης και περιίδεσης των τραυμάτων και καθώς τη διαφοροποίηση των οξέων και τα χρόνια τραυμάτων. Ο Γαληνός της Περγάμου, που υπηρετούσε Ρωμαίους μονομάχους περίπου το 120–201 μ.Χ., συνεισέφερε σημαντικά στον τομέα της φροντίδας των τραυμάτων[4] Το πιο σημαντικό ήταν η αναγνώριση της σημασίας της διατήρησης της υγρασίας στο σημείο του τραύματος για να διασφαλιστεί η επιτυχής επούλωση του [5].

Επίσης στην αρχαία Αίγυπτο, διασωθέντες πάπυροι τεκμηριώνουν φυτικές, χειρουργικές και μαγικές θεραπείες για τις πληγές. Στον Πάπυρο Έντουιν Σμιθ, 1600 π.Χ., περιγράφεται η σύγκλειση τραυμάτων με ράμματα, [6] επίδεση, νάρθηκες, καταπλάσματα[7] πρόληψη και θεραπεία μόλυνσης με μέλι και διακοπή της αιμορραγίας με ωμό κρέας.[8]

Έκτοτε, με την πάροδο των αιώνων, πολλά υλικά χρησιμοποιήθηκαν όπως το μέλι[9], το αλκοόλ για το οποίο γίνονται αναφορές τόσο από τους Έλληνες όσο και από τους Σουμέριους αλλά και άλλους λαούς της Μεσοποταμίας.[10][11]

Από τον 19<sup>ο</sup> αιώνα αλλά κυρίως τον 20<sup>ο</sup> νέα υλικά εμφανίστηκαν με τα οποία επιτυγχάνονταν προστασία των τραυμάτων αλλά και επιτάχυνση της φυσικής διαδικασίας επούλωσης. Μέχρι το 1960, έγινε κατανοητό ότι ο χρόνος επούλωσης των πληγών θα μπορούσε να μειωθεί έως και 50% εάν δημιουργηθούν κατάλληλες συνθήκες.

Στη σύγχρονη εποχή η αποτελεσματική αντιμετώπιση των τραυμάτων και ελκών αποκτά νέο χαρακτήρα και σημασία καθόσον τα τραύματα αλλά και τα έλκη πλέον αναπτύσσονται όχι μόνο από τραυματισμούς (ατυχήματα πολέμους, τροχαία) αλλά και από φθοροποιές νόσους όπως ο διαβήτης, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τα νοσήματα του αρτηριακού και φλεβικού δικτύου, τα οποία συνδέονται και με την παχυσαρκία. Επίσης, με τη γήρανση του πληθυσμού, λόγω των μειονεκτικών ικανοτήτων του γηρασμένου δέρματος δημιουργούνται συχνότερα έλκη ή τραύματα ακόμη και με μικρότερες δυνάμεις. Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας είναι μέσω της κατανόησης των μηχανισμών φλεγμονής και επούλωσης των ελκών αλλά παράλληλα και των ιδιαιτεροτήτων και μειονεξιών άμυνας που εμφανίζονται στους ασθενείς με διαβήτη να καταστεί σαφής η θέση της χρήσης των σύγχρονων επιθεμάτων στην εξέλιξη των σταδίων της φλεγμονής και την προαγωγή της επούλωσης των διαβητικών ελκών.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.**

### **ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΟΥΛΩΣΗ-ΦΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ**

Σε κανονικές συνθήκες, όταν δημιουργηθεί μια λύση της συνέχειας του δέρματος ενεργοποιείται ο πολύπλοκος μηχανισμός επούλωσης του. Παλαιότερα θεωρούνταν πως τα στάδια επούλωσης είναι τρία :

- Τη φλεγμονώδη, ή φάση υποστρώματος με διάρκεια 4 ημέρες.

- Το στάδιο πολλαπλασιασμού ή ινοβλαστική φάση με διάρκεια 3 εβδομάδες.
- Το στάδιο της ωρίμανσης (ανακατασκευή) με διάρκεια 2 έτη.

Τα τελευταία έτη η επούλωση θεωρείται πως είναι μια ακολουθία από τέσσερις χρονικά φάσεις:

- πήξη και αιμόσταση, αμέσως μετά τον τραυματισμό.
- φλεγμονή, που ξεκινά λίγο μετά.
- πολλαπλασιασμού, ο οποίος ξεκινά εντός ημερών από τον τραυματισμό και περιλαμβάνει την κύρια επουλωτική διαδικασία και
- αναδιαμόρφωση τραύματος, και σχηματισμός ουλώδους ιστού που λαμβάνει χώρα, και που μπορεί να διαρκέσει έως και ένα έτος ή περισσότερο.

Πρόσφατα εισήχθη από ερευνητές η πρόταση πέντε φάσεων επούλωσης.[12][13],[14]

- Αιμόσταση
- Φλεγμονή
- Κυτταρική μετανάστευση και πολλαπλασιασμός
- Σύνθεση πρωτεϊνών και συστολή του τραύματος
- Αναδιαμόρφωση του τραύματος

Η επούλωση των ελκών αποτελεί ένα σύμπλοκο σύνολο διαδικασιών που διενεργούνται ταυτόχρονα ή διαδοχικά και που προάγουν την διόρθωση των βεβλαμμένων ιστών οδηγώντας από την μια φάση επούλωσης στην άλλη μέχρι σχηματισμού ουλής και αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού.

Μετά την δημιουργία πληγής ζωτικής σημασίας είναι η αγγειοσυστολή και η δημιουργία θρόμβου. Ο θρόμβος σταματά την αιμορραγία και εκλύει ουσίες που σηματοδοτούν την έναρξη της φλεγμονώδους φάσης της επούλωσης. Μεγάλη σημασία για τη φάση αυτή έχει η χημειοταξία ποικίλων ειδών λευκοκυττάρων.

### **1.1 ΦΑΣΗ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ-Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ**

Με τη λύση της συνέχειας του δέρματος και τη δημιουργία πληγής καταστρέφονται τα αγγεία της περιοχής και εξαγγειώνονται ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια και λοιπά συστατικά του αίματος. Ζωτικής σημασίας για τον οργανισμό είναι η αποτροπή της εξαγγείωσης του αίματος αλλά και η δημιουργία υποστρώματος για τα κύτταρα που θα μεταναστεύσουν και θα συμβάλλουν στις επόμενες φάσεις της επούλωσης. Τα σημαντικότερα κύτταρα σε αυτή τη φάση είναι τα αιμοπετάλια που ενεργοποιούνται από τη θρομβίνη και ινίδια κολλαγόνου [16], προσκολλώνται και αθροίζονται στην περιοχή της βλάβης. Με την ενεργοποίησή τους απελευθερώνουν

ουσίες όπως ADP, α κοκκία, θρομβοξάνη A<sub>2</sub>,<sub>5</sub> υδρόξυτρυπροφάνη, ινωδογόνο, ινωδονεκτίνη, θρομβοσπονδίνη και παράγοντα von Willebrand. Ο τελευταίος χρησιμεύει για την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στα ινίδια κολλαγόνου ενώ το ινωδογόνο, η ινωδονεκτίνη και η θρομβοσπονδίνη αφενός διαμεσολαβούν αφενός την άθροιση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους και αφετέρου τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες. Τέλος, το ADP και η Θρομβίνη δρουν ως αγγελιοφόροι για άλλα αιμοπετάλια [16]. Παράλληλα τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν προστακυκλίνη περιορίζοντας την συνάθροιση των αιμοπεταλίων στην περιοχή του τραύματος [16], [17], [18]. Τα αιμοπετάλια παράγουν αυξητικούς παράγοντες, όπως ο αυξητικός παράγων των αιμοπεταλίων (PDGF), που δρα χημειοτακτικά αλλά και ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών.

Ακολουθεί ο καταρράκτης της αιμόστασης με την ενδογενή και την εξωγενή οδό και τον τελικό σχηματισμό θρόμβου, την αγγειακή αποκατάσταση και την δημιουργία πλέγματος ινώδους που υποδέχεται τα μεταναστεύοντα λευκοκύτταρα [19].

## **1.2 ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΦΑΣΗ**

### **1.2.α ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ**

Αρχικά στην περιοχή φθάνουν τα ουδετερόφιλα που αφθονούν στο αίμα ανταποκρινόμενα σε χημειοτακτικά ερεθίσματα όπως και υποπροϊόντα της αιμόστασης (καλικρεΐνη ινοπεπίδια και προϊόντα αποδόμησης ινώδους) που δρουν επιτείνοντας τη χημειοταξία των λευκών, όσο και την διάδραση των κυττάρων μεταξύ τους. Οι μηχανισμοί που διέπουν τις αλληλεπιδράσεις ουδετερόφιλων-ενδοθηλιακών κυττάρων βρίσκονται επί του παρόντος υπό έντονη έρευνα. Δύο μόρια προσκόλλησης επάγονται στην επιφάνεια του ενδοθηλίου ως απόκριση στην ενεργοποίηση κυτοκίνης: το μόριο προσκόλλησης ενδοθηλίου-λευκοκυττάρου-1 (ELAM-1) και το μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης-1 (ICAM-1). [20] Όταν τα ουδετερόφιλα φθάσουν στο σημείο της φλεγμονής οι ιντεγκρίνες της επιφάνειάς τους διευκολύνουν τις διεργασίες διαδράσης με τη μεσοκυττάρια ουσία και την φαγοκυττάρωση βακτηρίων και υπολειμμάτων θεμέλιας ουσίας [21]. Τα ουδετερόφιλα είναι η πρώτη γραμμή άμυνας έναντι των μικροοργανισμών. Σε κανονικές συνθήκες φαγοκυττάρωνουν τα παθογόνα και τα εξοντώνουν εκλύοντας μέσα στο φαγοκυτταρικό κυστίδιο μικροβιοκτόνες ουσίες όπως ρίζες οξυγόνου (ROS), μικροβιοκτόνα ένζυμα και πεπτίδια. Επίσης τροποποιούν την κατάσταση τους σε κατάσταση ενεργοποίησης «δικτύωση», NETosis, όπου αποσυμπιεσμένη χρωματίνη περιβεβλημένη με κυτταροτοξικές πρωτεΐνες εκκρίνεται στον εξωκυττάριο χώρο παγιδεύοντας τα παθογόνα που βρίσκονται εκεί [22], [23], [24].

### **1.2.β ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΑ**

Κατόπιν ακολουθούν τα μονοκύτταρα, τα οποία προεξάρχουν σε αυτή τη χρονική φάση. Τα μονοκύτταρα έλκονται στην περιοχή καταρχήν από τα ίδια μόρια που προσελκύουν και τα ουδετερόφιλα, ενώ στη συνέχεια προσελκύονται, επίσης, από ειδικά για τα μονοκύτταρα χημειοτακτικά μόρια (προϊόντα αποδόμησης της εξωκυττάριας ουσίας, θρομβίνη, TGFβ) [25], [26], [24], [28]. Φθάνοντας στην περιοχή της βλάβης τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε ιστικά μακροφάγα και εμφανίζουν κλασική κατάσταση

ενεργοποίησης(γνωστή ως M1-like) και παράγουν προφλεγμονώδεις ουσίες IL-12,IL-1β,IL-6,TNFα. Τα κύτταρα αυτά συμβάλλουν καθοριστικά στον καθαρισμό από τα ιστικά ράκη ,τα βακτήρια και προκαλούν απόπτωση στα εναπομείναντα ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα [29],[30],[31].Στην πορεία της της φλεγμονής το περιβάλλον του τραύματος αλλάζει και προάγει πλέον την επούλωση και διαμόρφωση της ουλής .Σε αυτό το περιβάλλον τα μακροφάγα αλλάζουν σε εναλλακτική κατάσταση ενεργοποίησης (M2-like) συμβάλλοντας αποφασιστικά στην ρύθμιση της φλεγμονής εκκρίνοντας αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-4,IL-10,IL-13).Παράλληλα παράγουν αυξητικούς παραγόντες (PDGF,VEGF,FGF,TGFβ και TGFα).Στην πορεία της φλεγμονής αρχίζουν να υπερτερούν αριθμητικά τα αντιφλεγμονώδη μακροφάγα και αυτό γίνεται με διαδικασία που δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη.

### **1.3 ΦΑΣΗ ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΥΣΗΣ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ**

Η αλλαγή των μακροφάγων σημαίνει όπως προαναφέρθηκε και έκκριση χημειοκινών για την προσέλκυση κερατινοκυττάρων και ινοβλαστών σηματοδοτώντας την έναρξη της φάσης του πολλαπλασιασμού .Οι ινοβλάστες αποδομούν το δημιουργηθέν από τη φάση της αιμόστασης υπόστρωμα του τραύματος εκκρίνοντας πρωτεϊνάσες και μεταλοπρωτεϊνάσες υποστρώματος MMPs και το αντικαθιστούν με κοκκιώδη ιστό (κολλαγόνο και εξωκυτάρια ουσία -ECM).Οι ινοβλάστες παράγουν την εξωκυτάρια ουσία(ECM) η οποία προσδίδει δομική υποστήριξη αλλά και συγκεκριμένες βιοχημικές ιδιότητες στον ιστό [32]. Τέλος τα ενδοθηλιακά κύτταρα συντελούν στην αγγειογένεση .Με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται ο κοκκιώδης ιστός. Προς το τέλος της φάσης του πολλαπλασιασμού τα κερατινοκύτταρα μεταναστεύουν στην επιφάνεια του κοκκιώδους ιστού και αποκαθιστούν τα επιδερμικά κύτταρα [33] .

### **1.4 ΦΑΣΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΤΟΥ ΚΟΚΚΙΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ -ΟΥΛΗ**

Στην φάση της αναδιαμόρφωσης του ιστού ,που αλληλεπικαλύπτεται με τη φάση του πολλαπλασιασμού ,τροποποιείται ο κοκκιώδης ιστός ώστε να μοιάζει περισσότερο με το φυσιολογικό δέρμα και το κολλαγόνο τύπου III που αφθονεί στον κοκκιώδη ιστό μετατρέπεται σε πιο ανθεκτικό κολλαγόνο τύπου I. Τα περισσευούμενα κύτταρα αποπίπτουν, ενώ η περισσευούμενη εξωκυτάρια ουσία φαγοκυτταρώνεται σχηματίζοντας την τελική μορφή της ουλής.[18][34] Επιπλέον εκκρίνεται ελαστίνη ,ουσία ζωτικής σημασίας για την ελαστικότητα του δέρματος. Η ισορροπία μεταξύ προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μηχανισμών είναι ακριβής όσο και ευαίσθητη με τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα κύτταρα έχουν κορυφαίο ρόλο στη ρύθμιση αυτών των μηχανισμών. Η οποιαδήποτε εκτροπή αυτής της ισορροπίας μπορεί να οδηγήσει είτε σε χρονιότητα της φλεγμονής είτε σε λοίμωξη. Το τελικό παράγωγο αυτής της πολύπλοκης διαδικασίας είναι λειτουργικός ιστός. Βεβαίως η ισχύς του είναι το 50%-70% της αρχικής ενώ τα νεύρα , οι ιδρωτοποιοί αδένες και οι θύλακες των τριχών δεν αποκαθίστανται. [33]

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.**

### **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**

Ο προαναφερθείς είναι ο φυσιολογικός τρόπος επούλωσης των οξέων τραυμάτων. Ωστόσο είναι δυνατόν η πολύπλοκη διαδικασία της επούλωσης να καθυστερήσει ή να αποτύχει να συμβεί, τότε η ουλοποίηση είναι ατελής, τα έλκη δεν κλείνουν κανονικά, ο φραγμός του δέρματος δεν αποκαθίσταται σωστά και ο κοκκιωματώδης ιστός δεν μετατρέπεται σε ουλώδη ιστό[18].

### **2.1 ΔΙΑΤΑΡΡΑΧΕΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ**

Ο σακχαρώδης διαβήτης ως πολυπλοκο μεταβολικό νόσημα προκαλεί δυσλειτουργικά αιμοπετάλια, τα οποία εμφανίζουν υπεραντιδραστικότητα εξαιτίας πολλών παραγόντων όπως η υπερτριγλυκεριδαίμια, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η έλλειψη ινσουλίνης. Αυτή η υπεραντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων συσχετίζεται με την εμφάνιση της πολυεστιακής αρτηριοπάθειας του διαβήτη και την εκδήλωση ισχαιμίας κυρίως στα κάτω άκρα.[35],[36]

### **2.2 ΔΙΑΤΑΡΡΑΧΕΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ**

Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω η συμβολή των ουδετεροφίλων στην αντιμετώπιση των βακτηρίων και την πρόοδο της φάσης της φλεγμονής είναι καθοριστικής σημασίας για την επούλωση του τραύματος. Παρόλα αυτά, αν η δράση τους δεν εμπίπτει σε στενά πλαίσια ελέγχου, μπορούν να γίνουν καταστροφικά για τους γύρω ιστούς. Αυτό συμβαίνει στην περίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη, όπου υπάρχει υπερπαραγωγή ( $O_2^-$ ), προφλεγμονωδών κυτοκινών, που καταστρέφουν τους περιβάλλοντες ιστούς και παρεμποδίζουν την επούλωση. Συγκεκριμένα ο TNFα και IL-1β είναι σημαντικές προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που, όπως έχει φανεί σε πειραματικά μοντέλα, αυξάνουν τις μεταλοπρωτεϊνάσες (MMPs) και ευοδώνουν την κατάσταση «δικτύωσης», NET osis των ουδετεροφίλων, μειώνουν την παραγωγή VEGF και άλλων αυξητικών παραγόντων με αποτέλεσμα την μειωμένη νεοαγγείωση του κοκκιώδους ιστού και αυξάνουν την απόπτωση των ινοβλαστών. [39],[40][41].

### **2.3 ΔΙΑΤΑΡΡΑΧΕΣ ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ -ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**

Τα μακροφάγα τα οποία υπό κανονικές συνθήκες συνεργούν αρχικά με τα ουδετερόφιλα προκειμένου να αντιμετωπίσουν τους μικροβιακούς οργανισμούς, στην πορεία της φλεγμονής θα μετατραπούν από M1 προφλεγμονώδη μορφολογία σε αντιφλεγμονώδη M2 μορφολογία με τις προαναφερθείσες δράσεις ελέγχου και απόπτωσης των ουδετερόφιλων απομάκρυνσης των κατεστραμμένων παθογόνων και ιστικών ρακών αλλά την παραγωγή αυξητικών παραγόντων που προετοιμάζουν την ανάπτυξη κοκκιώδους ιστού. Ωστόσο στο διαβήτη παρατηρείται αδυναμία μετάπτωσης από προφλεγμονώδη M1 σε αντιφλεγμονώδη M2 μορφή με αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή αυξητικών παραγόντων PDGF, VEGF, TGFβ, την αναστολή της δράσης των ινοβλαστών και κερατινοκυττάρων, και μειωμένη παραγωγή ιστικών αναστολέων των

μεταλοπρωτεϊναισών ,αύξηση MMP2,MMP9 και άρα καταστροφή του περιβάλλοντος ιστού. [42],[43],[44].

## **2.4 Τ ΚΥΤΤΑΡΑ**

Όπως φαίνεται από ερευνητικές εργασίες και τα επιχώρια Τ κύτταρα που σε κανονικές συνθήκες, κατά τη διάρκεια της επούλωσης παράγουν IGF-1 (insulin like growth factor) .Στους ασθενείς με διαβήτη ο IGF-1 δεν παράγεται, ενώ υπάρχουν διαταραχές και στους υποπληθυσμούς των Τ κυττάρων.[45]

## **2.5 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣΣ**

Η έγκαιρη επούλωση των ελκών είναι μείζον ζήτημα σε χρόνιες μεταβολικές νόσους όπως ο σακχαρώδης διαβήτης. Οι δερματικές βλάβες στο διαβήτη μπορούν να μετατραπούν σε χρόνια έλκη με τη συνέργεια της δυσλειτουργικής επούλωσης και την δημιουργία βιοφίλμ από τα βακτήρια του έλκους . Στην ατελή ουλοποίηση συμβάλει και το οξειδωτικό στρές των κυττάρων των πασχόντων με διαβήτη. Επαρκή επίπεδα οξυγόνου είναι αναγκαία για την παροχή ενέργειας που με τη σειρά της είναι αναγκαία για την ορθή κυτταρική λειτουργία και την επούλωση των βλαβών. Σε συνθήκες υποξυγοναιμίας όμως το οξυγόνο δεν επαρκεί για την επούλωση και κάτω από συνθήκες υπερβολικής οξείδωσης δημιουργούνται οι υψηλής δραστηριότητας ρίζες οξυγόνου που παραβιάζουν τις διαδικασίες δημιουργίας ουλώδους ιστού, όπως προαναφέρθηκε.

Παρόλα αυτά τα ισορροπημένα επίπεδα ριζών οξυγόνου είναι επιθυμητά αλλά και απαραίτητα για την σηματοδότηση, την ενεργοποίηση των κυττάρων άμυνας την μετανάστευση των κερατινοκυττάρων, την δημιουργία κοκκιωματώδους ιστού την αγγειογένεση και την σύνθεση του κολλαγόνου. Αντιθέτως τα υπερβολικά επίπεδα ριζών οξυγόνου προκαλούν καταστροφή του DNA υπεροξειδωση των λιπιδίων ,νιτροζυλίωση των πρωτεϊνών και τελικά κυτταρικό θάνατο. Υπερβολικά επίπεδα ριζών οξυγόνου έχουν σχετιστεί με ελλειμματική επιδιόρθωση ιστών, την παρεμπόδιση της φυσιολογικής επούλωσης και την εκτροπή προς χρονιότητα .[46]

## **2.6 ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΒΙΟΦΙΛΜ**

Στο περιβάλλον, οι μικροοργανισμοί μπορούν να υπάρχουν σε δύο κύριες καταστάσεις, δηλαδή: στην κατάσταση όπου κινούνται αργά μέσω μίσχου-μαστίγιου (planktonic)και στην κατάσταση όπου είναι άμισχοι ακίνητοι(sessile). Στην πλαγκτονική κατάσταση, τα βακτήρια κινούνται ελεύθερα στο περιβάλλον τους. Στην άμισχη κατάσταση, οι μικροοργανισμοί προσκολλώνται είτε σε ανόργανες επιφάνειες (π.χ. καθετήρες), είτε, μεταξύ τους, συνθέτοντας πολυκύτταρα συσσωματώματα διαφορετικών μικροβιακών οργανισμών που μπορούν να οδηγήσουν σε σχηματισμό βιοφίλμ. Ο σχηματισμός βιοφίλμ είναι μια διαδικασία πολλαπλών σταδίων (όπου ετερογενείς μικροοργανισμοί (βακτήρια και/ή μύκητες) ενσωματώνονται σε μια αυτοπαραγόμενη κολλώδη ουσία εξωκυτταρικού πολυμερούς (EPS).[47],[48],[49].Η πυκνότητα των βακτηριων ευοδώνει το σχηματισμό βιοφίλμ[50].Σε αυτή την κατάσταση συνύπαρξης οι μικροβιακοί οργανισμοί αφενός προστατεύονται από τους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή ,από τα

αντιβιοτικά και τα τοπικώς χορηγούμενα αντιμικροβιακά ,αλλά έχουν την ευκαιρία να αναπτύξουν έναν μηχανισμό ενδοκυτταρικής επικοινωνίας που ονομάζεται quorum sensing (QS),αλλά και να ανταλλάζουν γενετικό υλικό , ιδιότητες , βιολογική συμπεριφορά αλλά και την αντοχή τους στα αντιβιοτικά. Η βακτηριακή πυκνότητα επηρεάζει την παραγωγή βιοφίλμ[50]. Τα μικροβιακά κύτταρα του βιοφίλμ δυνητικά αποκολλώνται και μπορούν να διαχέονται στο περιβάλλον του τραύματος. Η συμπεριφορά των νεοαπελευθερωθέντων βακτηρίων μπορεί να διαφέρει από εκείνη των αρχικών βακτηρίων αποικισμού λόγω της προσαρμογής εντός του βιοφίλμ. [47],[51].Παράγοντες που επιδρούν εξατομικευμένα στο μικροβιακό βιοφίλμ είναι οι κάτωθι:

- **Υψηλή βακτηριακή ποικιλότητα** βακτηρίων αναεροβίων ευκαιριακών παθογόνων αλλά και μυκήτων βακτήρια [52],[53],[54], [55].
- **Αυξημένος πληθυσμός S. aureus** [53], ιδιαίτερα σε νευροπαθητικά έλκη .
- **Το βάθος του τραύματος** με μια πιο ποικιλόμορφη και πολύπλοκη μικροχλωρίδα στο βαθύ τμήμα του τραύματος, όπου δρά προφυλακτικά για τα παθογόνα ιδιαίτερος τα αναερόβια[56]
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες (π.χ. δημογραφικά χαρακτηριστικά, υγιεινή, επίπεδο γλυκαιμίας, προηγούμενη αντιμικροβιακή θεραπεία)
- Ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς
- Η διάρκεια του έλκους-τραύματος
- Η τοπική υποξαιμία των ιστών
- Η ανάπτυξη μιας «μοναδικής-εξατομικευμένης μικροχλωρίδας» στο έλκος.[57]

## **2.7 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ**

Αγγειογένεση, είναι ο σχηματισμός νέων τριχοειδών αγγείων από υπάρχοντα αγγεία. Η αγγειογένεση βασίζεται σε μια λεπτή ισορροπία μεταξύ της δημιουργίας των αγγείων και της ωρίμανσης και της δομικής ακεραιότητας αυτών. Ο διαβήτης μπορεί να διαταράξει σημαντικά αυτή την ισορροπία,. Οι διαταραχές στην αγγειακή ακεραιότητα είναι επίσης χαρακτηριστικό του διαβήτη. Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης που παρατηρούνται σε διαβητικούς ασθενείς είναι η βασική αιτία μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών που τελικά μπορούν να επηρεάσουν την αγγειογένεση[58],[59],[60]

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που εκτίθενται σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος για παρατεταμένες χρονικές περιόδους γίνονται δυσλειτουργικά, χάνουν την ακεραιότητα τους ενώ έχουν αυξημένη απόπτωση, αποκόλληση και κυκλοφορία στο αγγειακό σύστημα [61]. [62].Στην μειωμένη αγγειογένεση αλλά και και αγγείωση των ιστών κεντρικό ρόλο έχουν οι μικροαγγειοπάθειες, η δυσλειτουργία των μονοκυττάρων - μακροφάγων, που προστρέχουν στην περιοχή του τραύματος και, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, παρουσιάζουν αδυναμία μετάπτωσης από την M1 κλασσική προ φλεγμονώδη

μορφή στην M2 εναλλακτική αντιφλεγμονώδη μορφή απαραίτητη για την παραγωγή αυξητικών παραγόντων και, φυσικά, του απαραίτητου για την αγγειογένεση VEGF[64],[65]. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά την αγγειογένεση είναι η μειωμένη αντίδραση στην υποξία, οι μειωμένοι αριθμοί πρόδρομων ενδοθηλιακών κυττάρων από τον μυελό των οστών και δυσλειτουργία των μικρών μη κωδικοποιητικών RNA(miRNA) που κωδικοποιούν και ρυθμίζουν την λειτουργία τους [66],[67].

## **2.8 ΔΙΑΤΑΡΡΑΧΕΣ ΣΤΟ miRNA**

Τα μικρο RNA (miRNA), είναι μικρά μη κωδικοποιητικά RNA με μέσο μήκος 22 νουκλεοτιδίων, τα οποία εμπλέκονται στο μετα μεταγραφικό μηχανισμό ρύθμισης της έκφρασης των γονιδίων από το RNA. Είναι γνωστό πλέον πως τα miRNA ρυθμίζουν την κυτταρική διαφοροποίηση, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την επιβίωση των κυττάρων και με αυτό τον τρόπο συμμετέχουν σε πολλές παθοφυσιολογικές διεργασίες [68]. Κάθε miRNA δρα σε πολλά mRNA και κάθε mRNA μπορεί να δέχεται την επίδραση πολλών miRNA. Το κάθε miRNA μπορεί να ρυθμίζει επίσης πολλά όμοια γονίδια ρυθμίζοντας την σηματοδότηση ολόκληρων βιολογικών μονοπατιών [69][70]. Προσφάτως έγινε γνωστό πως το 30% των γονιδίων ρυθμίζονται από miRNA. Αυτό σημαίνει πως κατασκευαστική λειτουργική ανωμαλία στο miRNA μπορεί να έχει πολλαπλές παθοφυσιολογικές συνέπειες [71]. Τα τελευταία έτη έχει καταδειχθεί αφενός ο ρόλος των miRNA στο φυσιολογικό κύκλο ζωής των κυττάρων του δέρματος και αφετέρου η διαφορετική έκφραση των διαφόρων οικογενειών miRNA μεταξύ φυσιολογικού δέρματος και δέρματος διαβητικών ασθενών, καθώς και στους έχοντες διαβητικό έλκος με σημαντικές συνέπειες τόσο στην συντήρηση του δέρματος όσο και της εκδήλωσης δυσλειτουργίας σε όλες τις φάσεις της επούλωσης [72],[73].

## **2.9 ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ**

Η περιφερική αγγειοπάθεια μαζί με την νευροπάθεια είναι κορυφαίας σημασίας για την εμφάνιση χρόνιου διαβητικού έλκους. Η περιφερική αρτηριακή νόσος (PAD) είναι συχνή σε ασθενείς με χρόνια διαβητικό έλκος και συμβάλλει σε χειρότερη εξέλιξη και αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού των άκρων [74][75]. Σε μία μελέτη διαπιστώθηκε αγγειοπάθεια στο 43% των περιπτώσεων διαβητικών ελκών [74]. Η ιδιαιτερότητά της στους ασθενείς με διαβήτη είναι ότι είναι πολυεστιακή, βαρύτερη και αφορά νεότερες ηλικίες από ότι στο γενικό πληθυσμό ενώ επηρεάζεται από παράγοντες όπως η αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η υπέρταση, το γονιδιακό υπόβαθρο του κάθε ασθενούς, οι οποίοι παράγοντες εξατομικεύουν την εκδήλωση της σε κάθε ασθενή [76]. Η προκαλούμενη από την αγγειοπάθεια υποξία δυσχεραίνει την επούλωση των χρόνιων διαβητικών ελκών και κάποιες φορές χρήζει αγγειολογικής παρέμβασης [77]. Στο πλαίσιο της υποξίας, οι διάφοροι κυτταρικοί πληθυσμοί του δέρματος διαφοροποιούν την γονιδιακή τους έκφραση [78]. Σε μια πρόσφατη μελέτη βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα σε χαμηλότερα επίπεδα οξυγόνου στα έλκη με χειρότερη πρόγνωση καθώς και άλλες επιπλοκές [79]. Ερώτημα αποτελεί αν η αναιμία που συνοδεύει τους ασθενείς με χρόνια

διαβητικά έλκη συνεισφέρει περαιτέρω στην δυσλειτουργική επούλωση . [82],[83],[84]. Στο διαβήτη εντοπίζονται λειτουργικές ανωμαλίες του μικροαγγειακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της αρτηριο-φλεβικής διαφυγής και της διαταραγμένης αντιδραστικότητας των αγγείων. Η παράπλευρη αγγείωση είναι μειωμένη σε ασθενείς με διαβήτη.[85] Κατά συνέπεια, οι αρτηριακές αποφράξεις μπορεί να οδηγήσουν σε πιο σοβαρά ελλείμματα αιμάτωσης στα άτομα αυτά συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Η κατανομή της αγγειοπάθειας σε ασθενείς με διαβήτη είναι χαρακτηριστικά άπω και διάχυτη, [86],[87],[88] και μπορεί να συνδυάζεται με την παρουσία νευροπάθειας.[89]

## **2.10 ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ**

Επίσης, ένας άλλος παράγοντας που παρεμβαίνει τόσο στην δημιουργία αλλά και την διατήρηση της χρονιότητας των διαβητικών ελκών είναι η νευροπάθεια. Από τους διαφόρους τύπους νευροπάθειας σημασία έχει η περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια αλλά και η νευροπάθεια του αυτονόμου νευρικού συστήματος σε ότι αφορά τα διαβητικά έλκη. Η πρώτη είναι η αιτία της απώλειας του προστατευτικού για τον οργανισμό πόνου ενώ παράλληλα εμφανίζεται νευροπαθητικός πόνος που ταλαιπωρεί τους ασθενείς ιδίως τις νύκτες ,των επαναλαμβανόμενων μικροτραυματισμών και της αλλαγής του τρόπου φόρτισης των άκρων κατά τη βάδιση .Η δεύτερη είναι η αιτία απώλειας του προστατευτικού για το δέρμα μηχανισμού της εφίδρωσης ,με αποτέλεσμα το δέρμα να γίνεται τραχύ ξηρό και εύκολα να δημιουργεί ρωγμές και σχισίματα από τα οποία δυνητικά θα εισέλθουν μικρόβια και θα προκαλέσουν λοίμωξη και χρόνια έλκος [90],[91],[92],[93].

## **2.11 ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ ΝΕΡΟΥ**

Το διαβητικό δέρμα έχει βρεθεί ότι είναι αξιοσημείωτα παρόμοιο με το γερασμένο δέρμα, με μειωμένη περιεκτικότητα σε λιπίδια, μειωμένη ενυδάτωση της κεράτινης στιβάδας και αυξημένα AGEs. Τα αποτελέσματα μελετών είναι αντικρουόμενα. Ορισμένες μελέτες δεν ανέφεραν σημαντικές αλλαγές στη διαδερμική απώλεια υγρού [94] ,[95],[96]ενώ άλλες μελέτες σημείωσαν αύξηση της εν λόγω απώλειας.[95],[97] [98].

Επίσης σε μελέτη από τους Horikawa et al. σε τρωκτικά έγινε σύγκριση στην ξηρότητα του δέρματος σε διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 και διαπιστώθηκε ότι ο διαβήτης τύπου 1 αύξησε τα επίπεδα AGEs και τη μεταλλοπρωτεϊνάση-9 (MMP-9), οδηγώντας σε μείωση του κολλαγόνου IV, ενώ ο διαβήτης τύπου 2 μείωσε τα επίπεδα υαλουρονικού οξέος και αύξησε τα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών. [99]. Η ενυδάτωση του δέρματος φάνηκε να συσχετίζεται με τη μικροκυκλοφορία [100] ,ενώ αναδείχθηκε σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την επούλωση του τραύματος όταν η ενυδάτωση μετρήθηκε από πριν [101].

Επίσης εκτός από την αυξημένη διαδερμική απώλεια υγρού ,οι ασθενείς με διαβήτη έχουν ελλειμματικά αντιμικροβιακά πεπτιδία(AMP) στο δέρμα τους με συνέπεια πιθανώς τροποποιημένους πληθυσμούς παθογόνων μικροβίων [102],[103] [104]. Σε ασθενείς με

διαβήτη και διαβητικό έλκος η παραγωγή των πεπτιδίων αυτών είναι απύσα ή εξαιρετικά μειωμένη. Επιπλέον τα πεπτίδια αυτά υφίστανται την επίδραση κοινών φαρμάκων ,όπως η κατασταλτική επίδραση της μετφορμίνης στην RNase 7 [103],[104].

Συμπερασματικά ,εν αντιθέσει με το φυσιολογικό δέρμα ,το δέρμα των ασθενών με διαβήτη μειονεκτεί τόσο σε επίπεδο σύστασης και αμυντικών μηχανισμών (διαδερμική απώλεια νερού, έλλειψη λιπιδίων ,διαταραχές κολλαγόνου συσσώρευση AGEs ελλειμματικά αμυντικά πεπτίδια) όσο και παροχής θρεπτικών συστατικών, μεταφοράς πληροφοριών και συντήρησης έναντι της φθοράς (νευροπάθεια, αγγειοπάθεια ,ελλειμματική αγγειογένεση ,διαταραχές miRNA, αλλαγές στο pH, επιγενετικές αλλαγές στο DNA).Τα ανωτέρω, συνδυαζόμενα με την χαμηλής έντασης φλεγμονή που ανιχνεύεται στους πάσχοντες από διαβήτη, των διαταραγμένων ανοσολογικών αμυντικών μηχανισμών αλλά και της ιδιαίτερης και πιο επιθετικής συμπεριφοράς των μικροβίων(αλλαγές μικροβιακής αντοχής ,ποικιλότητα μικροοργανισμών και διάδραση μεταξύ των μικροβίων ,βιοφίλμ) συνθέτουν το πλαίσιο μέσα στο οποίο καθίσταται δυνατή η ανάπτυξη χρόνιων δυσίατων διαβητικών ελκών.

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.**

#### **ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΕΛΚΩΝ**

Έχοντας αναφέρει τα προηγούμενα ,είναι σαφές πως ο διαβήτης δρα μακροχρόνια, καταστροφικά σε όλα σχεδόν τα όργανα και ιστούς ,του δέρματος μη εξαιρουμένου, πολύπλευρα, πολυεπίπεδα και συντονισμένα μέσω δαιδαλωδών μηχανισμών και δυσλειτουργίας κυκλωμάτων το σύνολο των οποίων πιθανώς δεν γνωρίζουμε .Προκειμένου να αντιμετωπίσουμε αποτελεσματικά τα χρόνια διαβητικά έλκη είναι αναγκαίο να γνωρίζουμε τις δυσλειτουργίες που προαναφέραμε ,και να τις αντιμετωπίσουμε έγκαιρα και επιθετικά .

#### **3.1.ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

Στην προσπάθεια αυτή ακρογωνιαίος λίθος είναι η επίτευξη κατά το δυνατό ευγλυκαιμίας καθόσον αποτελεί βασική προϋπόθεση εύρυθμης λειτουργίας όλων των συστημάτων και κυρίως της ανοσιακής απάντησης του οργανισμού.Βασικός αξονας αντιμετώπισης του έλκους είναι η επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων του ασθενούς, πάντα εξατομικευμένα στο πλαίσιο των συννοσηροτήτων, επιπλοκών ,του ηλικιακού πλαισίου του κάθε ασθενούς. Η χρήση των διαφόρων σκευασμάτων θα πρέπει να γίνεται βάσει κατευθυντηρίων οδηγιών ανάλογα με το προφίλ και τις ανάγκες ενός εκάστου.

#### **3.2.ΔΙΑΤΡΟΦΗ**

Εξ ίσου σημαντική αλλά ίσως παραμελημένη από τους περισσότερους επαγγελματίες υγείας είναι η διατροφή επαρκούς πρωτεΐνης στην τρίτη ηλικία ιδίως σε καταστάσεις στρές όπως αυτή του χρόνιου άτονου έλκους. Όπως έχει φανεί από ερευνητικές μελέτες, ή ισορροπημένη διατροφή διατροφική εκπαίδευση αλλά και συμπληρώματα διατροφής επιταχύνουν σημαντικά την ταχύτητα epούλωσης διαβητικών ελκών[106].Ενώ άλλες υπαινίχθησαν την ευεργετική επίδραση δίαιτας εμπλουτισμένης σε αργινίνη ,γλουταμίνη

,μεθυλ βουτυρικού σε ασθενείς με ελλειμματική αλβουμίνη και έλκος σε άκρο με περιφερική αγγειοπάθεια .Αντίθετα ο υποσιτισμός συνδέθηκε με χειρότερη έκβαση διαβητικών ελκών.[108]Τέλος σε άλλες εργασίες φάνηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ελλείψεων μικροθρεπτικών όπως σεληνίου ,βιταμινών αιμοσφαιρίνης ή συνδυασμών τους ιδιαιτέρως βιταμίνηςC ,αλβουμίνης και αιμοσφαιρίνης με περιστατικά που τελικά ακρωτηριάστηκαν. [109]

### **3.3.ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ**

Στην βιβλιογραφία αναφέρονται αρκετές ουσίες ,η δράση των οποίων ερευνάται ως προς την επούλωση. Ανάμεσα σε αυτές η βιταμίνη C, η βιταμίνη E το υπεροξειδίο της δισμουτάσης SOD ,το NAC, (Nacetyl-cysteine) ,ALA(a-lipoic acid),αλλά και ουσίες όπως η χολερυθρίνη και ένα συνθετικό ανάλογο του ουρικού οξέος (6,8 διθειο UA)[110].Σε πρόσφατη ανασκόπηση αναγνωρίστηκαν 7 μόρια με αντιοξειδωτική δράση: H, Curcumin, N-acetyl Cysteine, Chitosan , Gallic Acid, Edaravone, Crocin, Safranal and Quercetin με περισσότερες ενδείξεις δράσης για την κουρκουμίνη, το NAC το chitosan (συστατικό του εξωσκελετού των καρκινοειδών) και την κουερσετίνη.[111]. Σε άλλη πρόσφατη ανασκόπηση προτείνεται ο συνδυασμός αυξητικών παραγόντων και αντιοξειδωτικών αν και αναγνωρίζεται η ανάγκη για περισσότερες μελέτες για την διερεύνηση μιας τέτοιας προοπτικής[112]

### **3.4.ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΩΝ**

Όπως προαναφέρθηκε βασικοί παράγοντες ανάπτυξης του διαβητικού έλκους είναι η διαβητική αγγειοπάθεια και η διαβητική περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια των οποίων η αντιμετώπιση είναι επιβεβλημένη.

Η περιφερική αγγειοπάθεια χρήζει άλλοτε συντηρητικής αγωγής με φαρμακευτική αγωγή (cilostazole,pentoxiphyline) ,υγεινοδιαιτητική προσαρμογή, αλλαγή του τρόπου ζωής και άσκηση και άλλοτε με αγγειοχειρουργική παρέμβαση (ενδαγγειακά ή με αγγειακή παράκαμψη) με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες και ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενούς.

Για την δε αισθητικόκινητική νευροπάθεια κορυφαίας σημασίας είναι η εκπαίδευση των ασθενών στην καθημερινή φροντίδα των κάτω άκρων και την πρόληψη των νευροπαθιακών και νευροισχαιμικών ελκών. Επίσης σημαντική για την επίτευξη του ανωτέρω σκοπού είναι η χρήση των κατάλληλων διαβητικών υποδημάτων ,η αποφυγή τραυματισμών από βάδιση ή κολύμβηση με γυμνά πόδια , η αποφόρτιση του άκρου όταν αυτό χρειάζεται ,η διατήρηση της μυϊκής ικανότητας με εκγύμναση των κατάλληλων μυϊκών ομάδων και ενδεχομένως η στατική και κινητική μελέτη της βάδισης των ασθενών, προκειμένου να συνεχίζεται απρόσκοπτα η βάδιση χωρίς ανώμαλες φορτίσεις στα πόδια και δημιουργία κάλων, εξελκώσεων και τελικά άτονων χρόνιων ελκών.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.**

### **ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ**

Η επούλωση τραυμάτων είναι μια δυναμική πολυεπίπεδη και πολλαπλά ρυθμιζόμενη διαδικασία ,για την οποία απαιτείται το κατάλληλο περιβάλλον υγρασίας, θερμοκρασίας Ph για την φυσιολογική ρύθμιση ,ταχύτερη εξέλιξη και ολοκλήρωσή της. Στους πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη η διαδικασία αυτή ,όπως προαναφέρθηκε παραβλάπτεται. Εξαιτίας αυτής της γνώσης αναζητούνται τρόποι προκειμένου να ευοδωθεί να επιταχυνθεί και να οδηγηθεί σε τελική λύση και φυσιολογική ουλοποίηση το τραύμα στους ασθενείς αυτούς.].Παραδοσιακά χρησιμοποιήθηκαν απλοί επίδεσμοι προκειμένου να προστατεύσουν τα τραύματα από την μόλυνση .Τα τελευταία έτη αναπτύσσονται συνεχώς ειδικά επίθεμα που στοχεύουν σε ειδικές παθοφυσιολογικές μειονεξίες ,όπως τις ανιχνεύουμε από τις ερευνητικές εργασίες. Με την πρόοδο της τεχνολογίας, περισσότερα από 3000 προϊόντα έχουν αναπτυχθεί για τη θεραπεία διαφορετικών τύπων πληγών στοχεύοντας σε διάφορες πτυχές της διαδικασίας επούλωσης[113].Δεν υπάρχει ένα επίθεμα που να καλύπτει όλες τις ανάγκες όλων των ελκών. Για το λόγο αυτό έχει αναπτυχθεί μία πλειάδα επιθεμάτων που το καθένα έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά ,μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα και στοχεύει σε διαφορετικές φάσεις της επούλωσης.

Το ιδανικό επίθεμα πρέπει να έχει τα κάτωθι χαρακτηριστικά :

- ❖ Να είναι αποστειρωμένο, μη τοξικό και μη αλλεργικό.
- ❖ Να παρέχει προστασία έναντι των λοιμώξεων.
- ❖ Να επιτρέπει την ανταλλαγή αερίων μεταξύ ιστού και περιβάλλοντος.
- ❖ Να παρέχει ή να διατηρεί υγρασία στο περιβάλλον του τραύματος.
- ❖ Να προάγει ή να διενεργεί το ίδιο τον απαραίτητο καθαρισμό του έλκους και την ενίσχυση της μετανάστευσης των λευκοκυττάρων.
- ❖ Να μην προσκολλάται στο τραύμα και να αφαιρείται εύκολα μετά την δράση του.
- ❖ Να διατηρεί την κατάλληλη θερμοκρασία ιστού για τη βελτίωση της ροής του αίματος στην κοίτη του έλκους .
- ❖ Να α προάγει την αγγειογένεση και τη σύνθεση του συνδετικού ιστού.
- ❖ Να ενισχύει την επιδερμική μετανάστευση.[113]

Παρά τις περί του αντιθέτου επικρατούσες απόψεις όταν το τραύμα κλείνει με επίθεμα προάγεται η επούλωση καθώς εκτίθεται συνεχώς σε πρωτεΐνάσες, χημειοτακτικούς, αναπλαστικούς & αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι στο ανοικτό τραύμα χάνονται σε κάποιο βαθμό. Οι επίδεσμοι βοηθούν στην ταχύτερη επιθηλιοποίηση, τη σύνθεση κολλαγόνου, προάγουν την αγγειογένεση δημιουργώντας υποξία και μείωση τουPh του τραύματος.Οι βασικές κατηγορίες επιθεμάτων φαίνονται στο κάτωθι διάγραμμα.

## Επιδεσμικά υλικά



### 4.1 ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΑ ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ -ΓΑΖΕΣ

Τα παραδοσιακά υλικά κάλυψης και περιδέσεως τραυμάτων, όπως απλές γάζες, αυτοκόλλητες γάζες, επίδεσμοι (φυσικοί ή συνθετικοί) δεν είναι υγροί και χρησιμοποιούνται είτε για την άμεση κάλυψη του τραύματος είτε για την κάλυψη των άμεσων επιθεμάτων κυρίως για την προστασία του τραύματος από λοιμώξεις[113], [114]. Τα επιθέματα γάζας από υφαντές και μη υφαντές ίνες βαμβακιού, τεχνητό μετάξι, πολυεστέρες προσφέρουν κάποια προστασία έναντι των λοιμώξεων. Κάποια αποστειρωμένα επιθέματα γάζας χρησιμοποιούνται για την απορρόφηση εκκρίσεων και υγρών από τα τραύματα προκειμένου να μην υπάρχει υπερβολική υγρασία στο περιβάλλον του έλκους .Το μειονέκτημά μεταξύ άλλων είναι πως χρήζουν συχνής αλλαγής ,υγραίνονται και τείνουν να προσκολλώνται στην πληγή, καθιστώντας την αφαίρεσή τους επώδυνη. Ανάλογα με το είδος τους χρησιμοποιούνται άλλοτε για άλλη λειτουργία(απλή κάλυψη ,συμπύεση κάλυψη τραυμάτων χωρίς προσκόλληση στο τραύμα όπως οι εμποτισμένες με παραφίνη γάζες) . Γενικά οι παραδοσιακοί επίδεσμοι ενδείκνυνται για καθαρά και στεγνά ή ήπια εξιδρωματικά τραύματα ή χρησιμοποιούνται για να καλύψουν άλλα επιθέματα. Ωστόσο δεν παρέχουν την απαιτούμενη για την επούλωση υγρασία και στερούνται της δράσεως των νεότερων επιδεσμικών υλικών[113], [114].

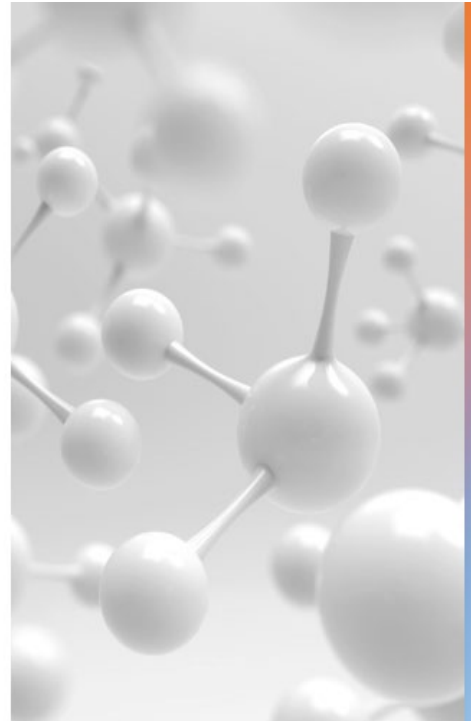
### 4.2 ΝΕΟΤΕΡΑ ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ

Αναγνωρίζοντας την αδυναμία των παραδοσιακών επιδεσμικών υλικών να ικανοποιήσουν τις ανάγκες επούλωσης του τραύματος αναπτύχθηκαν νεότερα πολυμερή υλικά που επιταχύνουν τις φάσεις της επούλωσης προάγοντας την φυσιολογική εξέλιξη και ρύθμιση της φλεγμονής και διευκολύνουν την ανάπτυξη ουλής και όχι την εκτροπή της φλεγμονής προς χρονιότητα . Βασική δράση τους είναι προστατεύουν το έλκος από

την αφυδάτωση και την μόλυνση και να προάγουν την επούλωση .Τα επιδεσμικά αυτά υλικά συνήθως αποτελούνται από φυσικά ή συνθετικά πολυμερή .

## **ΦΥΣΙΚΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ**

- **ΠΟΛΥΝΟΥΚΛΟΤΙΔΙΑ** DNA,RNA
- **ΠΟΛΥΣΑΚΧΑΡΙΔΙΑ** :cellulose, pectin, dextrin, alginate, chitosan, hyaluronan ,heparin.
- **ΠΟΛΥΠΕΠΤΙΔΙΑ** : collagen, gelatin , silk, fibrin



## **ΣΥΝΘΕΤΙΚΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ**

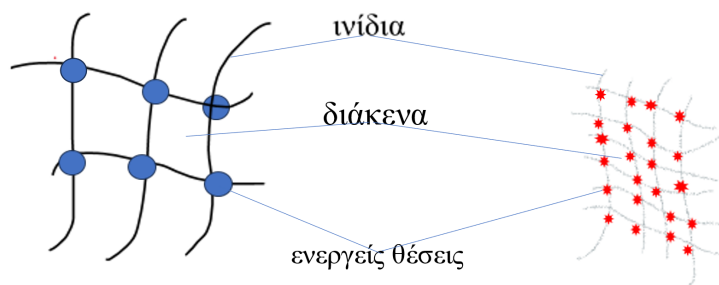
- **POLYESTERS**
- **POLYOLEFINS**
- **POLYANHYDRIDES**
- **POLYAMIDES**
- **POLYCARBONATES**
- **POLYURETHANES**
- **POLYPHOSPHATES**



Τα νεότερα επιδεσμικά υλικά συνήθως αποτελούνται από ένα πολυμερές υλικό φυσικό ή τεχνητό υπό μορφή ινιδίων που με κατάλληλη επεξεργασία δημιουργούν διασταυρούμενους δεσμούς αναπτύσσοντας ένα πλέγμα(δίχτυ) πάνω στο οποίο μπορεί δυνητικά να υπάρχουν ενεργές βιοδραστικές θέσεις ή γίνονται φορείς αντιβιοτικών

μορίων αυξητικών παραγόντων ή αναπλαστικών ουσιών. Μεγάλη σημασία ως προς τις ιδιότητες των επιδεσμικών υλικών έχει το υλικό των ινιδίων, το μέγεθός τους που καθορίζει το υδρόφοβο ή υδρόφιλο του υλικού αλλά και το μοριακό βάρος των πολυμερών καθώς επηρεάζει ιδιότητες όπως τα διάκενα ανάμεσα στα ινίδια, τις μηχανικές τους ιδιότητες, την ικανότητα διάτασης του υλικού καθώς και την αποικοδόμηση του.

## Μοριακό βάρος και ιδιότητες πολυμερών.



Προσαρμοσμένο από Hodgeet al. Biomaterials Research (2022) 26:50 <https://doi.org/10.1186/s40823-00291-5>

Δυνητικά μπορούν να εμφυτευθούν, να ενεθούν ή να τοποθετηθούν τοπικά ως σύστημα που αντικαθιστά την απώλεια ή τη βλάβη του ιστού και χρησιμοποιείται για την παροχή ουσιών ή βιολογικών παραγόντων με αντιβιοτικές ή αναπλαστικές ιδιότητες ή δρα παροδικά ως προσωρινό κρύωμα -μήτρα μέχρι να μπορέσει να αναπλαστεί ο πάσχων ιστός. Έτσι, τα βιοϋλικά είναι εξαιρετικά διαφορετικά ως προς τη σύνθεση, τις ιδιότητες και την τελική ικανότητα να ρυθμίζουν τη γένεση των ιστών.

Οι διαδραστικοί επίδεσμοι είναι ημι-διαπερατοί ή μη διαπερατοί, διαθέσιμοι με τη μορφή μεμβρανών, αφρού, υδρογέλης και υδροκολλοειδών. Αυτοί οι επίδεσμοι λειτουργούν ως φράγμα κατά της διείσδυσης βακτηρίων στο περιβάλλον του έλκους. [115],[116],[117],[118][119].

### **4.2.1.ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ ΣΙΛΙΚΟΝΗΣ**

Προστατεύουν από τραυματισμό. Είναι χρήσιμα για ομαλή διαμόρφωση της ουλής και για επιφανειακά έλκη με μικρή ποσότητα εξίδρωμα.

### **4.2.2. ΒΙΟΦΙΛΜ ΚΑΙ ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ**

Τα βιοφίλμ είναι λεπτά επιθέματα που αποτελούνται από πολυμερείς μεμβράνες, αυτοκόλλητες περιμετρικά, που επιτρέπει διάχυση υδρατμών, O<sub>2</sub> και CO<sub>2</sub> από το

τραύμα , έχει τη δυνατότητα καθαρισμού μέσω αυτόλυσης των εσχάρων, δίνουν τη δυνατότητα στους θεραπευτές να παρακολουθούν την επιφάνεια του έλκους ενώ είναι αδιαπέραστα από τα βακτήρια . Αρχικά, οι μεμβράνες κατασκευάζονται από παράγωγα νάιλον και έτσι αύξαναν την υγρασία στους περίξ του έλκους ιστούς. [120]. Στα πλεονεκτήματα τους είναι η μεγάλη ελαστικότητα ευκαμπτότητα και προσαρμοστικότητα σε οποιοδήποτε σχήμα ενώ δεν απαιτούν επιπλέον επιδεσμικό υλικό για την σταθεροποίηση τους καθώς είναι αυτοκόλλητα και η δυνατότητα παρακολούθησης της σύγκλεισης του έλκους χωρίς την αποκόλληση τους λόγω της διαφάνειας τους . Ως εκ τούτου, τα βιοφίλμ συνιστώνται για επιθηλιοποίηση επιφανειακών ελκών με χαμηλά εξιδρώματα, [121]. Τα βιοφίλμ χρησιμοποιούνται κυρίως σε τοποθέτηση ενδοφλεβίων καθετήρων ,χειρουργικές τομές, σχισίματα ρωγμές ή εκδορές δέρματος και εγκαύματα δευτέρου βαθμού.

### **4.2.3 ΑΦΡΩΔΗ ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ**

Τα επιθέματα αφρού είναι μαλακοί και απαλοί επίδεσμοι κατασκευασμένοι από αφρό πολουρεθάνης, διατηρούν την υγρασία στην περιοχή του τραύματος , προστατεύουν την πληγή από τα βακτήρια ενώ δεν κολλούν στην περιοχή του τραύματος. Τα επιθέματα αυτού του τύπου αποτελούνται από υδρόφοβο και υδρόφιλο αφρό ενώ δυνητικά περιβάλλονται από αυτοκόλλητη περιοχή περιμετρικά. [122]. Οι υδρόφοβες ιδιότητες του εξωτερικού στρώματος προστατεύουν από το υγρό αλλά επιτρέπουν την ανταλλαγή αερίων και των υδρατμών. Ο αφρός έχει την ικανότητα να απορροφά ικανές ποσότητες εξιδρώματος από το έλκος ανάλογα με το πάχος του . Τα αφρώδη επιθέματα είναι κατάλληλα για έλκη μέτριας έως υψηλής παραγωγής εξιδρωματικού υγρού , καθώς και για έλκη σε φάση ανάπτυξης κοκκιώδους ιστού. Χρησιμοποιούνται γενικά ως κύριοι απορροφητικοί επίδεσμοι και δεν απαιτείται επικάλυψη λόγω της υψηλής απορροφητικότητας και της διαπερατότητας τους [123],[124]. Το μειονέκτημα του επιδέσμου αφρού είναι ότι μπορεί να επικολληθεί στο τραύμα ,περιστασιακά μπορεί να προκληθεί δερματίτιδα από τα υλικά προσκόλλησης και δεν είναι κατάλληλο για τραύματα με χαμηλό εξίδρωμα, ξηρά έλκη και ουλές [124]. Τα επιθέματα αφρού είναι κατάλληλα για διαβητικά έλκη με εξιδρωματική παραγωγή αλλά και για έλκη από πίεση, ήπια εγκαύματα και δερματικά μοςχεύματα

### **4.2.4.ΥΔΡΟΓΕΛΗ**

Τα διάφορα σκευάσματα υδρογέλης είναι αδιάλυτα υδρόφιλα υλικά που κατασκευάζονται από συνθετικά πολυμερή όπως τα πολυ (μεθακρυλικά) και η πολυβινυλοπυρρολιδίνη. Η υψηλή τους περιεκτικότητα σε νερό (70-90 %) βοηθά στη διατήρηση της υγρασίας και προάγει την ανάπτυξη κοκκιώδους ιστού. Ένα επίθεμα υδρογέλης είναι κατάλληλο για έλκη ξηρά ή πολύ ξηρά ή αυτά που χρειάζονται κάποια επιπλέον βοήθεια στην προαγωγή της επούλωσης. Η ελαστικότητα των σκευασμάτων υδρογέλης παρέχει εύκολη εφαρμογή και αφαίρεση χωρίς πόνο ή ιστική καταστροφή. Η θερμοκρασία των δερματικών πληγών μειώνεται από τις υδρογέλες παρέχοντας καταπραϋντική και ανακουφιστική δράση. Η υδρογέλη βρίσκει εφαρμογή σε ξηρά χρόνια τραύματα, νεκρωτικά τραύματα, έλκη πίεσης και εγκαύματα. Στην

πραγματικότητα η υδρογέλη είναι κατάλληλη και για τα τέσσερα στάδια της επούλωσης των ελκών με εξαίρεση τα μολυσμένα έλκη και τα έλκη που παράγουν μεγάλη ποσότητα εξιδρωματικού υγρού. Τα υλικά αυτά δεν είναι ερεθιστικά, δεν προκαλούν ιστική αντίδραση και είναι διαπερατά στους μεταβολίτες. Ωστόσο η συσσώρευση εξιδρώματος οδηγεί σε διαβροχή των ιστών που περιβάλλουν το έλκος και πολλαπλασιασμό βακτηρίων .[125] Τέλος είναι χρήσιμα για διάφορους τύπους και μεγέθη ελκών και η εφαρμογή τους μπορεί να είναι πολλαπλή.

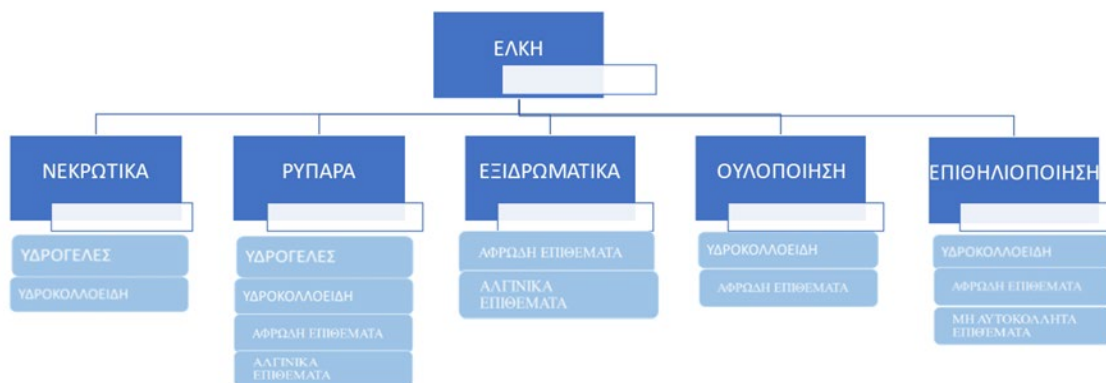
#### **4.2.5.ΥΔΡΟΚΟΛΛΟΕΙΔΗ**

Τα επιθέματα υδροκολλοειδούς είναι απορροφητικά υλικά ιδιαίτως εύκαμπτα. Αποτελούνται από σωματίδια όπως μεθυλοκυτταρίνη, ζελατίνη ή πηκτίνη. Όταν αυτά τα κολλοειδή σωματίδια αναμειγνύονται με την υγρασία, δημιουργούν μια ουσία προσομοιάζουσα με γέλη που επικάθεται στην περιοχή του τραύματος και διατηρεί την επιφάνεια του τραύματος υγρή προάγοντας την ταχύτερη επούλωση. Ωστόσο, η εφαρμογή υδροκολλοειδών επιδέσμων σε έντονα μολυσμένα τραύματα έχει αμφισβητηθεί λόγω του πιθανού υποξικού και υπερβολικά υγρού περιβάλλοντος που θα μπορούσε να ενισχύσει την αυτόλυση νεκρωτικού ιστού και επομένως να αυξήσει τον κίνδυνο μόλυνσης στο σημείο του τραύματος Συνήθως χρησιμοποιείται σε έλκη με μέτρια παροχέτευση, νεκρωτικά έλκη, έλκη πίεσης ,φλεβικά έλκη και εγκαύματα.

#### **4.2.6. ΑΛΓΙΝΙΚΑ ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ**

Οι αλγινικοί επίδεσμοι παρασκευάζονται από άλατα νατρίου και ασβεστίου και μονάδες μανουρονικού και γουλουρονικού οξέος. Τα απορροφητικά και βιοαποδομήσιμα αλγινικά προέρχονται από φύκια. Είναι βακτηριοστατικά αιμοστατικά ενώ η ικανότητα απορρόφησης επιτυγχάνεται με το σχηματισμό ισχυρής υδρόφιλης γέλης, που περιορίζει τα εκκρίματα του τραύματος και ελαχιστοποιεί τη βακτηριακή μόλυνση. Παρόλο που ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει ότι το αλγινικό επίθεμα αναστέλλει τη μετανάστευση των κερατινοκυττάρων, υπάρχουν μελέτες [126] που αναφέρουν ότι επιταχύνουν τη διαδικασία επούλωσης ενεργοποιώντας τα μακροφάγα για την παραγωγή TNF-α. Μόλις εφαρμοστούν στο τραύμα, τα ιόντα που υπάρχουν στο εν λόγω επίθεμα ανταλλάσσονται με αίμα για να σχηματίσουν ένα προστατευτικό φιλμ. Οι αλγινικοί επίδεσμοι είναι κατάλληλοι για έλκη μέτριας έως βαριάς παροχέτευσης και δεν προτείνονται για ξηρά έλκη, εγκαύματα τρίτου βαθμού και σοβαρά έλκη με εκτεθειμένο οστό. Απαιτούν δευτερεύοντες επιδέσμους δυνητικά μπορούν να αφυδατώσουν την έλκος και να καθυστερήσουν την επούλωση. [127].Κατά την αφαίρεση τους μπορεί να χρειασθούν διαβροχή από ορό ενώ τα αλγινικά κορδόνια είναι κατάλληλα για κοιλότητες.

Ανάλογα με την κατασκευή τις ιδιότητες τους και τη φάση της φλεγμονής των ελκών τα επιθέματα δυνητικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν όπως φαίνεται στο κάτωθι διάγραμμα:



Προσαρμοσμένο από Liane I.F. Moura, Ana M.A. Dias, Eugénia Carvalho, Herminio C. de Sousa, Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment —A review Acta Biomaterialia Volume 9, Issue 7, July 2013, Pages 7093 -7114

#### **4.2.7 ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΣ ΕΠΙΘΕΜΑΤΩΝ**

Οι βιοενεργοί επίδεσμοι όπως υδροκολλοειδή, σπόγγοι, αφροί, νανοΐνες, υδρογέλες, κολλαγόνο, είναι δυναμικά βιοαποικοδομήσιμα, βιοσυμβατά και μπορούν να λειτουργήσουν ως συστήματα χορήγησης φαρμάκων, θεραπευτικών παραγόντων όπως νανοσωματίδια, αυξητικοί παράγοντες, βιταμίνες, αντιβιοτικά, αναπλαστικούς παράγοντες κλπ [128],[129] παρέχοντας ελεγχόμενη χορήγηση φαρμάκων βιοδραστικών παραγόντων, καθιστώντας τους βιοενεργούς επιδέσμους τραυμάτων.

Σε ερευνητικές εργασίες έχει μελετηθεί η ο συνδυασμός πλειάδας βιοδραστικών ουσιών όπως αργύρου, αντιδιαβητικών ουσιών (γλιβενκλαμίδης, μεφορμίνης) [130], επιδερμικών αυξητικών παραγόντων [131],[132],[133] με θετική επίδραση στην ανάπτυξη κοκκιώδους ιστού, δοξκυκλίνης [134] με ικανή αντιμικροβιακή δράση στο StaphAureus και Ecoli, εκχύλισμα Malva sylvestris[135], κουρκουμίνη, με αντιφλεγμονώδη και αναλγητική δράση[136],[137], ανθρώπινα προδρομικά κύτταρα του λιπώδους ιστού (adipose stem cells). Επίσης στην προσπάθεια να βρεθεί το ιδανικό επίθεμα με τις βέλτιστες μηχανικές ιδιότητες αλλά και αντοχή στη στρέψη, έλκυση την προσκόλληση στο δέρμα αλλά και αντιμικροβιακές ιδιότητες έχουν συνδυαστεί φυσικά με συνθετικά πολυμερή και βιοδραστικές ουσίες[132].

#### **4.2.8 ΝΕΟΤΕΡΗΣ ΓΕΝΙΑΣ ΕΞΥΨΗΝΑ ΕΠΙΘΕΜΑΤΑ**

#### **ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ.**

Τα τελευταία χρόνια αναπτύσσονται «έξυπνα επίθεματα» πολυμερών τα οποία αντιδρούν σε ερεθίσματα του περιβάλλοντος του έλκους όπως στο PH, σε χημικές ουσίες, στο φως, σε ηλεκτρικό πεδίο στο οξειδωτικό φορτίο και στη θερμοκρασία τροποποιώντας τις φυσικές τους ιδιότητες, να συστέλλονται ή να διογκώνονται παροδικά ασκώντας μεγαλύτερη ή μικρότερη πίεση στην κοίτη του έλκους ή αλλάζοντας τον υδρόφιλο ή υδρόφοβο χαρακτήρα τους ή ακόμη και αλλάζοντας το ρυθμό παροχής του αντιβιοτικού ή του αυξητικού ή αναπλαστικού παράγοντα που περιέχεται στο πολυμερές έως ότου τροποποιηθεί εκ νέου το περιβάλλον του έλκους οπότε επανέρχεται στην πρότερη κατάσταση του.[139], [140].

Τέλος εκτός από τον τύπο υλικού, η γεωμετρία και η διαμόρφωση του επιδέσμου του τραύματος μπορεί να έχουν μεγάλο αντίκτυπο στην επιτυχή επούλωση. Σημαντικές παράμετροι που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι η διαπερατότητα, η ικανότητα διάστασης, η αντοχή του υλικού καθώς και η δομή του προκειμένου να διασφαλιστεί η ομαλή εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας[141].

Βεβαίως ένα υλικό δεν μπορεί να καλύψει όλες τις ανάγκες. Η ανάπτυξη σύμπλοκων πολυστρωματικών επιθεμάτων φαίνεται να είναι προτιμότερη με ένα διαπερατό, υδρόφοβο στρώμα επαφής για να δημιουργήσει ένα φράγμα μεταξύ του εξωτερικού περιβάλλοντος και του τραύματος, ενώ προστατεύει την μόλυνση και προάγει την επιθηλιοποίηση, μια υδρογέλη ή ένα υλικό που δεν επικολλάται στο τραύμα ένα δεύτερο και τρίτο στρώμα με ίνες γεωμετρικού σχήματος και προσανατολισμού ικανού να ευοδώνουν την παροχέτευση του εξιδρώματος του τραύματος προς όλες τις κατευθύνσεις και ακόμη ενεργείς βιοδραστικές ουσίες που δρουν έτσι ώστε η επιθηλιοποίηση γίνεται σχεδόν όπως στον φυσιολογικό ιστό. [142]

Βεβαίως το μέλλον ενδεχομένως να κείται στους βιοδείκτες και την ανάπτυξη βιοαισθητήρων, με τους οποίους θα παρακολουθείται η εξέλιξη του έλκους και η πρόωπη ανίχνευση της επιδείνωσης ή της εκτροπής του προς χρονιότητα.[143]

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Ο διαβήτης είναι ένα πολύπλοκο μεταβολικό νόσημα που συχνά οδηγεί σε επιπλοκές και επηρεασμένες λειτουργίες του οργανισμού, όπως οι μηχανισμοί της άμυνας έναντι των μικροβίων, η ανάπτυξη μολύνσεων και δημιουργία δερματικών ελκών. Η αντιμετώπιση του διαβητικού έλκους είναι, διαχρονικά, δύσιατη επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη και ιατρικό πρόβλημα που ορισμένες φορές οδηγεί σε ακρωτηριασμό τους ασθενείς παρά τις συντονισμένες προσπάθειες της θεραπευτικής ιατρικής ομάδας. Για την επιτυχή επούλωση χρειάζονται συντονισμένες προσπάθειες με ευαισθητοποίηση και εκπαίδευση των ασθενών, αποφόρτιση, κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή, δίαιτα επαρκούς πρωτεΐνης, πιθανώς τη χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών, κατάλληλα διαβητικά υποδήματα και πέλματα αλλά και την κατάλληλη περιοχική φροντίδα, καθαριότητα και πιθανώς τη χρήση επιθεμάτων. Μέχρι τούδε δεν υπάρχει ιδανικό επίθεμα που να καλύπτει τις μεταβαλλόμενες ανάγκες όλων των ελκών ή να εγγυάται τη σίγουρη ίαση του έλκους και τη σωτηρία του μέλους.

Επίσης ,δεν υπάρχουν μελέτες βασιζόμενες σε αποδείξεις (evidence based) ,που να προκρίνουν κάποιο επίθεμα έναντι των άλλων. Η χρήση των επιθεμάτων εξατομικεύεται με βάση την κατάσταση του αρρώστου το είδος ,τη θέση του έλκους τη φάση της επούλωσης του αλλά και την εμπειρία του θεραπευτή και τη διαθεσιμότητα των επιθεμάτων.

Εξαιτίας των ανωτέρω, αναπτύσσονται διαρκώς νέα επιθέματα με διαφορετική και πολύπλοκη κατασκευή και κατά συνέπεια ποικίλες ιδιότητες( αντιμικροβιακές ,αναπλαστικές) ,τα οποία βρίσκουν εφαρμογή στα διαφορά στάδια της επούλωσης των ελκών .Τα τελευταία έτη αναπτύσσονται με την αρωγή της τεχνολογίας έξυπνα επιθέματα που αλληλεπιδρούν με το περιβάλλον του έλκους βελτιώνοντας την διαδικασία και την ταχύτητα της επούλωσης.

Ίσως στο μέλλον να χρησιμοποιούνται βιοδείκτες και βιοαισθητήρες για την παρακολούθηση του έλκους ή ακόμη και για την πρόιμη παρέμβαση και την αποτροπή της εμφάνισης του. Προς το παρόν όμως μπορούμε να βασιστούμε στις υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές ,την ορθολογική χρήση των διαθέσιμων επιθεμάτων πάντα ερευνώντας και επιδιώκοντας την βελτίωση τους και συνεπώς την ανακούφιση την βελτίωση ή την ίαση των επιπλοκών των ασθενών με διαβήτη.-

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Takeo M, Lee W, Ito M. 2015 Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 5, a023267. (doi:10.1101/cshperspect. a023267) .
2. Naik S et al. 2015 Commensal–dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature* 520, 104–108. (doi:10.1038/nature14052)
3. Griggs, Barbara; Zee, Barbara Van der (1 October 1997). *Green Pharmacy: The History and Evolution of Western Herbal Medicine*. Inner Traditions / Bear & Co. ISBN 9780892817276.
4. Nutton, Vivian (9 August 2014). "Galen of Pergamum". *Encyclopædia Britannica*.
5. Sarabahi, Sujata (1 May 2012). "Recent advances in topical wound care". *Indian Journal of Plastic Surgery*. 45 (2): 379–87. doi:10.4103/0970-0358.101321
6. Sullivan, Richard (August 1996). "The Identity and Work of the Ancient Egyptian Surgeon". *Journal of the Royal Society of Medicine*. SAGE Publications. 89 (8): 467–73.
7. Ritner, Robert K. (2005) [First published 2001]. "Medicine". In Redford, Donald B. (ed.). *The Oxford Encyclopedia of Ancient Egypt* (Online ed.). Oxford Reference. ISBN 978-0-19-518765-6. LCCN 99054801.
8. Allen, James P. (2005). *The Art of Medicine in Ancient Egypt*. New York/New Haven: The Metropolitan Museum of Art/Yale University Press. ISBN 978-0-300-10728-9. LCCN 2005016908
9. Peter Charles Molan (2001). "Honey as a topical antibacterial agent for treatment of infected wounds". *Nurs Times*. 49 (7–8): 96.
10. Shah, Jayesh B. (19 April 2012). "The History of Wound Care". *The Journal of the American College of Certified Wound Specialists*. 3 (3): 65–66. doi:10.1016/j.jcws.2012.04.002. ISSN 1876-4983. PMC 3601883. PMID 24525756
11. Levey, Martin (1 January 1973). *Early Arabic Pharmacology: An Introduction Based on Ancient and Medieval Sources*. Brill Archive. ISBN 9004037969
12. Michael B. Dreifke a, Amil A. Jayasuriya b, Ambalangodage C. Jayasuriya. Current wound healing procedures and potential care. *Materials Science and Engineering: C* Volume 48, 1 March 2015, Pages 651-662
13. J.L. Monaco, W.T. Lawrence. Acute wound healing an overview *lin. Plast. Surg.*, 30 (2003), pp. 1-12
14. A. Gosain, L.A. DiPietro Aging and wound healing *World J. Surg.*, 28 (2004), pp. 321-326

15. Samuel A. Santoro ,Identification of a 160,000 dalton platelet membrane protein that mediates the initial divalent cation-dependent adhesion of platelets to collagen. *Cell* Volume 46, Issue 6, 12 September 1986, Pages 913-920
16. M H Katz , A F Alvarez, R S Kirsner, W H Eaglstein, V Falanga, Human wound fluid from acute wounds stimulates fibroblast and endothelial cell growth *J Am Acad Dermatol*1991 Dec;25(6 Pt 1):1054-8
17. S. Moncada, R. Gryglewski, S. Bunting & J. R. Vane, An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation, *Nature* volume 263, pages663–665 (1976)
18. Debasis Bagchi,Amitava Das,Sashwati Roy”Wound healing,tissue repair and regeneration in diabetes”India,Elsevier Inc 2020 page.13
19. Clark RAF. Cutaneous tissue repair: Basic biologic considerations. I. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:701–725. doi: 10.1016/s0190-9622(85)70213-7.1
20. M G TonnesenNeutrophil-endothelial cell interactions: mechanisms of neutrophil adherence to vascular endothelium. *J Invest Dermatol* 1989 Aug;93(2 Suppl):53S-58S.
21. H D Gresham, J L Goodwin, P M Allen, D C Anderson, E J Brown. A novel member of the integrin receptor family mediates Arg-Gly-Asp-stimulated neutrophil phagocytosis.*J Cell Biol* (1989) 108 (5): 1935–1943.
22. R. T. Briggs, J. M. Robinson, M. L. Karnovsky & M. J. Karnovsky. Superoxide production by polymorphonuclear leukocytes *Histochemistry*(1986) volume 84, pages371–378
23. Quang Tien Phan,Tamara Sipka,Catherine Gonzalez,Jean-Pierre Levraud,Georges Lutfalla ,Mai Nguyen-Chi. Neutrophils use superoxide to control bacterial infection at a distance.*PLoS Pathol* 2018;14(7):e1007157
24. Volker Brinkmann, Ulrike Reichard, Christian Goosmann, Beatrix Fauler, Yvonne Uhlemann, David s. Weiss, Yvette Weinrauch, Arturo Zychlinsky. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science* 2004;303(5663): 1532-1535
25. R Bar-Shavit, A Kahn, J W Fenton, 2nd, G D Wilner. Chemotactic response of monocytes to thrombin. *J Cell Biol* (1983) 96 (1): 282–285
26. D A Norris; R A Clark; L M Swigart; J C Huff; W L Weston; S E Howell. Fibronectin fragment(s) are chemotactic for human peripheral blood monocytes. *J Immunol* (1982) 129 (4): 1612–1618.
27. A E Postlethwaite, A H Kang. Collagen-and collagen peptide-induced chemotaxis of human blood monocytes. *J Exp Med* (1976) 143 (6): 1299–1307

28. R M Senior, G L Griffin, and R P Mecham. Chemotactic activity of elastin-derived peptides. *J Clin Invest.* 1980;66(4):859–862.
29. S L Newman, J E Henson, P M Henson. Phagocytosis of senescent neutrophils by human monocyte-derived macrophages and rabbit inflammatory macrophages. *J Exp Med* (1982) 156 (2): 430–442
30. Adriana J. Meszaros; Jonathan S. Reichner; Jorge E. Albina. Macrophage-Induced Neutrophil Apoptosis. *J Immunol* (2000) 165 (1): 435–441.
31. Adriana J. Meszaros, Jonathan S. Reichner, Jorge E. Albina. Macrophage phagocytosis of wound neutrophils. *J. Leukoc. Biol*(1999).65:35–42
32. Robert F. Diegelmann , Melissa C. Evans . Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Frontiers in Bioscience* 9,( January 1, 2004) 283-289.
33. Ning Xu Landén, Dongqing Li & Mona Ståhle. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences* volume 73, (2016) pages3861–3885.
34. G Gabbiani. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *Journal of Pathology* *J Pathol*2003;200: 500 – 503
35. David J. Schneider, MD. Factors Contributing to Increased Platelet Reactivity in People With Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(4):525–527
36. Schneider, David J. Abnormalities of coagulation, platelet function, and fibrinolysis associated with syndromes of insulin resistance. *Coronary Artery Disease* ,2005)16(8):p 473-476.
37. Frank Hanes, Sunny Park, Jeremy Rich, Jean C. Lee, Reduced Neutrophil Apoptosis in Diabetic Mice during Staphylococcal Infection Leads to Prolonged Tnf $\alpha$  Production and Reduced Neutrophil Clearance. *PLoS One* 2011;6(8):e23633.
38. M Karima, A Kantarci, T Ohira, H Hasturk, V L Jones, B-H Nam, A Malabanan, P C Trackman, J A Badwey, T E Van Dyke. Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis. *J Leukoc Biol*2005;78(4):862-870
39. Subhadeep Chakrabarti, Jennifer M. Zee, Kamala D. Patel. Regulation of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in TNF-stimulated neutrophils: novel pathways for tertiary granule release. *J Leukoc Biol*,2006;79(1):214-222
40. Tobias Keck, James H. Balcom IV, Carlos Fernández-Del Castillo, Bozena A. Antoniu, Andrew L. Warshaw. Matrix metalloproteinase-9 promotes neutrophil migration and alveolar capillary leakage in pancreatitis-associated lung injury in the rat. *Gastroenterology* 2002;122(1)p188-201

41. Krystallenia I. Alexandraki, Christina Piperi, Panayiotis D. Ziakas, Nikolaos V. Apostolopoulos, Konstantinos Makrilakis, Vassiliki Syriou, Evanthia Diamanti-Kandarakis, Gregory Kaltsas & Anastasios Kalofoutis. Cytokine Secretion in Long-standing Diabetes Mellitus Type 1 and 2: Associations with Low-grade Systemic Inflammation. *J Clin Immunol* 2008,28(4) 324-321.
42. Jiyeon Yang, Lixiao Zhang, Caijia Yu, Xiao-Feng Yang & Hong Wang, Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases, *Biomak Res* 2014;(1) 1
43. Eugenia Hopps, MD, Rosalia Lo Presti, MD, [...], and Gregorio Caimi, MD, Gelatinases and Their Tissue Inhibitors in a Group of Subjects with Metabolic Syndrome, *J Investig Med* 2013;61(6):978-983.
44. R. Lobmann, A. Ambrosch, G. Schultz, K. Waldmann, S. Schiweck & H. Lehnert, Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients, *Diabetologia* 2002;45(7):1011-1016
45. Antoine Toulon, Lionel Breton, Kristen R. Taylor, Mayer Tenenhaus, Dhaval Bhavsar, Caroline Lanigan, Ross Rudolph, Julie Jameson, Wendy L. Havran A role for human skin-resident T cells in wound healing, *Exp Med* (2009) 206 (4): 743–750
46. Jamie L. Burgess, W. Austin Wyant, Beatriz Abdo Abujamra, Robert S. Kirsner \* and Ivan Jozic Diabetic Wound-Healing Science *Medicina* 2021, 57(10), 1072
47. Percival, S.L.; McCarty, S.M.; Lipsky, B. Biofilms and Wounds: An Overview of the Evidence. *Adv. Wound Care* 2015, 4, 373–381
48. Bjarnsholt, T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS* 2013, 121, 1–58.
49. Høiby, N.; Bjarnsholt, T.; Moser, C.; Bassi, G.L.; Coenye, T.; Donelli, G.; Hall-Stoodley, L.; Holá, V.; Imbert, C.; Kirketerp-Møller, K.; et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015, 21, S1–S25
50. Asfour, H. Anti-quorum sensing natural compounds. *J. Microsc. Ultrastruct.* 2018, 6, 1.
51. Guillhen, C.; Forestier, C.; Balestrino, D. Biofilm dispersal: Multiple elaborate strategies for dissemination of bacteria with unique properties. *Mol. Microbiol.* 2017, 105, 188–210
52. Dowd, S.E.; Wolcott, R.D.; Sun, Y.; McKeehan, T.; Smith, E.; Rhoads, D. Polymicrobial nature of chronic diabetic foot ulcer biofilm infections determined using bacterial tag encoded FLX amplicon pyrosequencing (bTEFAP). *PLoS ONE* 2008, 3, e3326

53. Redel, H.; Gao, Z.; Li, H.; Alekseyenko, A.V.; Zhou, Y.; Perez-Perez, G.I.; Weinstock, G.; Sodergren, E.; Blaser, M.J. Quantitation and composition of cutaneous microbiota in diabetic and nondiabetic men. *J. Infect. Dis.* 2013, 207, 1105–1114.
54. Oates, A.; Bowling, F.L.; Boulton, A.J.M.; McBain, A.J. Molecular and culture-based assessment of the microbial diversity of diabetic chronic foot wounds and contralateral skin sites. *J. Clin. Microbiol.* 2012, 50, 2263–2271.
55. ontcharova, V.; Youn, E.; Sun, Y.; Wolcott, R.D.; Dowd, S.E. A comparison of bacterial composition in diabetic ulcers and contralateral intact skin. *Open Microbiol. J.* 2010, 4, 8–19.
56. Lipsky, B.A.; Richard, J.L.; Lavigne, J.P. Diabetic foot ulcer microbiome: One small step for molecular microbiology... One giant leap for understanding diabetic foot ulcers? *Diabetes* 2013, 62, 679–681
57. Jneid, J.; Lavigne, J.P.; La Scola, B.; Cassir, N. The diabetic foot microbiota: A review. *Hum. Microbiome J.* 2017, 5–6, 1–6.
58. Altabas, V. Diabetes, endothelial dysfunction, and vascular repair: What should a diabetologist keep his eye on? *Int. J. Endocrinol.* 2015, 1–14.
59. Piconi, L.; Quagliaro, L.; Assaloni, R.; Da Ros, R.; Maier, A.; Zuodar, G.; Ceriello, A. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2006, 22, 198–203
60. Yu, J.Q.; Liu, X.F.; Chin, L.K.; Liu, A.Q.; Luo, K.Q. Study of endothelial cell apoptosis using fluorescence resonance energy transfer (FRET) biosensor cell line with hemodynamic microfluidic chip system. *Lab Chip* 2013, 13, 2693–2700.
61. McClung, J.A.; Naseer, N.; Saleem, M.; Rossi, G.P.; Weiss, M.B.; Abraham, N.G.; Kappas, A. Circulating endothelial cells are elevated in patients with type 2 diabetes mellitus independently of HbA1c. *Diabetologia* 2005, 48, 345–350.
62. Dinh, T.; Veves, A. Microcirculation of the Diabetic Foot. *Curr. Pharm. Des.* 2005, 11, 2301–2309
63. Mirza, R.; Koh, T.J. Dysregulation of monocyte/macrophage phenotype in wounds of diabetic mice. *Cytokine* 2011, 56, 256–264.
64. Seitz, O.; Schürmann, C.; Hermes, N.; Müller, E.; Pfeilschifter, J.; Frank, S.; Goren, I. Wound healing in mice with high-fat diet- or ob gene-induced diabetes-obesity syndromes: A comparative study. *Exp. Diabetes Res.* 2010, 2010.
65. Galiano, R.D.; Tepper, O.M.; Pelo, C.R.; Bhatt, K.A.; Callaghan, M.; Bastidas, N.; Bunting, S.; Steinmetz, H.G.; Gurtner, G.C. Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis

- and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells. *Am. J. Pathol.* 2004, 164, 1935–1947.
66. Icli, B.; Nabzdyk, C.S.; Lujan-Hernandez, J.; Cahill, M.; Auster, M.E.; Wara, A.K.M.; Sun, X.; Ozdemir, D.; Giatsidis, G.; Orgill, D.P.; et al. Regulation of impaired angiogenesis in diabetic dermal wound healing by microRNA-26a. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016, 91, 151–159
  67. Asai, J.; Takenaka, H.; Kusano, K.F.; Ii, M.; Luedemann, C.; Curry, C.; Eaton, E.; Iwakura, A.; Tsutsumi, Y.; Hamada, H.; et al. Topical sonic hedgehog gene therapy accelerates wound healing in diabetes by enhancing endothelial progenitor cell-mediated microvascular remodeling. *Circulation* 2006, 113, 2413–2424.
  68. Bartel DP ,MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function, *Cell* . 2004 Jan 23;116(2):281-297.
  69. Rajewsky N. microRNA target predictions in animals, *Nat Genet* 2006;38, S8–S13 .
  70. Lewis B P, I-hung Shih, Matthew W Jones-Rhoades, David P Bartel, Christopher B Burge, Prediction of mammalian microRNA targets, *Cell* 2003 115(7):787-798.
  71. O'Brien J , Hayder H, Zayed Y, Peng C, Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation, *Front Endocrinol*, 2018 ;9:402.
  72. Ramirez HA, Liang L, Pastar I, Rosa AM , Stojadinovic O, ZwickTG, Kirsner RS, Maione AG, Garlick JA, Tomic-Canic M, Comparative Genomic, MicroRNA, and Tissue Analyses Reveal Subtle Differences between Non-Diabetic and Diabetic Foot Skin, *PLoS One* 2015 10(8):e0137133
  73. Eming SA , Martin P, Tomic-Canic M, Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation.*Sci Transl Med*2014; 6(265):265sr6.
  74. Azhar, A.; Basheer, M.; Abdelgawad, M.S.; Roshdi, H.; Kamel, M.F. Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Diabetic Foot Ulcer Patients and its Impact in Limb Salvage. *Int. J. Low. Extremity Wounds* 2021.
  75. Gazzaruso, C.; Gallotti, P.; Pujia, A.; Montalcini, T.; Giustina, A.; Coppola, A. Predictors of healing, ulcer recurrence and persistence, amputation and mortality in type 2 diabetic patients with diabetic foot: A 10-year retrospective cohort study. *Endocrine* 2020, 71, 59–68.
  76. Pecoraro R E; Ahroni J E; Boyko E J; Stensel V E, Chronology and Determinants of Tissue Repair in Diabetic Lower-Extremity Ulcers, *Diabetes* 1991;40(10):1305–1313

77. Gibbons G W, Lower extremity bypass in patients with diabetic foot ulcers, *Surg Clin N Am* (2003);83:659-669.
78. D'Alessandro, S.; Magnavacca, A.; Perego, F.; Fumagalli, M.; SanGiovanni, E.; Prato, M.; Dell'Agli, M.; Basilico, N. Effect of Hypoxia on Gene Expression in Cell Populations Involved in Wound Healing. *BioMed Res. Int.* 2019, 2019, 1–20.
79. Los-Stegienta, A.; Katarzynska, J.; Borkowska, A.; Marcinek, A.; Cypryk, K.; Gebicki, J. Differentiation of Diabetic Foot Ulcers Based on Stimulation of Myogenic Oscillations by Transient Ischemia. *Vasc. Health Risk Manag.* 2021, 17, 145–152. Ezeani, I.U.; Ugwu, E.T.; Adeleye, F.O.; Gezawa, I.D.; Okpe, I.O.; Enamino, M.I. Determinants of wound healing in patients hospitalized for diabetic foot ulcer: Results from the MEDFUN study. *Endocr. Regul.* 2020, 54, 207–216
80. Ezeani, I.U.; Ugwu, E.T.; Adeleye, F.O.; Gezawa, I.D.; Okpe, I.O.; Enamino, M.I. Determinants of wound healing in patients hospitalized for diabetic foot ulcer: Results from the MEDFUN study. *Endocr. Regul.* 2020, 54, 207–216.
81. Gezawa, I.D.; Ugwu, E.T.; Ezeani, I.; Adeleye, O.; Okpe, I.; Enamino, M. Anemia in patients with diabetic foot ulcer and its impact on disease outcome among Nigerians: Results from the MEDFUN study. *PLoS ONE* 2019, 14, e0226226.
82. Shabhay, A.; Horumpende, P.; Shabhay, Z.; Mganga, A.; Van Baal, J.; Msuya, D.; Chilonga, K.; Chugulu, S. Clinical profiles of diabetic foot ulcer patients undergoing major limb amputation at a tertiary care center in North-eastern Tanzania. *BMC Surg.* 2021, 21, 1–7.
83. Ry, K.; Cl, L.; Jk, R.; Mz, Z.-A.; Bc, L.; Kow, R.Y.; Low, C.; Ruben, J.; Zaharul-Azri, M.; Lim, B. Predictive Factors of Major Lower Extremity Amputations in Diabetic Foot Infections: A Cross-sectional Study at District Hospital in Malaysia. *Malays. Orthop. J.* 2019, 13, 45–52.
84. Asirvatham, A.R.; Menon, U.; Pavithran, P.V.; Vasukutty, J.R.; Kumar, H.; Bhavani, N.; Menon, A.; Nair, V.; Lakshmanan, V.; Varma, A.K.; et al. Role of procalcitonin as a predictor of clinical outcome in acute diabetic foot infections: A prospective study. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2019, 23, 122–127.
85. A. Abaci, A. Oguzhan, S. Kahraman, N.K. Eryol, S. Unal, H. Arinc, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels, *Circulation*, 99 (1999), pp. 2239-2242
86. F.W. LoGerfo, M.C. Conrad, Large and small artery occlusion in diabetics and nondiabetics with severe vascular disease, *Circulation*, 36 (1967), pp. 83-91
87. E. Faglia, F. Favales, A. Quarantiello, P. Calia, P. Clelia, G. Brambilla, et al. Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a

- prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcers, *Diabetes Care*, 21 (1998), pp. 625-630
88. E.B. Jude, S.O. Oyibo, N. Chalmers, A.J. Boulton, Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome, *Diabetes Care*, 24 (2001), pp. 1433-1437
  89. W.J. Jeffcoate, L.M. Rasmussen, L.C. Hofbauer, F.L. Game, Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy, *Diabetologia*, 52 (12) (2009), pp. 2478-2488
  90. Deng, L.; Du, C.; Song, P.; Chen, T.; Rui, S.; Armstrong, D.G.; Deng, W. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Wound Healing. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2021, 2021, 1–11
  91. Hachisuka, J.; Chiang, M.C.; Ross, S.E. Itch and neuropathic itch. *Pain* 2018, 159, 603–609.
  92. Yamaoka, H.; Sasaki, H.; Yamasaki, H.; Ogawa, K.; Ohta, T.; Furuta, H.; Nishi, M.; Nanjo, K. Truncal Pruritus of Unknown Origin May Be a Symptom of Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care* 2009, 33, 150–155
  93. Barker, A.R.; Rosson, G.; Dellon, A.L. Wound Healing in Denervated Tissue. *Ann. Plast. Surg.* 2006, 57, 339–342.
  94. Park, H.-Y.; Kim, J.-H.; Jung, M.; Chung, C.; Hasham, R.; Park, C.S.; Choi, E.H. A long-standing hyperglycaemic condition impairs skin barrier by accelerating skin ageing process. *Exp. Dermatol.* 2011, 20, 969–974.
  95. Lai, C.C.K.; Nor, N.M.; Kamaruddin, N.A.; Jamil, A.; Safian, N. Comparison of transepidermal water loss and skin hydration in diabetics and nondiabetics. *Clin. Exp. Dermatol.* 2020, 46, 58–64.
  96. Sakai, S.; Kikuchi, K.; Satoh, J.; Tagami, H.; Inoue, S. Functional properties of the stratum corneum in patients with diabetes mellitus: Similarities to senile xerosis. *Br. J. Dermatol.* 2005, 153, 319–323.
  97. Ibuki, A.; Kuriyama, S.; Toyosaki, Y.; Aiba, M.; Hidaka, M.; Horie, Y.; Fujimoto, C.; Isami, F.; Shibata, E.; Terauchi, Y.; et al. Aging-like physiological changes in the skin of Japanese obese diabetic patients. *SAGE Open Med.* 2018, 6.
  98. Han, S.H.; Park, J.W. Diabetic and sympathetic influences on the water permeability barrier function of human skin as measured using transepidermal water loss. *Medicine* 2017, 96, e8611.
  99. Horikawa, T.; Hiramoto, K.; Goto, K.; Sekijima, H.; Ooi, K. Differences in the mechanism of type 1 and type 2 diabetes-induced skin dryness by using model mice. *Int. J. Med Sci.* 2021, 18, 474–481.

100. Namgoong, S.; Yang, J.-P.; Han, S.-K.; Lee, Y.-N.; Dhong, E.S. Influence of Peripheral Neuropathy and Microangiopathy on Skin Hydration in the Feet of Patients With Diabetes Mellitus. *Wounds* 2019, 31, 173–178
101. Lee, T.-Y.; Kim, K.-B.; Han, S.-K.; Jeong, S.-H.; Dhong, E.-S. Skin Hydration Level as a Predictor for Diabetic Wound Healing. *Plast. Reconstr. Surg.* 2019, 143, 848e–856e.
102. Zhang, L.-J.; Chen, S.X.; Guerrero-Juarez, C.F.; Li, F.; Tong, Y.; Liang, Y.; Liggins, M.; Chen, X.; Chen, H.; Li, M.; et al. Age-Related Loss of Innate Immune Antimicrobial Function of Dermal Fat Is Mediated by Transforming Growth Factor Beta. *Immunity* 2018, 50, 121–136.e5.
103. Zhang, L.-J.; Guerrero-Juarez, C.F.; Hata, T.; Bapat, S.P.; Ramos, R.; Plikus, M.V.; Gallo, R.L. Dermal adipocytes protect against invasive *Staphylococcus aureus* skin infection. *Science* 2015, 347, 67–71.
104. Carretero, M.; Escámez, M.J.; García, M.; Duarte, B.; Holguín, A.; Retamosa, L.; Jorcano, J.L.; del Río, M.; Larcher, F. In vitro and In vivo Wound Healing-Promoting Activities of Human Cathelicidin LL-37. *J. Investig. Dermatol.* 2008, 128, 223–236
105. Burgess J L, Austin Wyant W, Abdo Abujamra B, Kirsner R S ,Jozic I, Diabetic Wound-Healing Science, *Medicina* 2021, 57(10), 1072
106. Basiri R 1,Maria T. SpicerM T , , Levenson C W,. Ormsbee M J, Ledermann T. Arjmandi B H, Nutritional Supplementation Concurrent with Nutrition Education Accelerates the Wound Healing Process in Patients with Diabetic Foot Ulcers, *Biomedicines* 2020, 8(8), 263
107. D. G. Armstrong, J. R. Hanft, V. R. Driver, A. P. S. Smith, J. L. Lazaro-Martinez, A. M. Reyzelman, G. J. Furst, D. J. Vayser, H. L. Cervantes, R. J. Snyder, M. F. Moore, P. E. May, J. L. Nelson, G. E. Baggs, A. C. Voss, on behalf of the Diabetic Foot Nutrition Study Group, Effect of oral nutritional supplementation on wound healing in diabetic foot ulcers: a prospective randomized controlled trial *Diabetic.Med* Volume31(9), 1069-1077
108. Patrick Lauwers, Eveline Dirinck, Saskia Van Bouwel, An Verrijken, Kristof Van Dessel, Carolien Van Gils, Michaël Sels, Frida Peiffer, Paul Van Schil, Christophe De Block & Jeroen Hendriks (2022) Malnutrition and its relation with diabetic foot ulcer severity and outcome: a review, *Acta Clinica Belgica*, 77:1, 79-85
109. John Deakin J , Brookes L, Swaminadan Jaya J ,, Tran H , Vaska Werner-Gibbings K,D’Mello,A CWong J. Lemoh C N,. SaunderA C,and Ming Kon Yi K, Broad-Ranging Nutritional Deficiencies Predict Amputation in Diabetic Foot

- Ulcers, *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 2020, Vol. 19(1) 27–33
110. Debasis Bagchi, Amitava Das, Sashwati Roy "Wound healing, tissue repair and regeneration in diabetes" *India, Elsevier Inc* 2020 p.16-25
  111. Comino-Sanz I M, López-Franco M D, Begoña Castro B and Pancorbo-Hidalgo P L, The Role of Antioxidants on Wound Healing: A Review of the Current Evidence, *J. Clin. Med.* 2021, 10(16), 3558.
  112. Viaña-Mendieta P, Sánchez M L, Benavides J, Rational selection of bioactive principles for wound healing applications: Growth factors and antioxidants, *Int Word Journal*, 2022 19(1), p100-113
  113. Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound dressings - a review. *Biomedicine* 2015;5(4):22.
  114. Martin L, Wilson CG, Koosha F, Tetley L, Gray AI, Senel S, et al. The release of model macromolecules may be controlled by the hydrophobicity of palmitoyl glycol chitosan hydrogels. *J Control Release* 2002; 80: 87–100.
  115. Degreef HJ. How to heal a wound fast. *Dermatol Clin* 1998; 16: 365–75.
  116. Hunt TK, Hopf H, Hussain Z. Physiology of wound healing. *Adv Skin Wound Care* 2000; 13: 6–11.
  117. Rivera AE, Spencer JM. Clinical aspects of full-thickness wound healing. *Clin Dermatol* 2007; 25: 39–48.
  118. Strecker-McGraw MK, Jones TR, Baer DG. Soft tissue wounds and principles of healing. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25: 1–22.
  119. Evaluating polymeric biomaterials to improve next generation wound dressing design, *Biomaterials Research* (2022) 26:50
  120. Debra JB, Cheri O. Wound healing: Technological innovations and market overview. 1998; 2: 1–185.
  121. Thomas S, Loveless P. Comparative review of the properties of six semipermeable film dressings. *Pharm J* 1988; 240: 785–7.
  122. Morgan DA. Wounds- What should a dressing formulary include? *Hosp Pharmacist* 2002; 9: 261–6.
  123. Thomson T. Foam Composite. US Patent 7048966. 2006
  124. Marcia RES, Castro MCR. New dressings, including tissue engineered living skin. *Clin Dermatol* 2002; 20: 715–23.

125. Martin L, Wilson CG, Koosha F, Tetley L, Gray AI, Senel S, et al. The release of model macromolecules may be controlled by the hydrophobicity of palmitoyl glycol chitosan hydrogels. *J Control Release* 2002; 80: 87–100.
126. Thomas A, Harding KG, Moore K. Alginates from wound dressings activate human macrophages to secrete tumour necrosis factor- $\alpha$ . *Biomaterials* 2000; 21: 1797–802
127. Boateng JS, Matthews KH, Stevens HNE, Eccleston GM. Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review. *Indian J Pharm Sci* 2008; 97: 2892–923.
128. Naseri-nosar, M.; Maria, Z. Wound dressings from naturally-occurring polymers: A review on homopolysaccharide-based composites. *Carbohydr. Polym.* 2018, 189, 379–398.
129. Fahimirad, S.; Ajalloueiian, F. Naturally-derived electro-spun wound dressings for target delivery of bioactive agents. *Int. J. Pharm.* 2019, 566, 307–328.
130. Cam, M.E.; Crabbe-Mann, M.; Alenezi, H.; Hazar-Yavuz, A.N.; Ertas, B.; Ekentok, C.; Ozcan, G.S.; Topal, F.; Guler, E.; Yazir, Y.; et al. The comparison of glybenclamide and metformin-loaded bacterial cellulose/gelatin nanofibres produced by a portable electrohydrodynamic gun for diabetic wound healing. *Eur. Polym. J.* 2020, 134, 109844
131. Choi, J.S.; Leong, K.W.; Yoo, H.S. In vivo wound healing of diabetic ulcers using electrospun nanofibers immobilized with human epidermal growth factor (EGF). *Biomaterials* 2008, 29, 587–596.
132. Zheng Z., Liu Y., Huang W., Mo Y., Lan Y., Guo R., Cheng B. Neurotensin-loaded PLGA/CNC composite nanofiber membranes accelerate diabetic wound healing. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2018
133. Dong X., Xu J., Wang W., Luo H., Liang X., Zhang L., Wang H., Wang P., Chang J. Repair effect of diabetic ulcers with recombinant human epidermal growth factor loaded by sustained-release microspheres. *Sci. China Ser. C Life Sci.* 2008;51:1039–1044.
134. Cam, M.E.; Crabbe-Mann, M.; Alenezi, H.; Hazar-Yavuz, A.N.; Ertas, B.; Ekentok, C.; Ozcan, G.S.; Topal, F.; Guler, E.; Yazir, Y.; et al. Polylactide nanofibers delivering doxycycline for chronic wound treatment. *Mater. Sci. Eng. C* 2019, 104, 109745
135. Almasian, A.; Naja, F.; Eftekhari, M.; Ardekani, M.R.S.; Sharifzadeh, M.; Khanavi, M. Polyurethane/carboxymethylcellulose nanofibers containing *Malva sylvestris* extract for healing diabetic wounds: Preparation, characterization, in vitro and in vivo studies. *Mater. Sci. Eng. C* 2020, 114, 111039.

136. Ranjbar-mohammadi, M.; Rabbani, S.; Bahrami, S.H.; Joghataei, M.T.; Moayer, F. Antibacterial performance and in vivo diabetic wound healing of curcumin loaded gum tragacanth/poly ( $\epsilon$ -caprolactone) electrospun nanofibers. *Mater. Sci. Eng. C* 2016, 69, 1183–1191
137. Reshmi C.R., Suja P.S., Manaf O., Sanu P.P., Sujith A. Nanochitosan enriched poly  $\epsilon$ -caprolactone electrospun wound dressing membranes: A fine tuning of physicochemical properties, hemocompatibility and curcumin release profile. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018;108:1261–1272.
138. Xu, Q.; Sigen, A.; Gao, Y.; Guo, L.; Creagh-Flynn, J.; Zhou, D.; Greiser, U.; Dong, Y.; Wang, F.; Tai, H.; et al. A hybrid injectable hydrogel from hyperbranched PEG macromer as a stem cell delivery and retention platform for diabetic wound healing. *Acta Biomater.* 2018, 75, 63–74  
Demir M., Yilgor I., Yilgor E., Erman B. Electrospinning of polyurethane fibers. *Polymer.* 2002;43:3303–3309
139. Tamayol A., Akbari M., Zilberman Y., Comotto M., Lesha E., Serex L., Bagherifard S., Chen Y., Fu G., Ameri S.K., et al. Flexible pH-sensing hydrogel fibers for epidermal applications. *Adv. Heal. Mater.* 2016;5:711–719
140. Demir M., Yilgor I., Yilgor E., Erman B. Electrospinning of polyurethane fibers. *Polymer.* 2002;43:3303–3309
141. Gilmore J., Yin F., Burg K.J.L. Evaluation of permeability and fluid wicking in woven fiber bone scaffolds. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* 2018
142. Yang Y., Xia T., Zhi W., Wei L., Weng J., Zhang C., Li X. Promotion of skin regeneration in diabetic rats by electrospun core-sheath fibers loaded with basic fibroblast growth factor. *Biomaterials.* 2011;32:4243–4254.
143. Gianino E, Miller C, Gilmore J. Smart Wound Dressings for Diabetic Chronic Wounds *Bioengineering (Basel).* 2018 Sep; 5(3): 51