

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ & ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ
ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΠΟΔΙΟΥ

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΕΠΙΘΕΜΑΤΩΝ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ
ΕΛΚΟΥΣ
(ΠΟΙΑ, ΠΟΤΕ ΚΑΙ ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ)

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ ΜΑΡΙΑ ΚΟΚΟΝΑΚΗ ΠΑΠΑΣΑΒΒΑ
ΠΟΔΟΛΟΓΟΣ-ΠΟΔΙΑΤΡΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2024

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : ΧΡΗΣΤΟΣ Δ. ΚΑΡΚΟΣ, FRCS, PhD, EBIR, FEBVS, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ Α.Π.Θ.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1 ΧΡΗΣΤΟΣ Δ. ΚΑΡΚΟΣ, FRCS, PhD, EBIR, FEBVS, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ Α.Π.Θ.

2 ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΒΕΛΟΣ

3 ΚΩΝ/ΝΟΣ ΣΠΑΝΟΣ

MASTERS THESIS TITLE

THE CONTRIBUTION OF DRESSING USE IN THE TREATMENT OF DIABETIC ULCERS
(WHICH, WHEN AND FOR WHOM)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7-11
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	12-13
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	14-24
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	24-28
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	29-30
ΛΙΣΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.....	31-35

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ τους καθηγητές μου και ιδιαίτερα τον επιβλέποντα μου για την διεξαγωγή αυτής της διπλωματικής εργασίας καθώς και την οικογένειά μου για τη συμπαράσταση και την υπομονή που επέδειξαν μέχρι την ολοκλήρωση του μεταπτυχιακού μου προγράμματος.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) και οι επιπλοκές του είναι η κύρια αιτία πρόωρης θνησιμότητας στις περισσότερες χώρες με ένα παγκόσμιο ποσοστό 10,7%. Οι επιπλοκές του διαβήτη προκαλούνται από την έλλειψη ινσουλίνης με αποτέλεσμα, την παρατεταμένη και αμείωτη υπεργλυκαιμία στο αίμα. Η σοβαρότερη, η πιο επίπονη αλλά και πιο δαπανηρή επιπλοκή στην οποία καταλήγουν οι ασθενείς με νευροπάθεια και περιφερική αγγειακή νόσο (ΠΑΝ), είναι η επιπλοκή του διαβητικού ποδιού. Η φροντίδα των διαβητικών ελκών περιλαμβάνει μία σειρά από κατευθυντήριες οδηγίες όπως την πρόληψη των λοιμώξεων, την αύξηση της ταχύτητας της επούλωσης και την μείωση της πιθανότητας επανεμφάνισης. Ειδικότερα στα χρόνια έλκη, που παραμένουν ενεργά για διάστημα μεγαλύτερο των οκτώ εβδομάδων, απαιτείται ειδική φροντίδα και μία τέτοια μπορεί να θεωρηθεί η χρήση επιθεμάτων επούλωσης. Στη συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 33 πρωτογενείς τυχαιοποιημένες μελέτες που δημοσιεύθηκαν σε επιστημονικά περιοδικά μέσα στη δεκαετία 2014-2024 και αξιολόγησαν τη χρήση επιθεμάτων επούλωσης διαβητικών ελκών. Η αναζήτηση των μελετών έγινε με την εφαρμογή λέξεων κλειδιών όπως "diabetic foot", "diabetic ulcer", dressing*, "wound heal*" κλπ στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Scopus και ProQuest. Φαίνεται από τα αποτελέσματα ότι εξαιρετική επουλωτική δράση σε διαβητικά έλκη παρουσιάζουν τα επιθέματα από δέρμα χοίρου και από φιμπρίνη που βρίσκεται στο αίμα χοίρου καθώς και τα επιθέματα από αυτόλογα υλικά όπως το υποδόριο λίπος αλλά και τα επιθέματα από αλλογενή υλικά όπως αμνιακή μεμβράνη. Σημαντικός είναι ο ρόλος των βιολογικών επιθεμάτων από δέρμα ψαριού καθώς το συγκεκριμένο επίθεμα είναι ίσως και το μόνο βιολογικό που εφαρμόζεται επιτυχώς σε ισχαιμικά έλκη με αυξημένη δυσκολία επούλωσης εξ αιτίας της χαμηλής αιμάτωσης. Τα τεχνητά επιθέματα μειώνουν τον κίνδυνο της φλεγμονής ενώ είναι εύκολα προσβάσιμα και θεωρούνται οικονομικότερα σε σχέση με τα βιολογικά επιθέματα αλλά παρότι βασίζονται σε καινοτόμες τεχνολογίες που μιμούνται τις φυσικές διαδικασίες αποκατάστασης των ιστών, παρουσιάζουν μειωμένες επουλωτικές ικανότητες σε σχέση με τα βιολογικά. Τα αντιμικροβιακά επιθέματα αναστέλλουν την ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών, δημιουργούν περιβάλλον που προάγει την επούλωση και μειώνουν τη φλεγμονή και τον κίνδυνο επιπλοκών. Η βιβλιογραφία είναι αναξάντλητη αλλά η ανάγκη για συνεχείς μελέτες νέων υλικών μεγάλη καθότι η απειλή του ακρωτηριασμού των

κάτω άκρων λόγω της εξάπλωσης του διαβήτη είναι ισχυρή για τους διαβητικούς ασθενείς αλλά και για τον προυπολογισμό των συστήματων υγείας.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) and its complications are a leading cause of premature mortality in many countries, with a global prevalence of 10.7%. Diabetic complications arise due to insulin deficiency, leading to prolonged and uncontrolled hyperglycemia in the blood. Among these, the most severe, painful, and costly complication is diabetic foot, which primarily affects patients with neuropathy and peripheral arterial disease (PAD).

The care for diabetic ulcers involves several guidelines, such as infection prevention, promoting faster healing, and reducing recurrence risks. Chronic ulcers, particularly those active for over eight weeks, require specialized care, including the use of wound-healing dressings. This review included 33 primary randomized studies published in scientific journals from 2014 to 2024, evaluating the effectiveness of wound dressings for diabetic ulcers. The studies were identified through searches using keywords like "diabetic foot," "diabetic ulcer," "dressing*," and "wound heal*" in databases such as PubMed, Scopus, and ProQuest.

The findings highlight those dressings made from porcine skin, fibrin derived from porcine blood, autologous materials such as subcutaneous fat, and allogeneic materials like amniotic membranes show excellent healing properties. Notably, fish skin dressings stand out as the only biological option effective for ischemic ulcers, which are challenging to heal due to poor blood circulation. Artificial dressings reduce inflammation risk, are more accessible, and are cost-effective compared to biological dressings, but their healing efficacy is lower despite their innovative tissue-repair technologies. Antimicrobial dressings inhibit pathogen growth, foster a healing environment, and reduce inflammation and complications.

While the literature is extensive, ongoing research into novel materials is critical due to the increasing prevalence of diabetes-related lower-limb amputations, which pose significant threats to diabetic patients and healthcare budgets.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ (ΣΔ), ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΕΛΚΟΣ, ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ, ΠΑΝ (ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ), ΕΠΙΘΕΜΑ, ΕΠΟΥΛΩΣΗ.

KEY WORDS: DIABETES MELLITUS (DM), DIABETIC ULCER, NEUROPATHY, PAD (PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE), DRESSING, WOUND HEAL.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) και οι επιπλοκές του είναι η κύρια αιτία πρόωρης θνησιμότητας στις περισσότερες χώρες με ένα παγκόσμιο ποσοστό 10,7%. Πολύ συχνότερα συναντάμε τον διαβήτη Τύπου 2, ο οποίος ευθύνεται κατά 90% για τις επιπλοκές και τη θνησιμότητα των ασθενών [1]. Οι επιπλοκές προκαλούνται από την έλλειψη ινσουλίνης με αποτέλεσμα την παρατεταμένη και αμείωτη υπεργλυκαιμία και την παρουσία ανεξέλεγκτων επιπέδων γλυκόζης στο αίμα με αποτέλεσμα την παρουσία σοβαρών διαβητικών επιπλοκών όπως νευροπάθεια και περιφερική αγγειακή νόσος που οδηγούν σε νεφρική ανεπάρκεια και αμφιβληστροειδοπάθεια και καρδιαγγειακά νοσήματα. Η σοβαρότερη, η πιο επίπονη αλλά και πιο δαπανηρή επιπλοκή στην οποία καταλήγουν οι ασθενείς με νευροπάθεια και περιφερική αγγειακή νόσο (ΠΑΝ), είναι η επιπλοκή του διαβητικού ποδιού. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ως διαβητικό πόδι ορίζεται η παρουσία λοίμωξης, εξέλκωσης και λύσης του δέρματος, η οποία συνδέεται με νευροπάθεια και περιφερική αγγειακή νόσο σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) [1]. Υπολογίζεται ότι το 15% των διαβητικών ασθενών θα εμφανίσει κατά τη διάρκεια της ζωής του διαβητικό έλκος, ενώ το 14 με 24% των ασθενών αυτών θα υποστεί έναν ακρωτηριασμό του κάτω άκρου, ενώ τα επίπεδα θνησιμότητας εξ αιτίας του ακρωτηριασμού μέσα στην επόμενη πενταετία αγγίζουν το 50 έως 59% των περιπτώσεων [2]. Επιπλέον, η επιπλοκή του διαβητικού ποδιού ευθύνεται για το 20% των εισαγωγών στο νοσοκομείο αλλά και το 85% των μη τραυματικών ακρωτηριασμών. Όπως αποδुकνείται από τα παραπάνω νούμερα η επιπλοκή του διαβητικού ποδιού έχει μεγάλη επίδραση στη δημόσια υγεία και την οικονομία. Πιο συγκεκριμένα, υπολογίζεται για παράδειγμα ότι στη Σουηδία, η κατά άτομο θεραπεία των λοιμώξεων της επιπλοκής του διαβητικού ποδιού στοιχίζει ανά περίπτωση ετησίως 30.000 δολάρια χωρίς την

ανάγκη ακρωτηριασμού ενώ διπλασιάζεται σε περίπτωση ακρωτηριασμού. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, το εθνικό σύστημα υγείας ξοδεύει ετησίως 639 έως 662 εκατομμύρια λίρες για την αντιμετώπιση των διαβητικών ελκών σχεδόν το 0,7% του συνολικού προϋπολογισμού για την υγεία [3].

Η κατηγοριοποίηση των διαβητικών ελκών μπορεί να γίνει με την κλίμακα ταξινόμησης WAGNER και εξυπηρετεί κυρίως στη διευκόλυνση και στην επικοινωνία των επαγγελματιών υγείας για την κατάσταση των ασθενών με διαβητικό έλκος. Η κλίμακα WAGNER περιλαμβάνει 6 βαθμίδες από 0 έως 6 και συγκεκριμένα, όπου 0 σημαίνει ότι δεν υπάρχει λύση του δέρματος αλλά το πόδι του ασθενούς έχει υψηλό ρίσκο, όπου 1 στο πόδι υπάρχει επιφανειακό έλκος, όπου 2 στο πόδι υπάρχει βαθύτερο έλκος, όπου 3 βαθύ έλκος με οστεομυελίτιδα και λοίμωξη βαθύτερων δομών, όπου 4 γάγγραινα στα δάκτυλα ή στον πρόσθιο πόδα και όπου 5 πόδι με εκτεταμένη γάγγραινα [15].

Η φροντίδα των διαβητικών ελκών περιλαμβάνει μία σειρά από κατευθυντήριες οδηγίες όπως την πρόληψη των λοιμώξεων, την αύξηση της ταχύτητας της επούλωσης και την μείωση της πιθανότητας επανεμφάνισης. Πιο συγκεκριμένα, τα βήματα που ακολουθούνται είναι, ο καθαρισμός του έλκους και η αφαίρεση της υπερκεράτωσης με νυστέρι ή η επαναιμάτωση της περιοχής, ο καθαρισμός του biofilm της επιφάνειας του έλκους, ο έλεγχος πιθανής λοίμωξης με καλλιέργεια ή τεστ probe to bone και η χορήγηση αγωγής σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος, η αποφόρτιση του μέλους προκειμένου να μειωθεί η πίεση στο σημείο, η ρύθμιση του γλυκαιμικού δείκτη του ασθενούς και η ψυχολογική του υποστήριξη [4].

Ειδικότερα στα χρόνια έλκη, αυτά δηλαδή που αποτυγχάνουν να επουλωθούν σε διάστημα οκτώ εβδομάδων, απαιτείται ειδική φροντίδα ανά περίπτωση ασθενούς καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος επιμόλυνσης και μειώνεται το επίπεδο της καθημερινής ζωής του ασθενούς [5].

Η χρήση των ειδικών επιθεμάτων σκοπό έχει την πλήρη επούλωση του έλκους και κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με τις λειτουργικές τους ιδιότητες. Οι κατηγορίες είναι

Υδροκολλοειδή Επιθέματα: Διατηρούν ένα υγρό περιβάλλον στο τραύμα, υποστηρίζοντας τον αυτόλυτο καθαρισμό και την επούλωση σε έλκη με χαμηλό έως μέτριο εξίδρωμα.

Επιθέματα Υδρογέλης: Διατηρούν την υγρασία καθώς περιέχουν 60-90% νερό σε μορφή γέλης και προάγουν την επούλωση. Ανακουφίζουν από τον πόνο καθώς προσφέρουν την αίσθηση δροσιάς. Δεν τραυματίζουν κατά την αφαίρεση.

Αλγινικά Επιθέματα: Κατασκευασμένα από φύκια, είναι εξαιρετικά απορροφητικά και κατάλληλα για έλκη με έντονο εξίδρωμα.

Επιθέματα από Αφρώδες Υλικό: Παρέχουν προστασία και απορρόφηση για μέτρια έως υψηλά επίπεδα εξιδρώματος, ενώ προστατεύουν το τραύμα.

Αντιμικροβιακά Επιθέματα: Περιέχουν ουσίες όπως άργυρο ή ιώδιο, που βοηθούν στον έλεγχο της μόλυνσης, ειδικά σε τραύματα που διατρέχουν κίνδυνο λοίμωξης.

Κολλαγονούχα Επιθέματα: Υποστηρίζουν την ανάπτυξη ιστού και την επούλωση, παρέχοντας ένα κολλαγονούχο υπόστρωμα για την ανάπτυξη νέου ιστού.

Η χρήση επιθεμάτων είναι κρίσιμη στη θεραπεία του διαβητικού έλκους, καθώς η σωστή επιλογή τους μπορεί να προωθήσει την επούλωση, να μειώσει τον κίνδυνο λοιμώξεων και να βελτιώσει τη συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών [6].

Η διαδικασία της φλεγμονής διαδραματίζει ένα πολύ σημαντικό ρόλο στην ίαση των διαβητικών ελκών. Έχει αξία στο σημείο αυτό να γίνει μία σύντομη αναφορά στα στάδια της φλεγμονής τα οποία είναι, 1) η οξεία φλεγμονή που περιλαμβάνει την αρχική αντίδραση κατά την οποία ισταμίνες και κιτοκίνες αυξάνουν την αιματική ροή στην περιοχή του έλκους ή τραύματος με αποτέλεσμα την αύξηση της θερμοκρασίας και την ερυθρότητα και την κυτταρική αντίδραση όπου τα ουδετερόφιλα μεταναστεύουν στην περιοχή για να διώξουν τα παθογόνα. Η κυτταρική φάση καθυστερεί στους διαβητικούς ασθενείς λόγω μειωμένης λειτουργίας των ουδετερόφυλλων. Η δεύτερη φάση της φλεγμονής είναι η υποξεία φλεγμονή κατά την οποία στη φάση της μετάβασης τα μακροφάγα απελευθερώνουν αυξητικούς παραγοντες και προάγουν την ίαση και η επισκευή ιστού όπου οι ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και δημιουργούν ανάπτυξη ιστού και αγγείων. Και στη δεύτερη φάση της φλεγμονής ο διαβητικός ασθενής λόγω των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης αλλά και λόγω της κακής κυκλοφορίας στο αίμα του

αντιμετωπίζει μειωμένη αντίδραση. Η τρίτη φάση της φλεγμονής που ονομάζεται χρόνια φλεγμονή, επέρχεται όταν δεν αντιμετωπιστεί η φλεγμονή στις προηγούμενες φάσεις και χαρακτηρίζεται από παρουσία μακροφάγων, λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων και διαρκεί εβδομάδες ακόμη και μήνες. Η χρόνια φλεγμονή στα διαβητικά έλκη μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες πληγές λόγω των φλεγμονοδών κυτοκινών που αποτρέπουν την ίαση και την επούλωση [16].

Ανάλογα με την φάση στην οποία βρίσκεται το διαβητικό έλκος, καθορίζεται και η χρήση του καταλληλότερου επιθέματος. Έτσι, για αρχικά στάδια του έλκους με μικρό εξίδρωμα, καταλληλότερα είναι τα υδροκολλοειδή ή επιθέματα υδρογέλης. Αν το έλκος έχει επιμολυνθεί, καταλληλότερο είναι το επίθεμα με ασήμι ή ιόντα ή επίθεμα με αντιμικροβιακή δράση προκειμένου να αντιμετωπιστεί η λοίμωξη. Σε χρόνια έλκη με έντονο εξίδρωμα η χρήση αλγινικών επιθεμάτων καθώς και αυτών του αφρού είναι κατάλληλα προκειμένου να δράσουν απορροφητικά και τέλος, στη φάση που έχει αντιμετωπιστεί η λοίμωξη και πρέπει να επιταχυνθεί η επούλωση, καταλληλότερα είναι τα κολαγονούχα επιθέματα, τα επιθέματα βιολογικού ή τεχνητού δέρματος καθώς και όσα αυξάνουν τις πιθανότητες παραγωγής αυξητικών παραγόντων και επιδρούν θετικά στην επούλωση[7].

Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία έχει μελετηθεί η χρήση επιθεμάτων και έχει αναλυθεί η καταλληλότητα τους με σκοπό την επούλωση του διαβητικού έλκους. Τέτοιες είναι οι συστηματικές ανασκοπήσεις που έχουν μελετήσει ομάδες επιθεμάτων με κριτήριο το υλικό κατασκευής. Μία τέτοια είναι η συστηματική ανασκόπηση των Saco et al. του 2016 οπότε και μελετήθηκαν τα αλγινικά επιθέματα , τα επιθέματα υδρογέλης, τα επιθέματα αφρώδους υλικού και τα υδροκολλοειδή επιθέματα με αποτέλεσμα να μη βρεθεί στατιστική σημαντικότητα στην αποτελεσματικότητα και στον χρόνο επούλωσης των διαβητικών ελκών. Φανερό είναι πως τα επιθέματα που εξετάστηκαν είναι αποτελεσματικότερα από τα κοινά απλά επιθέματα ως προς την επούλωση [8].

Σε άλλη μελέτη του 2016 που περιλάμβανε πέντε τυχαιοποιημένες μελέτες και δέκα μελέτες παρατήρησης, εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα των επιθεμάτων με μέλι σε σχέση με την αποτελεσματικότητα των απλών επιθεμάτων ως προς την επούλωση των διαβητικών ελκών και παρατηρήθηκε ότι τα επιθέματα μελιού είναι καλύτερα ως προς την επούλωσης καθότι έχουν

αντιμικροβιακή δράση και έχουν την ιδιότητα να απορροφούν την υγρασία από την περιοχή και να συμβάλουν δραστικά στην επούλωση [9].

Σε μία ακόμα συστηματική ανασκόπηση του 2016 στην οποία συμπεριλήφθηκαν δεδομένα από δώδεκα τυχαιοποιημένες μελέτες, εξετάστηκε η χρήση επιθεμάτων ακυτταρικής δερματικής μήτρας, οπότε και παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς έχουν ταχύτερη επούλωση στις 6 και στις 12 εβδομάδες από τους ασθενείς στους οποίους γίνεται χρήση απλών επιθεμάτων [10].

Σε συστηματική ανασκόπηση του 2023, μελετήθηκε μέσα από εννέα τυχαιοποιημένες μελέτες και σε 679 ασθενείς, η επουλωτική δράση επιθεμάτων ρητινής dracaena ως προς την επούλωση διαβητικών ελκών όταν συγκρίθηκε με χρήση απλών επιθεμάτων και επιβεβαιώθηκε η ταχύτερη και πιο αποτελεσματική επούλωση με επιθέματα ρητίνης dracaena σε σχέση με απλά επιθέματα [11].

Υπήρχαν και άλλες πολλές έρευνες και συστηματικές ανασκοπήσεις οι οποίες μελετούσαν επιμέρους τα επιθέματα που έχουν αναφερθεί ανωτέρω ως προς την επούλωση διαβητικών ελκών. Μέσα από τη μελέτη της βιβλιογραφίας, δημιουργήθηκε η ανάγκη να μελετηθούν συνολικά οι πρωτογενείς μελέτες που αξιολόγησαν την επούλωση διαβητικών ελκών μέσα στη δεκαετία 2014-2024.

Στη συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 33 πρωτογενείς τυχαιοποιημένες μελέτες που δημοσιεύθηκαν σε επιστημονικά περιοδικά μέσα στη δεκαετία 2014-2024 και αξιολόγησαν τη χρήση επιθεμάτων επούλωσης διαβητικών ελκών. Ως πρωτογενές αποτέλεσμα θα θεωρηθεί η ταχύτητα της επούλωσης σε μέρες ενώ ως δευτερογενές η ταχύτητα της πούλωσης σε εκατοστά. Παράλληλα από τις παρεμβάσεις των μελετών που θα ενταχθούν, θα αξιολογηθεί το είδος επιθέματος ώστε να καθοριστεί τι είδους επίθεμα είναι, πότε χρησιμοποιείται και σε τι είδους έλκος ή σε ποια φάση του έλκους είναι κατάλληλη η εφαρμογή του.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στη βιβλιογραφική ανασκόπηση έγινε η ένταξη των πρωτογενών μελετών με τη μέθοδο PICO [12].

Ο πληθυσμός της μελέτης (Population, P): Διαβητικοί ασθενείς με ενεργό διαβητικό έλκος από διαβητική νεροπάθεια ή από περιφερική αγγειακή νόσο (ΠΑΝ) με ή χωρίς λοίμωξη.

Η παρέμβαση της μελέτης (Interventio, I): Επιθέματα επούλωσης διαβητικών ελκών.

Συγκρινόμενη παρέμβαση (Comparison, C): Η φροντίδα του διαβητικού έλκους με την καθιερωμένη φροντίδα χωρίς χρήση ειδικών επιθεμάτων επούλωσης.

Το Αποτέλεσμα (Outcome, O): Η επούλωση του διαβητικού έλκους. Το πρωτογενές αποτέλεσμα είναι η ταχύτητα της επούλωσης σε μέρες και το δευτερογενές, η επούλωση σε εκατοστά.

ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

Τα κριτήρια επιλογής των πρωτογενών μελετών είναι

- 1) Ασθενείς με ενεργά διαβητικά έλκη για διάστημα μεγαλύτερο των οκτώ εβδομάδων που απαιτούν μία επιπρόσθετη παρέμβαση επούλωσης από αυτή της καθιερωμένης φροντίδας των διαβητικών ελκών.
- 2) Ενήλικες ασθενείς

Τα κριτήρια αποκλεισμού των πρωτογενών μελετών είναι

- 1) Ασθενείς με φλεβικά έλκη ή έλκη πίεσης ή έλκη εγκαυμάτων
- 2) Ασθενείς που δέχονται συνδυαστική θεραπεία επούλωσης όπως κρουστικός υπέρηχος, laser, οξυγονοθεραπεία, αρνητική πίεση
- 3) Αξιολόγηση αποτελεσμάτων θεραπειών σε πληθυσμούς διαφορετικούς των ανθρώπων πχ ζώα

Για τη διεξαγωγή της παρούσας εργασίας, έγινε αναζήτηση πρωτογενών μελετών στις 26 Οκτωβρίου 2024 σε 3 βάσεις δεδομένων και συγκεκριμένα στις Pubmed, Scopus και ProQuest για

πρωτογενή άρθρα που περιέχουν στον τίτλο τους ή στην περίληψή τους των παρακάτω συνδυασμό λέξεων κλειδιών: (((((((("diabetic foot"[Title/Abstract]) OR ("diabetic ulcer"[Title/Abstract])) OR ("neuropathic ulcer"[Title/Abstract])) OR ("ischemic ulcer"[Title/Abstract])) AND (dressing*[Title/Abstract])) AND ("wound heal"[Title/Abstract]))) OR ("wound treat"[Title/Abstract])).

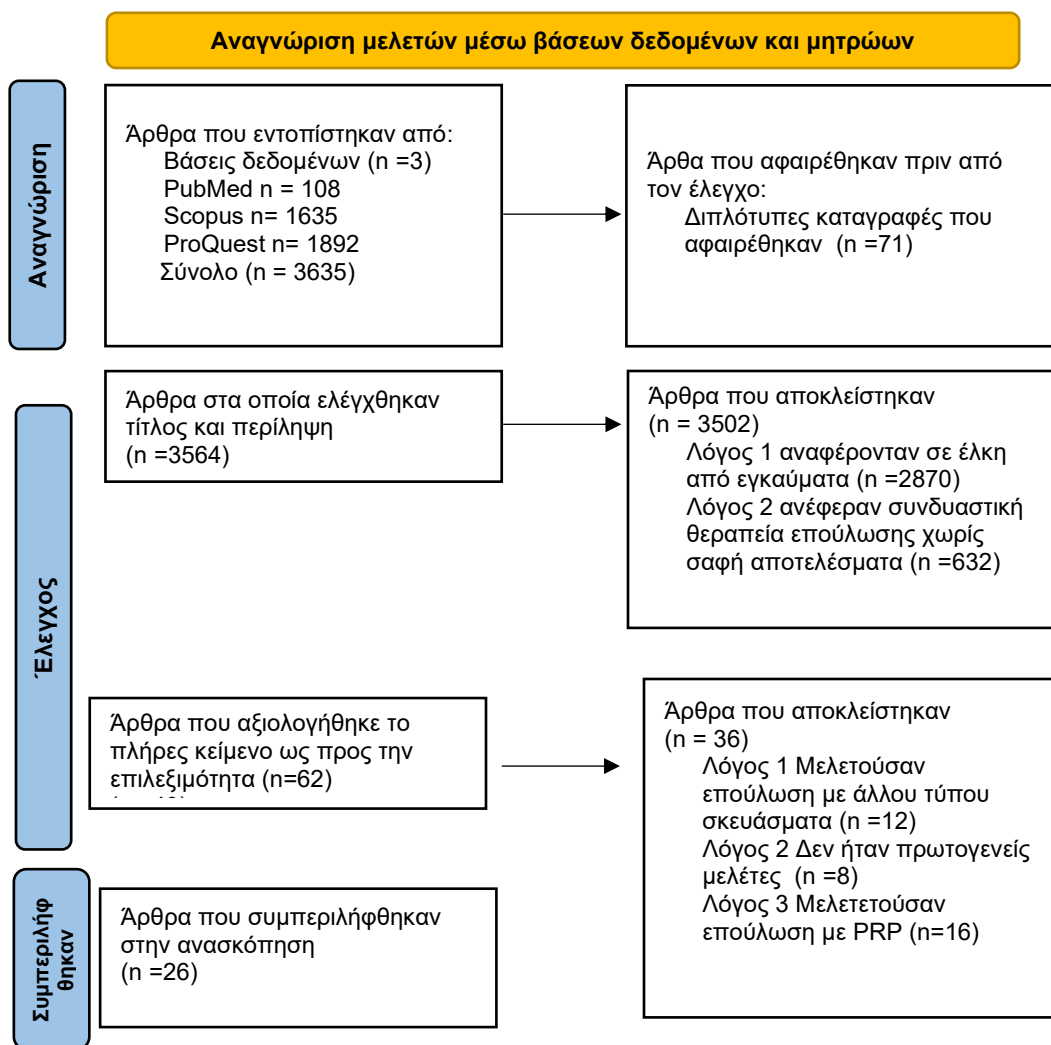
Στον παραπάνω αλγόριθμο της αναζήτησης παρουσιάζονται αναλυτικά οι επιστημονικοί όροι εύρεσης των μελετών και οι συνώνυμες λέξεις τους, οι Boolean operators ή λογικοί τελεστές AND και OR και τα σύμβολα * και “”.

Εφαρμόστηκαν φίλτρα όπως χρονικό διάστημα δημοσίευσης η δεκαετία 2014-2025, η γλώσσα δημοσίευσης των μελετών να είναι τα αγγλικά. Επιπλέον στη βάση δεδομένων Pubmed ορίστηκε και ο τύπος του άρθρου να είναι RCT ή clinical trial ενώ στις άλλες δύο βάσεις δεν υπήρχε η συγκεκριμένη επιλογή.

Τα αποτελέσματα που βρέθηκαν είναι , 108 μελέτες από την βάση δεδομένων Pubmed, 1635 μελέτες από την βάση δεδομένων Scopus και 1892 στη βάση δεδομένων ProQuest. Από αυτά ελέγχθηκε ο τίτλος και η περίληψη και με βάση τα κριτήρια επιλογής επιλέχθηκαν τελικά 38 πρωτογενείς μελέτες από τη βάση δεδομένων Pubmed, 14 από τη βάση δεδομένων Scopus και 10 από τη βάση δεδομένων ProQuest. Στη συνέχεια αξιολογήθηκε το πλήρες κείμενο των μελετών και εξαιρέθηκαν αυτές οι μελέτες που αναφέρονταν σε άλλες θεραπείες επούλωσης διαβητικών ελκών όπως ψυχρό ατμοσφαιρικό πλάσμα, πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια, συστατικά όπως υαλουρονικό οξύ ή άλλα βιολογικά υλικά τα οποία δεν εφαρμόζονταν με τη μορφή επιθέματος κλπ. Στην έρευνα αυτή τελικά συμπεριλήφθηκαν 26 πρωτογενείς μελέτες από τη βάση δεδομένων Pubmed, 4 από τη βάση δεδομένων Scopus και 3 από τη βάση δεδομένων ProQuest συνολικά επομένως, 33 μελέτες.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ PRISMA

Για τις ανάγκες της εργασίας εφαρμόστηκε το διάγραμμα Prisma, προκειμένου να εικονοποιηθεί ο τρόπος με τον οποίο έγινε η ανεύρεση των μελετών που εντάχθηκαν στην έρευνα αλλά και οι λόγοι για τους οποίους αφαιρέθηκαν και αποκλείστηκαν οι υπόλοιπες μελέτες από όσες είχαν αρχικά εντοπιστεί.



ΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΜΕ ΤΗ ΛΙΣΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ CASP.

Για την εκπόνηση της συγκεκριμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης, έγινε καταγραφή των πληροφοριών των μελετών και αξιολογήθηκαν οι μελέτες με τη λίστα ελέγχου CASP [13]. Συγκεκριμένα αξιολογήθηκαν ως προς το αν ο στόχος της μελέτης είναι ξεκάθαρος, αν η μεθοδολογία της μελέτης είναι κατάλληλη για να απαντήσει στο ερευνητικό κενό, αν το δείγμα της ομάδας παρέμβασης είναι επαρκές, αν οι μέθοδοι συλλογής των δεδομένων είναι έγκυρες και αξιόπιστες, αν αναφέρονται οι βασικοί περιορισμοί, αν τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με ξεκάθαρο και σαφή τρόπο, αν τα αποτελέσματα είναι σημαντικά και μπορούν να εφαρμοστούν στον πληθυσμό.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην έρευνα Wang et al. [14] μελετήθηκε ένα επίθεμα πολυγαλακτικού οξέος με τρανσγλουταμινάση χοίρου ως προς την επούλωση του διαβητικού έλκους και συγκρίθηκε με ένα αλγινικό επίθεμα. Οι 52 συνολικά ασθενείς είχαν ενεργό έλκος έως 20 εκ. και χωρίστηκαν σε δύο ισάριθμες ομάδες. Στην ομάδα παρέμβασης επουλώθηκαν πλήρως τα έλκη στο 97% του δείγματος ενώ στην ομάδα ελέγχου στο 63,6 % με $p=0,003$. Φαίνεται ότι το επίθεμα που χρησιμοποιήθηκε στην ομάδα παρέμβασης έχει εξαιρετική επουλωτική δράση και ρύθμισης του μικροπεριβάλλοντος του έλκους. Το επίθεμα που αξιολόγησε η συγκεκριμένη μελέτη έχει την ικανότητα μείωσης της φλεγμονώδους φάσης, της αγγειακής αναγέννησης και της παραγωγής κολλαγόνου καθώς και της απομάκρυνσης των εκρίσεων του τραύματος. Επιπλέον σύμφωνα και με τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού των ασθενών στην μελέτη, το συγκεκριμένο επίθεμα είναι καταλληλότερο για ασθενείς με νευροπαθητικά έλκη και όχι ισχαιμικά [14].

Στη μελέτη Park et al. [17] αξιολογήθηκε ένα επίθεμα κολλαγόνου τύπου 1 από χοίρο, σε ομάδα παρέμβασης 17 ασθενών, ενώ η ομάδα ελέγχου 13 ασθενών έλαβε ένα αφρώδες επίθεμα και σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η ομάδα παρέμβασης παρουσίασε ποσοστό πλήρους ίασης (82.4% έναντι 38.5%, με $p=0.022$), ταχύτερη ίαση με $p<0.05$ και μικρότερο μεσαίο χρόνο για 50% μείωση του μεγέθους (21 ημέρες έναντι 42 ημερών). Το επίθεμα κολλαγόνου από χοίρο απευθύνεται σε ασθενείς με νευροπαθητικά έλκη χωρίς παρουσία λοίμωξης [17].

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη Loera Valencia et al. [18] ερευνήθηκε το επίθεμα αλγινικού ασβεστίου με νανοσωματίδια ψευδαργύρου στην ομάδα ελέγχου 16 ασθενών με διαβητικό έλκος έναντι επιθέματος χωρίς νανοσωματίδια ψευδαργύρου σε ομάδα ελέγχου 10 ατόμων. Επιτεύχθηκε επούλωση 75% στην ομάδα παρέμβασης έναντι επούλωσης 71% στην ομάδα ελέγχου σε διάστημα 10 εβδομάδων με $p=0,011$. Τα επιθέματα με νανοσωματίδια ψευδαργύρου έχουν αντιμικροβιακή δράση και προστατεύουν το έλκος από επιμολύνσεις και έτσι συμβάλλουν στην αναγέννηση του δέρματος και την επούλωση [18].

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη Motawea et al. [19] αξιολογήθηκε η χρήση επιθέματος υδρογέλης εμποτισμένο με φαινυτοΐνη και συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα του σε σχέση με απλές υδρογέλες στην επούλωση των νευροπαθητικών διαβητικών ελκών. Φάνηκε, ότι τα έλκη που αντιμετωπίστηκαν με υδρογέλη PHT-NLC εμφάνισαν μικρότερη επιφάνεια τραύματος σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου ($p < 0.05$). Η συνολική μείωση στο μέγεθος των ελκών ήταν $95.82 \pm 2.22\%$ για την υδρογέλη PHT-NLC σε σύγκριση με $47.10 \pm 4.23\%$ και $-34.91 \pm 28.33\%$ για την υδρογέλη PHT και την κενή υδρογέλη ($p < 0.001$), αντίστοιχα. Η υδρογέλη με φαινυτοΐνη είναι ένα επίθεμα που επιταχύνει την επούλωση του νευροπαθητικού έλκους ενώ η δοκιμή της φαινυτοΐνης σε επίθεμα επούλωσης ανοίγει τον δρόμο για τη δερματολογική χρήση της συγκεκριμένης δραστικής, καθώς η φαινυτοΐνη διεγείρει την παραγωγή ινοβλαστών, απαραίτητοι για τη σύνθεση κολλαγόνου και την αναγέννηση των ιστών [19].

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη Arango Rodriguez et al. [20] με συνολικά 27 ασθενείς που χωρίστηκαν σε τρεις ισάριθμες ομάδες, εξετάστηκε η επουλωτική ικανότητα δύο ειδών επιθέματος με μεσεγχυματικά στρωματικά κύτταρα στις δύο ομάδες παρέμβασης και με κοινό επίθεμα στην ομάδα ελέγχου όπου και μετά από 7 ημέρες θεραπείας, οι ασθενείς στις ομάδες παρέμβασης με διαβητικά έλκη βαθμού 1 επουλώθηκαν κατά 41.13% και 78.27% αντίστοιχα ενώ οι ασθενείς με διαβητικά έλκη βαθμού 2 επουλώθηκαν κατά 30.03% και 22.34% αντίστοιχα. Οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου επουλώθηκαν κατά 10.14% στα έλκη βαθμού 1 και 3.66% στα έλκη βαθμού 2. Τα επιθέματα επούλωσης με μεσεγχυματικά στρωματικά κύτταρα είναι κατάλληλα για άτομα με διαβητικά νευροπαθητικά έλκη κυρίως βαθμού 1 και 2 και έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και λειτουργούν ευεργετικά ως προς την αναγέννηση ιστού [20].

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη των Abdoli et al. [21] αξιολογήθηκε η χρήση επιθέματος με ελαιαόλαδο στην ομάδα παρέμβασης των ασθενών με νευροπαθητικό ενεργό έλκος βαθμού 1 και

2 έναντι της ομάδας ελέγχου που έλαβε μόνο την καθιερωμένη φροντίδα. Το δείγμα ήταν 60 ασθενείς και χωρίστηκαν σε δύο ισάριθμες ομάδες των 30 ασθενών. Το αποτέλεσμα στην ομάδα παρέμβασης ήταν η πλήρης επούλωση στο 76,6% των ασθενών και μερική επούλωση στο 23,3% των ασθενών ενώ στην ομάδα ελέγχου κανείς δεν εμφάνισε πλήρη επούλωση ενώ το 93% είχε μερική επούλωση και το 6,7% δεν εμφάνισε κάποια βελτίωση. Τα επιθέματα με ελαιόλαδο έχουν αντιμικροβιακή και αντιοξειδωτική δράση και χάρη στην περιεκτικότητά τους σε λιπαρά οξέα, προστατεύουν τα κύτταρα προάγοντας την επούλωση και την ίαση του διαβητικού έλκους. Επιπλέον μειώνουν την φλεγμονή και ενισχύουν την αιματική ροή στην περιοχή. Τα επιθέματα με ελαιόλαδο είναι ιδανικά για νευροπαθητικά έλκη βαθμού 1 και 2 [21].

Στην έρευνα των Abdo και Couch [22] μελετήθηκε η χρήση επιθέματος κολλαγόνου ακυτταρικής μήτρας για κυρίως νευροπαθητικά έλκη, βαθιά και ακανόνιστα από τα οποία έχουν προσβληθεί και βαθύτερες δομές όπως τένοντες. Σε 11 ασθενείς με 13 τέτοιου τύπου έλκη, αξιολογήθηκαν ως προς την επούλωση και παρατηρήθηκε ότι το 62% αυτών (8/13) επουλώθηκαν κατά 50%. Το 54% (7/13) επουλώθηκαν πλήρως σε 12 εβδομάδες ενώ το υπόλοιπο 46% (6/13) χρειάστηκε μεταξύ 12–22,3 εβδομάδων για να επουλωθεί [22].

Στη μελέτη Armstrong et al. [23] αξιολογήθηκε η χρήση επιθέματος τεχνητού δέρματος ακκυταρικής μήτρας δύο στρωμάτων σε ασθενείς με νευροπαθητικά έλκη. Η ομάδα παρέμβασης αποτελούνταν από 54 άτομα που έλαβαν τη θεραπεία του συγκεκριμένου επιθέματος ενώ 51 άτομα στην ομάδα ελέγχου έλαβαν μόνο την καθιερωμένη φροντίδα. Τα έλκη στην ομάδα παρέμβασης επουλώθηκαν με μέσο όρο 42 ημερών έναντι 62 ημερών για τα έλκη στην ομάδα ελέγχου. Το συγκεκριμένο, έχει υποστεί επεξεργασία για την αφαίρεση κυττάρων, λιπιδίων, αντιγόνων και την αδρανοποίηση πιθανών ιών, έχει τρισδιάστατη δομή και μιμείται την ανθρώπινη επιδερμίδα ενώ προάγει την επούλωση χάρη στους αυξητικούς παράγοντες που περιέχει [23].

Στη μελέτη Bajuri και Nordin [24] εξετάστηκε η χρήση επιθέματος ενεργού άνθρακα σε 20 ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης έναντι 20 ασθενών στην ομάδα ελέγχου που έλαβαν επίθεμα με βάση το ασήμι. Το μέσο ποσοστό μείωσης του τραύματος στις 8 εβδομάδες για τους ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης ήταν $85,40 \pm 16,00\%$ σε σύγκριση με $65,08 \pm 16,36\%$ στην ομάδα ελέγχου. Πλήρης επούλωση παρατηρήθηκε σε 6/20 ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με 2/20 στην ομάδα ελέγχου. Το επίθεμα ενεργού άνθρακα είναι κατάλληλο για την μείωση του

εξιδρώματος του έλκους και για την βελτίστη της εικόνας του μέσα σε μία εβδομάδα καθότι έχει αντιμικροβιακή δράση και προάγει την επούλωση [24].

Στη μέλετη κοόρτης Cazzell et al. [25] αξιολογήθηκε η χρήση επιθέματος επούλωσης αφυδατωμένης αμνιακής μεμβράνης έναντι της καθιερωμένης θεραπείας. Στην ομάδα παρέμβασης εντάχθηκαν 109 ασθενείς και αντίστοιχα ίδιος αριθμός ασθενών στην ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα παρέμβασης η επούλωση ήταν στατιστικά ταχύτερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου καθότι σημείωσε επούλωση την 4η εβδομάδα (12% έναντι 8%), την 6η εβδομάδα (22% έναντι 11%), την 8η εβδομάδα (31% έναντι 21%), την 10η εβδομάδα (42% έναντι 27%) και την 12η εβδομάδα (50% έναντι 35%), αντίστοιχα με $p=0.04$. Το συγκεκριμένο επίθεμα είναι κατάλληλο για επούλωση σε βαθύτερα έλκη κυρίως νευροπαθητικά που επεκτείνονταν στο δέρμα, υποδόριο ιστό, τένοντα μέχρι τα οστά [25].

Στη μελέτη Chansanti και Mongkornwong [26] αξιολογήθηκε η χρήση βιοκυτταρικού επιθέματος νανοαργύρου έναντι τοπικού σκευάσματος με σουλφαδιαζίνη σε ασθενείς με διαβητικά έλκη. Φάνηκε στην ομάδα παρέμβασης 91.4% επούλωση έναντι 83.9% στην ομάδα ελέγχου. Το συγκεκριμένο επίθεμα ενδείκνυται για βαθιά διαβητικά έλκη με κοιλότητες και ακανόνιστη επιφάνεια που εκκρίνουν λίγο ή μέτριο εξίδρωμα ενώ εξασφαλίζει αντιμικροβιακή δράση στο έλκος και προάγει έτσι την επούλωση [26].

Στην κλινική μελέτη Djavid et al. [27] αξιολογήθηκε η χρήση επιθέματος μήτρας κολλαγόνου και χιτοζάνης στην ομάδα ελέγχου έναντι απλού επιθέματος στην ομάδα ελέγχου και φάνηκε μείωση στο μέγεθος του έλκους κατά 54,5% στην ομάδα παρέμβασης έναντι 38.8% στην ομάδα ελέγχου ενώ το ποσοστό πλήρους επούλωσης στις 20 εβδομάδες ήταν 60% σε σχέση με το 35,5 % στην ομάδα ελέγχου. Το συγκεκριμένο επίθεμα προάγει ταχύτερη επούλωση, λειτουργεί ως αντιμικροβιακός φραγμός, προστατεύει από μηχανικές πιέσεις, επιτρέπει την ανταλλαγή αερίων, είναι εύκολο στην εφαρμογή και έχει αντιαλλεργική δράση. Είναι ιδανικό για βαθύτερα και δύσκολα στην επούλωση νευροπαθητικά έλκη [27].

Στη μελέτη των Armstrong et al. [28] που διεξήχθη σε πολλαπλά ερευνητικά κέντρα, αξιολογήθηκε ένα επίθεμα από απορροφητικές ίνες γυαλιού σε 20 ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης έναντι ομάδας ισάριθμων ασθενών που έλαβαν απλή καθιερωμένη φροντίδα στην ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα στις 12 εβδομάδες ήταν 70% επούλωση στην ομάδα παρέμβασης και 25% επούλωση στην ομάδα ελέγχου με $p=0,027$. Το συγκεκριμένο επίθεμα είναι

κατάλληλο για χρόνια νευροπαθητικά έλκη και έχει αντιμικροβιακή δράση και προάγει ταχύτερη επούλωση [28].

Στη μελέτη των Armstrong et al. [29] αξιολογήθηκε η χρήση επιθέματος κρυοσυντηρημένου μοσχεύματος αλογενούς δέρματος, επομένως ανθρώπινου δέρματος από δότες που έχουν αξιολογηθεί ως ικανοί να τα προσφέρουν σε 50 ασθενείς της ομάδας παρέμβασης έναντι 50 ασθενών που έλαβαν την καθιερωμένη φροντίδα για το διαβητικό έλκος. Τα αποτελέσματα ήταν 76% επούλωση 38/50 στις 12 εβδομάδες στα έλκη της ομάδας παρέμβασης και 36% επούλωση στις 12 εβδομάδες 18/50 στα έλκη της ομάδας ελέγχου με $p=0,00056$. Το επίθεμα αυτό χαρακτηρίζεται ως βιολογικό επίθεμα επούλωσης νευροπαθητικών ελκών και εφαρμόζεται σε έλκη με επαρκή αιμάτωση χωρίς παρουσία λοίμωξης [29].

Στη μελέτη Armstrong et al. [30] δοκιμάστηκε και αξιολογήθηκε η χρήση βιολογικού δέρματος δύο επιφανειών προερχόμενο από χοίρο, σε 19 ασθενείς της ομάδας παρέμβασης έναντι 20 ασθενών στην ομάδα ελέγχου που έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία για την αντιμετώπιση των διαβητικών ελκών. Επετεύχθη 94% επούλωση στην ομάδα παρέμβασης έναντι 30% στην ομάδα ελέγχου με $p=0,00008$ και πλήρης επούλωση σε 37 ημέρες στην ομάδα παρέμβασης έναντι 67 ημερών στην ομάδα ελέγχου με $p=0,002$. Πρόκειται για ένα βιολογικό ξενογενές επίθεμα από χοίρο που είναι κατάλληλο για επούλωση νευροπαθητικών διαβητικών ελκών μέχρι 25 εκ. στα οποία δεν υπάρχει λοίμωξη [30].

Στην έρευνα Kesavan et al. [31] αξιολογήθηκε η χρήση μήτρας δέρματος ως επίθεμα για την επούλωση του διαβητικού έλκους το οποίο παρήγαγε ένας εκτυπωτής που τροφοδοτήθηκε με αυτόλογο λίπος του ασθενούς. Το προηγμένο αυτό προϊόν χρησιμοποιήθηκε σε 17 ασθενείς με ενεργά έλκη έναντι 16 ασθενών που έλαβαν την καθιερωμένη φροντίδα του διαβητικού έλκους. Οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης είχαν επούλωση σε λιγότερο από 4 εβδομάδες ενώ στην ομάδα παρέμβασης μόνο οι μισοί είχαν πλήρη επούλωση σε διάστημα 12 εβδομάδων. Πρόκειται για ένα καινοτόμο επίθεμα επούλωσης διαβητικού έλκους με δυνατότητα χρήσης σε χρόνια νευροπαθητικά κυρίως έλκη με δυσκολία επούλωσης τα οποία δεν εμφανίζουν στοιχεία λοίμωξης [31].

Στη μελέτη Lee et al. [32] αξιολογήθηκε η χρήση μήτρας δέρματος προερχόμενη από δέρμα ψαριού σε διαβητικά έλκη 28 ασθενών έναντι 22 ασθενών που τοποθετήθηκαν στην ομάδα ελέγχου και έλαβαν καθιερωμένη φροντίδα. Σε διάστημα 12 εβδομάδων, το 82% των ασθενών της ομάδας παρέμβασης είδε πλήρη επούλωση σε αντίθεση με μόλις το 45% στην ομάδα ελέγχου.

Το συγκεκριμένο επίθεμα είναι ένα καινοτόμο προϊόν ιδανικό για ισχαιμικά διαβητικά έλκη ακόμη και σε ασθενείς με σοβαρή ισχαιμία. Το επίθεμα αυτό λόγω της προέλευσης του από μπακαλιάρo ατλαντικού, είναι πλούσιο σε $\omega 3$ και φυσικά λιπίδια με ικανότητα γρήγορης παραγωγής επιθηλιακών κυττάρων και με αντιφλεγμονώδη δράση ώστε να προάγει την επούλωση σε έλκη με βάθος και χρόνια στασιμότητα [32].

Στη μελέτη των Lobmann et al. [33] αξιολογήθηκε το επίθεμα επούλωσης διαβητικού έλκους με σουκρόζη οκτασουλφάτη σε 128 ασθενείς που τοποθετήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης έναντι 114 ασθενών που τοποθετήθηκαν στην ομάδα ελέγχου και έλαβαν την καθιερωμένη φροντίδα. Σε διάστημα 20 εβδομάδων είδε πλήρη επούλωση το 48% των ασθενών 60/128 στην ομάδα παρέμβασης και το 30% στην ομάδα ελέγχου 34/114. Φαίνεται ότι το επίθεμα με σουκρόζη οκτασουλφάτη μειώνει την φλεγμονή και προάγει την επούλωση ταχύτερα από την καθιερωμένη φροντίδα σε ένα νευροπαθητικό έλκος και σε ένα άκρο με επαρκή αιμάτωση [33].

Στη μελέτη Lullove et al. [34] μελετήθηκε το βιολογικό επίθεμα εμβρύου βοοειδών σε χρόνια διαβητικά έλκη και σε υπέρβαρους ασθενείς. Στη μελέτη αυτή δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου και η παρέμβαση δεν συγκρίθηκε με κάποιου άλλου είδους θεραπεία. Το αποτέλεσμα από την παρέμβαση ήταν ο μέσος χρόνος πλήρους επούλωσης 7,85 εβδομάδες, ενώ στα έλκη που συμπεριλήφθηκαν μέχρι την 4^η εβδομάδα είχαν επουλωθεί κατά 40 και κατά 83% την 9^η εβδομάδα. Το συγκεκριμένο επίθεμα θεωρείται κατάλληλο για νευροπαθητικά έλκη που παραμένουν ενεργά για διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων και για μέλη που έχουν ικανοποιητική αιμάτωση χωρίς παρουσία λοίμωξης [34].

Στη μελέτη Kardoust et al. [35] αξιολογήθηκε η χρήση επιθέματος με εκχύλισμα από ακτινίδιο στην αντιμετώπιση και την επούλωση διαβητικών ελκών και δοκιμάστηκε στην ομάδα παρέμβασης 30 ατόμων έναντι 30 ασθενών που εντάχθηκαν στην ομάδα ελέγχου και έλαβαν «πλασίμπο». Τα αποτελέσματα ήταν, πλήρης επούλωση στο 70% στην ομάδα παρέμβασης έναντι 30% στην ομάδα ελέγχου στις 4 εβδομάδες και συνολική μείωση του τραύματος στο 85% στην ομάδα παρέμβασης έναντι 50% στην ομάδα ελέγχου. Το επίθεμα με εκχύλισμα ακτινιδίου είναι ιδανικό για την επούλωση νευροπαθητικών ελκών και έχει αντιμικροβιακές ιδιότητες προσφέροντας βελτίωση στη μικροκυκλοφορία και τη ροή του αίματος γύρω από τα έλκη [35].

Στη μελέτη Lullove et al. [36] αξιολογήθηκε η χρήση επιθέματος από δέρμα ψαριού σε 24 ασθενείς με χρόνια διαβητικά έλκη έναντι 25 ασθενών στην ομάδα ελέγχου που έλαβαν μόνο την καθιερωμένη θεραπεία. Τα αποτελέσματα στις 6 εβδομάδες ήταν 16 από τα 25 έλκη ή το 67%

επουλώθηκαν πλήρως έναντι 8 από τα 25 έλκη ή στο 32% στην ομάδα ελέγχου. Στις 12 εβδομάδες, η μείωση της επιφάνειας έλκους ήταν 72,8% στην ομάδα παρέμβασης έναντι 41,2 % στην ομάδα ελέγχου. Το επίθεμα από δέρμα ψαριού είναι βιολογικής προέλευσης, πλούσιο σε ωμέγα 3 και πολυακόρεστα με εξαιρετική επουλωτική δράση καθώς μιμείται κατά πολύ τη δομή του ανθρώπινου δέρματος. Θεωρείται αποτελεσματικό στην επούλωση των νευροπαθθτικών και ισχαιμικών διαβητικών ελκών [36].

Στη μελέτη Mohazeri-Tehrani et al. [37] αξιολογήθηκε η χρήση βιολογικού επιθέματος από αμνιακή μεμβράνη στην επούλωση διαβητικών ελκών έναντι της καθιερωμένης φροντίδας με ένα απλό επίθεμα επούλωσης σε αντίστοιχη ομάδα ελέγχου. Πλήρη επούλωση στην ομάδα παρέμβασης είχε το 40,7% ενώ στην ομάδα ελέγχου το 16,7% με $p = 0,04$ ενώ το 77,77% της ομάδας παρέμβασης, ο κοκκιώδης ιστός επεκτάθηκε κατά την τρίτη επίσκεψη. Οι ρυθμοί ακρωτηριασμού και νοσηλείας ήταν υψηλότεροι στην ομάδα ελέγχου σε σύγκριση με την ομάδα παρέμβασης. Ωστόσο, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (σχετικός κίνδυνος [RR]: 1,11, 95% CI 0,91-1,34, $p = 0,258$; RR: 1,27, 95% CI 0,97-1,66, $P = 0,076$, αντίστοιχα). Το βιολογικό επίθεμα από ανθρώπινη αμνιακή μεμβράνη αποτελείται από επιθηλιακά κύτταρα και κολλαγόνο και προάγει την επούλωση των διαβητικών ελκών [37].

Στη μελέτη Shetty et al. [38] ερευνήθηκε η χρήση πολύ λεπτού βιολογικού δέρματος το οποίο προέρχεται από τον ίδιο τον ασθενή έναντι της επούλωσης σε ομάδα παρέμβασης 26 ατόμων, έναντι θεραπείας επούλωσης μόνο με την καθιερωμένη φροντίδα στην ομάδα ελέγχου ίσης συμμετοχής. Από τη μελέτη αυτή και σε διάστημα 12 εβδομάδων, το 84,61% των ελκών της ομάδας παρέμβασης είχε πλήρη επούλωση έναντι μόλις του 53, 84% των ελκών των ασθενών της ομάδας ελέγχου. Το συγκεκριμένο επίθεμα είναι κατάλληλο για χρόνια διαβητικά έλκη και παρέχει ένα πραγματικό στρώμα κυττάρων προάγοντας την επιθηλιοποίηση, την αγγειογένεση και την προστασία από επιμολύνσεις [38].

Στη μελέτη Campitiello et al. [39] αξιολογήθηκε η χρήση ακυτταρικού ρευστού επιθέματος σε 30 διαβητικά έλκη έναντι 30 αντίστοιχων ασθενών στην ομάδα ελέγχου που έλαβαν ένα απλό επίθεμα. Τα αποτελέσματα σε έξι εβδομάδες ήταν 86,95% ρυθμός επούλωσης στην ομάδα παρέμβασης έναντι 52,17% στην ομάδα ελέγχου. Το συγκεκριμένο επίθεμα εκτός του ότι προάγει την επιθηλιοποίηση και την αγγειογένεση έχει την ικανότητα να γεμίζει έλκη με κοιλότητες και έτσι να επουλώνει έλκη με τραχιά επιφάνεια [39].

Στη μελέτη Simman et al. [40] ερευνήθηκε η χρήση σύνθετου επιθέματος επούλωσης διαβητικού έλκους με πεπτίδια, ωμέγα λιπαρά οξέα και αναβολικούς μεταβολίτες σε 19 ασθενείς και τα αποτελέσματα σε 4 εβδομάδες ήταν 62% μείωση των επιφανιών των ελκών και σε 12 εβδομάδες 94% μείωση των επιφανειών των ελκών. Το συγκεκριμένο επίθεμα είναι βιολογικής προέλευσης και προάγει την ταχύτερη αναγέννηση ιστού, μειώνοντας τη φλεγμονή και βελτιώνοντας τη γενικότερη επούλωση [40].

Στη μελέτη Slivnik et al. [41] αξιολογήθηκε το επίθεμα γέλης χιτοζάνης στην επούλωση διαβητικών ελκών 21 ασθενών στην ομάδα παρέμβασης και άλλων τόσων ασθενών στην ομάδα «πλασίμπο» οι οποίοι έλαβαν την καθιερωμένη φροντίδα χωρίς τη χρήση του επιθέματος γέλης χιτοζάνης. Τα αποτελέσματα ήταν 6.7% πλήρης επούλωση την 10η εβδομάδα στην ομάδα παρέμβασης έναντι 4.2% στην ομάδα πλασίμπο με $p=0,297$ και 92% μέση σχετική μείωση των επιφανειών των ελκών στην ομάδα παρέμβασης έναντι 37% στην ομάδα πλασίμπο με $p=0,008$. Το συγκεκριμένο επίθεμα θεωρείται τεχνητό και όχι βιολογικό παρότι το συστατικό του, η χιτίνη προέρχεται από κάποια θαλάσσια είδη. Εντούτις, η γέλη χιτοζάνης είναι τεχνητή χημική και όχι φυσικής προέλευσης. Το επίθεμα αυτό προάγει την επούλωση χρόνιων ελκών, μειώνει τη φλεγμονή και είναι κατάλληλο για διαβητικούς ασθενείς με νευροπαθητικά χρόνια έλκη που δείχνουν μία δυσκολία στην επούλωση [41].

Στη μελέτη Kirsner et al. [42] αξιολογήθηκε ένα εμβιομηχανικό επίθεμα επούλωσης διαβητικών ελκών με ένα βιολογικό επίθεμα αμνιακής μεμβράνης σε 226 διαβητικά έλκη και σε 99 κέντρα θεραπείας. Τα αποτελέσματα ήταν ότι με το εμβιομηχανικό επίθεμα ο μέσος χρόνος επούλωσης ήταν 13,3 εβδομάδες ενώ με το επίθεμα αμνιακής μεμβράνης ο μέσος χρόνος επούλωσης ήταν 26 εβδομάδες. Στις 12 εβδομάδες, το ποσοστό επούλωσης με το εμβιομηχανικό επίθεμα ήταν 48% και στις 24 εβδομάδες 72%, ενώ με το βιολογικό επίθεμα αμνιακής μεμβράνης το ποσοστό επούλωσης στις 12 εβδομάδες ήταν μόλις 28% και στις 24 εβδομάδες 47%. Ένα επίθεμα εμβιομηχανικού δέρματος προσφέρει αναγέννηση των κυττάρων, σύνθεση κολλαγόνου και επομένως προάγει την επούλωση. Είναι κατάλληλο κυρίως για νευροπαθητικά διαβητικά έλκη με επαρκή αιμάτωση [42].

Στη μελέτη Serena et al. [43] αξιολογήθηκε η χρήση αμνιακής μεμβράνης που είχε κρυοσυντηρηθεί στην επούλωση διαβητικών ελκών, έναντι της καθιερωμένης φροντίδας. Φαίνεται από τα αποτελέσματα ότι στις 12 εβδομάδες επουλώθηκε το 60% των ελκών στην ομάδα παρέμβασης έναντι του 38% στην ομάδα ελέγχου και στις 16 εβδομάδες το 63% έναντι του 38%.

Το συγκεκριμένο επίθεμα είναι βιολογικό και εφαρμόζεται σε νευροπαθητικά έλκη καθώς απαιτεί καλή αιμάτωση του άκρου καθώς επίσης και έλκος χωρίς παρουσία λοίμωξης [43].

Στη μελέτη Bosque et al. [44], αξιολογήθηκε στην ομάδα παρέμβασης (n=1150) η χρήση βιολογικού επιθέματος από πρόλοβο προβάτου έναντι συνθετικού επιθέματος κολλαγόνου-κυτταρίνης στην ομάδα ελέγχου (n=1072). Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε πολλαπλά κέντρα και τα αποτελέσματα ήταν ταχύτερη επούλωση (14.6 ± 0.5 εβδομάδες) στην ομάδα παρέμβασης έναντι της ομάδας ελέγχου (16.4 ± 0.7) με $p=0,0015$. Επιπλέον φάνηκε ότι είναι 21% πιο πιθανό να επουλωθεί ένα έλκος με το επίθεμα προλόβου προβάτου από ότι με ένα επίθεμα κολλαγόνου-κυτταρίνης. Το επίθεμα προλόβου προβάτου είναι ένα βιολογικό επίθεμα που προάγει την επούλωση προσφέροντας μία μήτρα με αυξητικούς παράγοντες πάνω στην οποία θα αναγεννηθούν νέα κύτταρα. Εφαρμόζεται κυρίως σε νευροπαθητικά έλκη τα οποία δεν παρουσιάζουν λοίμωξη [44].

Στη μελέτη Gould et al. [45] αξιολογήθηκε η χρήση ενός επεξεργασμένου επιθέματος μικροαγγειακού ιστού το οποίο περιλαμβάνει δομικά στοιχεία όπως μικρά αιμοφόρα αγγεία προερχόμενα από τον υποδόριο ιστό των μηρών της κοιλιάς και των γλουτών από ανθρώπινους δότες μετά θάνατον. Το επίθεμα αυτό εφαρμόστηκε στην ομάδα παρέμβασης της συγκεκριμένης μελέτης 50 διαβητικών ελκών έναντι άλλων 50 στην ομάδα ελέγχου που έλαβαν ένα αλγινικό επίθεμα κολλαγόνου. Τα αποτελέσματα ήταν στις 12 εβδομάδες 74% πλήρης επούλωση στην ομάδα παρέμβασης έναντι 38% στην ομάδα ελέγχου με $p=0,0003$, μεγαλύτερη ποσοστιαία επούλωση των περιοχών 76% στην ομάδα παρέμβασης έναντι 24% στην ομάδα ελέγχου με $p=0,009$ και βελτίωση της νευροπάθειας τοπικά 118% στην ομάδα παρέμβασης έναντι 11% στην ομάδα ελέγχου με $p=0,028$. Το επίθεμα αυτό είναι κατάλληλο κυρίως για νευροπαθητικά έλκη με καλή αιμάτωση και απουσία λοίμωξης [45].

Στη μελέτη Armstrong et al. [46] αξιολογήθηκε το βιοενεργό αλλογενές δερματικό μόσχευμα σε 50 ασθενείς με χρόνια διαβητικά έλκη στην ομάδα παρέμβασης έναντι 50 αντίστοιχων ασθενών στην ομάδα ελέγχου που έλαβαν την καθιερωμένη φορντίδα. Τα αποτελέσματα στις 12 εβδομάδες ήταν πλήρης επούλωση στο 76% (38/50) στην ομάδα παρέμβασης έναντι 38% (18/50) στην ομάδα ελέγχου με $p=0,00056$. Το επίθεμα αυτό είναι κατάλληλο για νευροπαθητικά έλκη και άκρα με καλή αιμάτωση τα οποία δεν εμφανίζουν στοιχεία λοίμωξης [46].

Στην έρευνα Hosseinpoor et al. [47] μελετήθηκε η χρήση αντιμικροβικού επιθέματος πολυουρεθάνης με σωματίδια αργύρου σε διαβητικά έλκη σε 24 νοσηλευόμενους ασθενείς της

ομάδας παρέμβασης έναντι 24 αντίστοιχων ασθενών που έλαβαν απλό επίθεμα στην ομάδα ελέγχου. Από το αποτέλεσμα φάνηκε στατιστικά σημαντικότερος έλεγχος της λοίμωξης στην ομάδα παρέμβασης με $p>0,05$. Τα επιθέματα αργύρου μειώνουν το μικροβιακό φορτίο σε τραύματα που έχουν αποικιστεί ή διατρέχουν κίνδυνο λοίμωξης και προάγουν την επούλωση διατηρώντας ένα υγρό περιβάλλον, αποτρέποντας τη δημιουργία βιοφίλμ. Έτσι θεωρούνται κατάλληλα για τη χρήση σε άτομα υψηλού κινδύνου και ευάλωτα σε λοιμώξεις [47].

Στη μελέτη Tettelbach et al. [48] αξιολογήθηκε η χρήση βιολογικού επιθέματος από ανθρώπινο αφυδατωμένο ομφάλιο λώρο στην ομάδα παρέμβασης έναντι αλγινικού επιθέματος στην ομάδα ελέγχου για την επούλωση των διαβητικών ελκών που διεξήχθη σε πολλαπλά κέντρα. Το αποτέλεσμα ήταν, το 70% των ελκών στην ομάδα παρέμβασης επουλώθηκαν πλήρως εντός 12 εβδομάδων, σε σύγκριση με το 48% στην ομάδα ελέγχου με ($p=0.0089$). Το συγκεκριμένο επίθεμα είναι κατάλληλο κυρίως για νευροπαθητικά έλκη και προάγουν την επούλωση καθώς περιέχουν αυξητικούς παράγοντες, πρωτεΐνες και αντιφλεγμονώδη συστατικά [48].

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από αυτές τις 33 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση, οι 15 αφορούν βιολογικά επιθέματα, οι 5 αφορούν επίθεμα τεχνητού υλικού, 1 έκανε σύγκριση βιολογικού επιθέματος με τεχνητό υλικό, 3 αφορούν επίθεμα κολλαγόνου, 7 αφορούν αντιμικροβιακό επίθεμα, 1 επίθεμα υδρογέλης και 1 επίθεμα αφρώδους υλικού.

Ειδικότερα για τα βιολογικά επιθέματα, θα λέγαμε ότι περιλαμβάνουν υλικά που βασίζονται σε φυσικά ή ζωντανά βιολογικά συστατικά, τα οποία προάγουν την αναγέννηση των ιστών και την επούλωση. Στη μελέτη Wang et al. [14] το επίθεμα στην ομάδα παρέμβασης περιέχει φιμπρίνη, ένα πρωτεϊνικό συστατικό προερχόμενο από το αίμα των χοίρων και έδειξε εξαιρετική φλεγμονώδη αντίδραση, ρύθμιση του μικροπεριβάλλοντος του έλκους και επουλωτική δράση στο 97% του δείγματος της ομάδας παρέμβασης. Πρόκειται για ένα επίθεμα που προωθεί την ανάπτυξη κυττάρων όπως ινοβλάστες και την αγγειογένεση με αποτέλεσμα την καλύτερη αιμάτωση της περιοχής [14]. Στη μελέτη Armstrong et al. [30] δοκιμάστηκε και αξιολογήθηκε η χρήση βιολογικού δέρματος δύο επιφανειών προερχόμενο από χοίρο και παρατηρήθηκε επούλωση 94% στην ομάδα παρέμβασης έναντι 30% στην ομάδα ελέγχου. Παρατηρείται βιοσυμβατότητα στα στοιχεία προερχόμενα από χοίρο που τα καθιστά κατάλληλα για χρήση από άνθρωπο [30]. Στη μελέτη Bosque et al. [44], έγινε χρήση επιθέματος επό πρόλοβο προβάτου και φάνηκε ότι

είναι 21% πιο πιθανό να επέλθει επούλωση με ένα τέτοιο επίθεμα από ότι με ένα κολλαγονούχο επίθεμα [44]. Στην έρευνα Lullove et al. [34] έγινε χρήση βιολογικού δέρματος από έμβρυα βοοειδών και φάνηκε ότι στις 9 εβδομάδες επήλθε επούλωση 83%. Σε δύο ακόμα έρευνες χρησιμοποιήθηκαν βιολογικά επιθέματα από δέρμα ψαριού έναντι της καιθιερωμένης φροντίδας [32], [36]. Στην πρώτη εξ αυτών, σε διάστημα 12 εβδομάδων επουλώθηκε πλήρως το 82% των ελκών της ομάδας παρέμβασης έναντι μόλις του 45% στην ομάδα ελέγχου και στη δεύτερη στον αντίστοιχο χρόνο, η μείωση της επιφάνειας έλκους ήταν 72,8% στην ομάδα παρέμβασης έναντι 41,2 % στην ομάδα ελέγχου. Το επίθεμα από δέρμα ψαριού είναι κατάλληλο όχι μόνο για νευροπαθητικά έλκη αλλά και για ισχαιμικά και παρουσιάζει μεγάλη ιστοσυμβατότητα με το ανθρώπινο δέρμα και φαίνεται όχι έχει πολύ καλή επουλωτική δράση χάρη στα $\omega 3$ που διαθέτει και χάρη στην ελαστικότητά του, καθιστώντας το εύκολο στη χρήση και ικανό να προσαρμόζεται σε μικρά ή μεγαλύτερα διαβητικά έλκη [32], [36]. Στη μελέτη Arango Rodriguez et al. [20] έγινε δοκιμή βιολογικού επιθέματος με παράγωγα μεσεγχυματικών κυττάρων. Πρόκειται για μία εξειδικευμένη υποκατηγορία, καθώς ενσωματώνονται ζωντανά βλαστικά κύτταρα σε ένα βιολογικό υπόστρωμα. Περιλαμβάνουν βιοδραστικές ουσίες που εκκρίνονται από τα κύτταρα, όπως πρωτεΐνες και αυξητικοί παράγοντες που προάγουν την επούλωση. Και στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε εξαιρετικά ταχύτερη επούλωση στις ομάδες παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και συγκεκριμένα κατά 41.13% στα έλκη βαθμού 2 και 78.27% στα έλκη βαθμού 1 στην ομάδα παρέμβασης και κατά 10.14% στα έλκη βαθμού 1 και 3.66% στα έλκη βαθμού 2. Σε μία άλλη μελέτη που ενσωματώθηκε στη συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση, την Cazzell et al. [25] έγινε χρήση επιθέματος αφυδατωμένης αμνιακής μεμβράνης και εκεί παρατηρήθηκε 50% επούλωση στη 12^η εβδομάδα έναντι 35% στην ομάδα ελέγχου με την καθιερωμένη φροντίδα. Η μελέτη Mohazeri-Tehrani et al. [37], είναι μία ακόμη μελέτη στην οποία αξιολογήθηκε επίθεμα από αμνιακή μεμβράνη και σε αυτή τη μελέτη, πλήρη επούλωση στην ομάδα παρέμβασης είχε το 40,7% ενώ στην ομάδα ελέγχου μόλις το 16,7% [37] καθώς και στη μελέτη Serena et al. [43] όπου στις 12 εβδομάδες είχαν επουλωθεί το 60% των ελκών στην ομάδα παρέμβασης έναντι του 38% στην ομάδα ελέγχου [43]. Η αμνιακή μεμβράνη, το εσωτερικό στρώμα του πλακούντα, περιέχει πλούσιους αυξητικούς παράγοντες, πρωτεΐνες και κυτοκίνες που υποστηρίζουν τη φυσική επούλωση του δέρματος. Πρόκειται για ένα υλικό με βιοσυμβατότητα που ενσωματώνεται εύκολα στο ανθρώπινο δέρμα, περιέχει φυσικά αντιμικροβιακά στοιχεία που περιορίζουν τον κίνδυνο μόλυνσης και προάγουν την αγγειογένεση και την αιμάτωση του τραύματος [25]. Στη μελέτη των

Armstrong et al. [29] κατά την οποία αξιολογήθηκε η χρήση επιθέματος κρυοσυντηρημένου μοσχεύματος αλλογενούς δέρματος, στις 12 εβδομάδες παρατηρήθηκε επούλωση 76% στην ομάδα παρέμβασης έναντι 36% στην ομάδα ελέγχου αλλά και στη μελέτη Armstrong et al. [46] αξιολογήθηκε το βιοενεργό αλλογενές δερματικό μόσχευμα και παρατηρήθηκε στις 12 εβδομάδες πλήρης επούλωση στο 76% (38/50) στην ομάδα παρέμβασης έναντι 38% (18/50) στην ομάδα ελέγχου. Στη μελέτη Shetty et al. [38] έγινε επίσης χρήση αλλογενούς δέρματος και παρατηρήθηκε 86,95% επούλωση στην ομάδα παρέμβασης έναντι 52,17% στην ομάδα ελέγχου [38]. Αντίστοιχα και στη μελέτη Tettelbach et al. [48] αξιολογήθηκε η χρήση βιολογικού επιθέματος από ανθρώπινο αφυδατωμένο ομφάλιο λώρο και εκεί παρατηρήθηκε στις 12 εβδομάδες πλήρης επούλωση στο 80% της ομάδας παρέμβασης έναντι του 38% στην ομάδα ελέγχου. Στην έρευνα Kesavan et al. [31] αξιολογήθηκε η χρήση μήτρας δέρματος που παρήγαγε ένας εκτυπωτής ο οποίος είχε τροφοδοτηθεί με αυτόλογο λίπος του ασθενούς και το αποτέλεσμα ήταν πλήρης επούλωση στις 4 εβδομάδες έναντι της ομάδας παρέμβασης που είχε πλήρη επούλωση στις 12 εβδομάδες [31]. Τα επιθέματα με αυτόλογα υλικά είναι αρκετά ασφαλή καθότι προέρχονται από τον ίδιο τον δότη και έχουν αυξημένη βιοσυμβατότητα και χαμηλό ρίσκο απόρριψης. Η κατάσταση των ιστών του ασθενούς μπορεί να σταθεί εμπόδιο στην χρήση των αυτόλογων υλικών εντούτις δείχνουν ότι παρέχουν σημαντικά επουλωτικά αποτελέσματα στα διαβητικά έλκη [49]. Από τις παραπάνω έρευνες βιολογικών επιθεμάτων, φαίνεται ότι παρουσιάζουν εξαιρετική επουλωτική δράση σε διαβητικά έλκη τα επιθέματα από δέρμα χοίρου [30] και από φιμπρίνη που βρίσκεται στο αίμα χοίρου [14] καθότι στις 12 εβδομάδες παρουσιάζουν από 94-97% επούλωση. Σημαντική επουλωτική δράση εμφανίζουν και τα επιθέματα από αυτόλογα υλικά, από υλικά προερχόμενα από τον ίδιο τον ασθενή καθότι και αυτά εμφανίζουν πλήρη επούλωση στη 12^η εβδομάδα [31]. Όμως και τα επιθέματα από αλλογενή υλικά, από δότες του ίδιου είδους είναι ικανά να επουλώσουν ένα έλκος ταχύτερα σε σχέση με την καθιερωμένη φροντίδα όπως φαίνεται στις έρευνες [29], [38], [46] και [48] που παρουσιάζουν στη 12 εβδομάδα επούλωση από 76 μέχρι 86,95% σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου. Ενδιαφέρον έχει η χρήση βιολογικού δέρματος από δέρμα ψαριού χάρη στο οποίο παρατηρήθηκε έως και 82% επούλωση στις 12 εβδομάδες ενώ το συγκεκριμένο επίθεμα είναι ίσως και το μόνο βιολογικό που εφαρμόζεται ακόμη και σε ισχαιμικά έλκη με αυξημένη δυσκολία επούλωσης εξ αιτίας της χαμηλής αιμάτωσης και δίνει ελπίδες για θεραπεία ακόμη και σε αυτή την ομάδα διαβητικών ελκών [32], [36].

Αναλύοντας τα δεδομένα από τα επιθέματα επιθέματα επούλωσης διαβητικών ελκών από τεχνητά υλικά ενδιαφέρον παρουσίασε η έρευνα Armstrong et al. [23] που αφορούσε το επίθεμα τεχνητού δέρματος ακκυταρικής μήτρας με μέσο χρόνο επούλωσης τις 42 ημέρες ή τις 6 εβδομάδες, έναντι 62 ημερών ή 10 εβδομάδων για τα έλκη στην ομάδα ελέγχου. Στη μελέτη Campitiello et al. [39] αξιολογήθηκε η χρήση ακυτταρικού ρευστού επιθέματος και η χρήση του είχε ως αποτέλεσμα την επούλωση σε 6 εβδομάδες στο 86,95% στην ομάδα παρέμβασης έναντι 52,17% στην ομάδα ελέγχου. Το επίθεμα αυτό έχει ρευστή μορφή και είναι κατάλληλο για έλκη με ακανόνιστη επιφάνεια και βάθος [39]. Ενδιαφέρον είχε και η χρήση του τεχνητού επιθέματος με πεπτίδια, ωμέγα λιπαρά οξέα και αναβολικούς μεταβολίτες που αξιολογήθηκε στη μελέτη Simman et al. [40] και σε αυτή την περίπτωση παρατηρήθηκε επούλωση 94% στην ομάδα παρέμβασης έναντι 62% στην ομάδα ελέγχου. Άλλο ένα επίθεμα που έφερε ικανοποιητικά αποτελέσματα ήταν αυτό που αξιοποιήθηκε στην έρευνα Slivnik et al. [41] και ήταν ένα επίθεμα γέλης με χιτοζάνη με αποτέλεσμα και 92% μέση σχετική μείωση των εοιφανειών των ελκών στην ομάδα παρέμβασης έναντι 37% στην ομάδα πλασίμπο. Το επίθεμα επεξεργασμένου μικροαγγειακού ιστού το επίθεμα με στοιχεία όπως μικρά αιμοφόρα αγγεία προερχόμενα από τον υποδόριο ιστό των μηρών της κοιλιάς και των γλουτών από ανθρώπινους δότες μετά θάνατον που δοκιμάστηκε στην έρευνα Gould et al. [45] είχε ως αποτέλεσμα την επούλωση του 76% στην ομάδα παρέμβασης έναντι 24% στην ομάδα ελέγχου. Τα τεχνητά επιθέματα μειώνουν τον κίνδυνο της φλεγμονής ενώ είναι εύκολα προσβάσιμα και θεωρούνται οικονομικότερα σε σχέση με τα βιολογικά επιθέματα. Τα τεχνητά επιθέματα βασίζονται σε καινοτόμες τεχνολογίες που μιμούνται τις φυσικές διαδικασίες αποκατάστασης των ιστών. Φαίνεται από την έρευνα αυτή ότι τα βιολογικά έχουν καλύτερα αποτελέσματα επούλωσης σε σχέση με τα τεχνητά.

Μία άλλη κατηγορία επιθεμάτων επούλωσης διαβητικών ελκών που αξιολογήθηκαν στην έρευνα αυτή είναι τα αντιμικροβιακά επιθέματα. Στη μελέτη Loera Valencia et al [18] ερευνήθηκε το επίθεμα αλγινικού ασβεστίου με νανοσωματίδια ψευδαργύρου έναντι ενός αλγινικού επιθέματος χωρίς νανοσωματίδια ψευδαργύρου. Και τα δύο επιθέματα έφεραν επούλωση κοντά στο 70% του δείγματος και θεωρήθηκαν ικανοποιητικά ως προς τη χρήση. Ένα άλλο αντιμικροβιακό επίθεμα που είχε ενδιαφέρον είναι αυτό με ελαιόλαδο που χάρη στη χρήση του επουλώθηκαν πλήρως το 76% των διαβητικών ελκών ενώ στην ομάδα ελέγχου δεν επουλώθηκε πλήρως κανένα έλκος. Στην έρευνα Hosseinpoor et al. [47] μελετήθηκε η χρήση αντιμικροβιακού επιθέματος πολυουρεθάνης με σωματίδια αργύρου και φάνηκε μεγαλύτερος έλεγχος της λοίμωξης σε έλκη με χρήση του

συγκεκριμένου επιθέματος έναντι της καθιερωμένης φροντίδας. Στη μελέτη Bajuri και Nordin [24] εξετάστηκε η χρήση επιθέματος ενεργού άνθρακα και φάνηκε ότι το επίθεμα αυτό επούλωση μόλις σε 6/20 ασθενείς έναντι 2/20 στην ομάδα ελέγχου. Φαίνεται ότι το επίθεμα αυτό μειώνει το εξίδρωμα και έτσι τον κίνδυνο για λοίμωξη όμως σε σχέση με άλλες ομάδες επιθεμάτων όπως τα βιολογικά και τα τεχνητά δεν προάγει την επούλωση. Τα αντιμικροβιακά επιθέματα αναστέλλουν την ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών, δημιουργούν περιβάλλον που προάγει την επούλωση και μειώνουν τη φλεγμονή και τον κίνδυνο επιπλοκών. Η υπερβολική χρήση μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση μικροοργανισμών ενώ μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις σε ευαίσθητα άτομα και απαιτείται προσοχή σε έλκη που δεν έχουν ένδειξη μόλυνσης, καθώς μπορεί να είναι περιττή η χρήση τους [50].

Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκε η μελέτη Abdo και Couch [22] και Park et al. [17] που αφορούσαν επιθέματα κολλαγόνου και φάνηκε ότι επέφεραν ταχύτερη επούλωση κυρίως σε ακανόνιστα νευροπαθητικά έλκη που έχουν προσβάλει βαθύτερες δομές όπως τένοντες και επιταχύνουν την επούλωσή τους. Τα επιθέματα κολλαγόνου ενισχύουν την παραγωγή κολλαγόνου από τον οργανισμό, δημιουργούν ένα προστατευτικό περιβάλλον επούλωσης και επιταχύνουν τη διαδικασία αποκατάστασης των ιστών.

Μέσα από τη μελέτη Motawea et al. [19] αξιολογήθηκε η χρήση επιθέματος υδρογέλης εμποτισμένο με φαινοτοΐνη, ενός ικανού επιθέματος που επιταχύνει την επούλωση του νευροπαθητικού έλκους ενώ η δοκιμή της φαινοτοΐνης ανοίγει το δρόμο για τη δερματολογική χρήση της συγκεκριμένης δραστικής καθώς η φαινοτοΐνη διεγείρει την παραγωγή ινοβλαστών, απαραίτητοι για τη σύνθεση κολλαγόνου και την αναγέννηση των ιστών [19].

Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκε και η έρευνα Armstrong et al. [28] κατά την οποία αξιολογήθηκε ένα επίθεμα από απορροφητικές ίνες γυαλιού με ποσοστό επούλωσης στις 12 εβδομάδες 70 % στην ομάδα παρέμβασης έναντι 25% στην ομάδα ελέγχου. Τα επιθέματα με ίνες γυαλιού έχουν αιμοστατική δράση καθώς οι ίνες γυαλιού προάγουν την πήξη μέσω της απελευθέρωσης ιόντων ασβεστίου, ελαχιστοποιούν την αλλαγή επιδέσμων καθώς μειώνουν την ανάγκη για συχνές αλλαγές, μειώνοντας έτσι τον πόνο και την ταλαιπωρία των ασθενών και μειώνουν τον κίνδυνο μόλυνσης καθώς το απορροφητικό υλικό βοηθά στη μείωση του βακτηριακού φορτίου και προστατεύει από δευτερογενείς λοιμώξεις [28].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα σύγχρονα επιθέματα επούλωσης προσφέρουν καινοτόμες λύσεις που ανταποκρίνονται στις ανάγκες διαφορετικών τύπων διαβητικών ελκών. Τα βιολογικά επιθέματα, όπως αυτά που προέρχονται από χοίρους, ανθρώπινο δέρμα ή αμνιακές μεμβράνες, παρουσιάζουν εξαιρετική βιοσυμβατότητα, προάγουν την αγγειογένεση και την αναγέννηση ιστών, και μειώνουν σημαντικά τον χρόνο επούλωσης. Τα τεχνητά επιθέματα, όπως εκείνα που περιέχουν πολυμερή υλικά ή υδρογέλες, παρέχουν ελεγχόμενη υγρασία και προσαρμοστικότητα για τραύματα με διαφορετικά επίπεδα εξιδρώματος. Τα επιθέματα κολλαγόνου προωθούν την κυτταρική αναδόμηση και τη φυσική επούλωση, ενώ τα απορροφητικά επιθέματα είναι ιδανικά για την απομάκρυνση του εξιδρώματος, περιορίζοντας τον κίνδυνο μόλυνσης. Τέλος, τα επιθέματα υδρογέλης διατηρούν το τραύμα υγρό και ενισχύουν την ανακούφιση από τον πόνο. Η συνδυαστική χρήση αυτών των επιθεμάτων, βάσει των χαρακτηριστικών του έλκους και των κλινικών αναγκών, αποτελεί σημαντικό βήμα για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με διαβητικά έλκη, ενισχύοντας την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και μειώνοντας τους σχετιζόμενους κινδύνους. Η επιλογή του κατάλληλου επιθέματος για την επούλωση διαβητικών ελκών εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του έλκους, όπως το επίπεδο εξιδρώματος, η παρουσία λοίμωξης και ο τύπος του ιστού. Κατόπιν μελέτης της βιβλιογραφίας οι κατηγορίες επιθεμάτων επούλωσης διαβητικών ελκών ανά περίπτωση είναι επιθέματα υδρογέλης για αύξηση της υγρασίας στο ξηρό τραύμα, προάγοντας την απομάκρυνση των νεκρωτικών ιστών μέσω της αυτολυτικής διαδικασίας και τη δημιουργία υγιούς ιστού, απορροφητικά επιθέματα για την απομάκρυνση του πλεονάζοντος εξιδρώματος και διατήρηση του τραύματος υγρού αλλά όχι υπερβολικά υγρού, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο λοίμωξης, επιθέματα κολλαγόνου που βοηθούν στη διαχείριση εξιδρώματος ενώ προάγουν την αναγέννηση κολλαγόνου, αντιμικροβιακά επιθέματα που παρέχουν άμεση δράση έναντι βακτηρίων, μειώνοντας τον βακτηριακό φορτίο και υποστηρίζοντας την επούλωση, βιολογικά επιθέματα με αντιμικροβιακές ιδιότητες, όπως αυτά που περιέχουν αμνιακές μεμβράνες ή φυσικά αντιμικροβιακά στοιχεία καθώς και βιολογικά επιθέματα επούλωσης σε περιπτώσεις που το έλκος έχει προχωρήσει σε βαθύτερους ιστούς, όπως δέρμα ψαριού ή αμνιακές μεμβράνες που παρέχουν φυσική προστασία, βιοσυμβατότητα, και υποστηρίζουν την αγγειογένεση όχι μόνο σε νευροπαθητικά αλλά και σε ισχαιμικά έλκη, επιθέματα που παρέχουν πρόσθετη προστασία και ευκολία εφαρμογής και τεχνητά επιθέματα που εφαρμόζονται σε βαθύτερα έλκη και χρήζουν ανάγκης ταχείας επούλωσης και απόκλεισης της επέκτασης της

λοιμώξης. Η χρήση συνδυαστικών επιθεμάτων, όπως βιολογικών με αντιμικροβιακά ή υδρογέλης με κολλαγόνο, μπορεί να προσφέρει καλύτερα αποτελέσματα ανάλογα με τις εξατομικευμένες ανάγκες του ασθενούς. Η βιβλιογραφία είναι αναξάντλητη αλλά η ανάγκη για συνεχείς μελέτες νέων υλικών είναι μεγάλη καθότι η απειλή του ακρωτηριασμού των κάτω άκρων λόγω της εξάπλωσης του διαβήτη είναι ισχυρή για τους διαβητικούς ασθενείς αλλά και για τον προυπολογισμό των συστήματων υγείας.

ΛΙΣΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

- [1] de Sousa GP, Fontenele MKA, da Rocha RB, Cardoso VS. Update of Topical Interventions for Healing Diabetic Ulcers-A Systematic Review. *Int J Low Extrem Wounds*. 2023 Jun;22(2):222-234. doi: 10.1177/15347346211013189. Epub 2021 May 5. PMID: 33949242.
- [2] Herman A, Herman AP. Herbal Products and Their Active Constituents Used Alone and in Combination with Antibiotics against Multidrug-Resistant Bacteria. *Planta Med*. 2023 Feb;89(2):168-182. doi: 10.1055/a-1890-5559. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35995069.
- [3] Roehrs H, Stocco JG, Pott F, Blanc G, Meier MJ, Dias FA. Dressings and topical agents containing hyaluronic acid for chronic wound healing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jul 27;7(7):CD012215. doi: 10.1002/14651858.CD012215.pub2. PMID: 37497805; PMCID: PMC10373121.
- [4] Seckam AM, Twardowska-Sauchka K, Heggemann J, Süß-Burghart A, Augustin M. Clinical performance and quality of life impact of an absorbent bacteria-binding foam dressing. *Br J Nurs*. 2021 Mar 11;30(5):S21-S30. doi: 10.12968/bjon.2021.30.5.S21. PMID: 33733846.
- [5] Dissemmond J, Augustin M, Dietlein M, Faust U, Keuthage W, Lobmann R, Münter KC, Strohal R, Stücker M, Traber J, Vanscheidt W, Lächli S. Efficacy of MMP-inhibiting wound dressings in the treatment of chronic wounds: a systematic review. *J Wound Care*. 2020 Feb 2;29(2):102-118. doi: 10.12968/jowc.2020.29.2.102. PMID: 32058850.
- [6] Game FL, Apelqvist J, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Löndahl M, et al. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1) doi:10.1002/dmrr.3269.
- [7] Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1288-93. doi:10.2337/dc05-2425.
- [8] Saco M, Howe N, Nathoo R, Cherpelis B. Comparing the efficacies of alginate, foam, hydrocolloid, hydrofiber, and hydrogel dressings in the management of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers: a systematic review and meta-analysis examining how to dress for success. *Dermatol Online J*. 2016 Aug 15;22(8):13030/qt7ph5v17z. PMID: 27617934.
- [9] Imran M, Hussain MB, Baig M. A Randomized, Controlled Clinical Trial of Honey-Impregnated Dressing for Treating Diabetic Foot Ulcer. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Oct;25(10):721-5. doi: 10.2015/JCPSP.721725. PMID: 26454386.
- [10] Guo X, Mu D, Gao F. Efficacy and safety of acellular dermal matrix in diabetic foot ulcer treatment: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2017 Apr;40:1-7. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.02.008. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28232031.
- [11] Feng H, Huang W, Zhou Q, Liu T, Li H, Yue R. Efficacy and safety of Resina Draconis for wound repair in the treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Clin Pract*. 2023 Feb;50:101707. doi: 10.1016/j.ctcp.2022.101707. Epub 2022 Nov 12. PMID: 36402062.

- [12] Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*. 1995 Nov-Dec;123(3):A12-3. PMID: 7582737.
- [13] Critical Appraisal Skills Programme (CASP). CASP Checklists. CASP UK. 2018. Available from: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>.
- [14] Wang G, Li X, Ju S, Li Y, Li W, He H, Cai Y, Dong Z, Fu W. Effect of electrospun poly (L-lactide-co-caprolactone) and formulated porcine fibrinogen for diabetic foot ulcers. *Eur J Pharm Sci*. 2024 Jul 1;198:106800. doi: 10.1016/j.ejps.2024.106800. Epub 2024 May 14. PMID: 38754593.
- [15] Wagner NF. Classification of foot lesions in diabetes. *Diabetic Foot Journal*. 1987;3(2):50-54.
- [16] Fife CE, Carter MJ. Wound care outcomes and associated cost among patients treated in a home care setting. *BMC Health Serv Res*. 2000; 10: 60-65.
- [17] Park KH, Kwon JB, Park JH, Shin JC, Han SH, Lee JW. Collagen dressing in the treatment of diabetic foot ulcer: A prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Oct;156:107861. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107861. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31536746.
- [18] Loera-Valencia R, Espinosa Neira R, Puente Urbina B, Camacho A, Betancourt Galindo R. Evaluation of the therapeutic efficacy of dressings with ZnO nanoparticles in the treatment of diabetic foot ulcers. *Biomed Pharmacother*. 2022;155:113708. doi:10.1016/j.biopha.2022.113708.
- [19] Motawea A, Abd El-Gawad AEH, Borg T, Motawea M, Tarshoby M. The impact of topical phenytoin loaded nanostructured lipid carriers in diabetic foot ulceration. *Foot (Edinb)*. 2019 Sep;40:14-21. doi: 10.1016/j.foot.2019.03.007. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30999080.
- [20] Arango-Rodríguez ML, Solarte-David VA, Becerra-Bayona SM, Callegari E, Paez MD, Sossa CL, Vera MEO, Mateus LC, Eduardo Serrano S, Ardila-Roa AK, Viviescas LTG. Role of mesenchymal stromal cells derivatives in diabetic foot ulcers: a controlled randomized phase 1/2 clinical trial. *Cytotherapy*. 2022 Oct;24(10):1035-1048. doi: 10.1016/j.jcyt.2022.04.002. Epub 2022 Jul 2. PMID: 36084965.
- [21] Abdoli A, Shahbazi R, Zoghi G, Davoodian P, Kheirandish S, Azad M, Kheirandish M. The effect of topical olive oil dressing on the healing of grade 1 and 2 diabetic foot ulcers: An assessor-blind randomized controlled trial in type 2 diabetes patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2022 Dec;16(12):102678. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102678. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36459908.
- [22] Abdo RJ, Couch AL. Use of three-dimensional acellular collagen matrix in deep or tunnelling diabetic foot ulcers: a retrospective case series. *J Wound Care*. 2024 Sep 1;33(Sup9):S5-S16. doi: 10.12968/jowc.2024.0176. PMID: 39283885.
- [23] Armstrong DG, Orgill DP, Galiano RD, Glat PM, Kaufman JP, Carter MJ, DiDomenico LA, Zelen CM. A purified reconstituted bilayer matrix shows improved outcomes in treatment of non-healing diabetic foot ulcers when compared to the standard of care: Final results and analysis of a prospective, randomized, controlled, multi-centre clinical trial. *Int Wound J*. 2024 Apr;21(4):e14882. doi: 10.1111/iwj.14882. PMID: 38606794; PMCID: PMC11010253.
- [24] Bajuri MY, Nordin A. Activated carbon cloth versus silver-based dressings in a population with diabetic foot ulcer: a randomised controlled trial. *J Wound Care*. 2024 May 2;33(5):298-303. doi: 10.12968/jowc.2024.33.5.298. PMID: 38683771.

- [25] Cazzell SM, Caporusso J, Vayser D, Davis RD, Alvarez OM, Sabolinski ML. Dehydrated Amnion Chorion Membrane versus standard of care for diabetic foot ulcers: a randomised controlled trial. *J Wound Care*. 2024 Jul 1;33(Sup7):S4-S14. doi: 10.12968/jowc.2024.0139. Epub 2024 Jun 6. PMID: 38973638.
- [26] Chansanti O, Mongkornwong A. Treating hard-to-heal ulcers: biocellulose with nanosilver compared with silver sulfadiazine. *J Wound Care*. 2020 Dec 1;29(Sup12):S33-S37. doi: 10.12968/jowc.2020.29.Sup12.S33. PMID: 33320764.
- [27] Djavid GE, Tabaie SM, Tajali SB, Totouchi M, Farhoud A, Fateh M, Ghafghazi M, Koosha M, Taghizadeh S. Application of a collagen matrix dressing on a neuropathic diabetic foot ulcer: a randomised control trial. *J Wound Care*. 2020 Mar 2;29(Sup3):S13-S18. doi: 10.12968/jowc.2020.29.Sup3.S13. PMID: 32160125.
- [28] Armstrong DG, Orgill DP, Galiano RD, Glat PM, DiDomenico LA, Carter MJ, Zelen CM. A multi-centre, single-blinded randomised controlled clinical trial evaluating the effect of resorbable glass fibre matrix in the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2022 May;19(4):791-801. doi: 10.1111/iwj.13675. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34418302; PMCID: PMC9013587.
- [29] Armstrong DG, Galiano RD, Orgill DP, Glat PM, Carter MJ, Di Domenico LA, Reyzelman AM, Zelen CM. Multi-centre prospective randomised controlled clinical trial to evaluate a bioactive split thickness skin allograft vs standard of care in the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2022 May;19(4):932-944. doi: 10.1111/iwj.13759. Epub 2022 Jan 26. Erratum in: *Int Wound J*. 2022 Aug;19(5):1276. doi: 10.1111/iwj.13841. PMID: 35080127; PMCID: PMC9013597.
- [30] Armstrong DG, Orgill DP, Galiano RD, Glat PM, Kaufman JP, Carter MJ, DiDomenico LA, Zelen CM. Use of a purified reconstituted bilayer matrix in the management of chronic diabetic foot ulcers improves patient outcomes vs standard of care: Results of a prospective randomised controlled multi-centre clinical trial. *Int Wound J*. 2022 Aug;19(5):1197-1209. doi: 10.1111/iwj.13715. Epub 2022 Jan 9. PMID: 35001559; PMCID: PMC9284637.
- [31] Kesavan R, Sheela Sasikumar C, Narayanamurthy VB, Rajagopalan A, Kim J. Management of Diabetic Foot Ulcer with MA-ECM (Minimally Manipulated Autologous Extracellular Matrix) Using 3D Bioprinting Technology - An Innovative Approach. *Int J Low Extrem Wounds*. 2024 Mar;23(1):161-168. doi: 10.1177/15347346211045625. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34636693.
- [32] Lee YJ, Han HJ, Shim HS. Treatment of hard-to-heal wounds in ischaemic lower extremities with a novel fish skin-derived matrix. *J Wound Care*. 2024 May 2;33(5):348-356. doi: 10.12968/jowc.2024.33.5.348. PMID: 38683780.
- [33] Lobmann R, Grünerbel A, Lawall H, Lüdemann C, Morbach S, Tigges W, Völkel L, Rychlik RP. Impact of wound duration on diabetic foot ulcer healing: evaluation of a new sucrose octasulfate wound dressing. *J Wound Care*. 2020 Oct 2;29(10):543-551. doi: 10.12968/jowc.2020.29.10.543. PMID: 33052796.
- [34] Lullove E. Use of fetal bovine dermal repair scaffold in diabetic foot ulcers with recidivism: an open-label prospective clinical study. *J Wound Care*. 2023 Feb 2;32(Sup2):S10-S16. doi: 10.12968/jowc.2023.32.Sup2.S10. PMID: 36744738.

- [35] Kardoust M, Salehi H, Taghipour Z, Sayadi A. The Effect of Kiwifruit Therapeutics in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021 Jun;20(2):104-110. doi: 10.1177/1534734619851700. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33527863.
- [36] Lullove EJ, Liden B, Winters C, McEneaney P, Raphael A, Lantis Ii JC. A Multicenter, Blinded, Randomized Controlled Clinical Trial Evaluating the Effect of Omega-3-Rich Fish Skin in the Treatment of Chronic, Nonresponsive Diabetic Foot Ulcers. *Wounds*. 2021 Jul;33(7):169-177. doi: 10.25270/wnds/2021.169177. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33872197.
- [37] Mohajeri-Tehrani MR, Variji Z, Mohseni S, Firuz A, Annabestani Z, Zartab H, Rad MA, Tootee A, Dowlati Y, Larijani B. Comparison of a Bioimplant Dressing With a Wet Dressing for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Wounds*. 2016 Jul;28(7):248-54. PMID: 27428720.
- [38] Shetty R, Giridhar BS, Potphode A. Role of ultrathin skin graft in early healing of diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial in comparison with conventional methods. *Wounds*. 2022 Feb;33(2):57-67. doi: 10.25270/wnds/2022.5767. PMID: 35108670.
- [39] Campitiello F, Mancone M, Della Corte A, Guerniero R, Canonico S. To evaluate the efficacy of an acellular Flowable matrix in comparison with a wet dressing for the treatment of patients with diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. *Updates Surg*. 2017 Dec;69(4):523-529. doi: 10.1007/s13304-017-0461-9. Epub 2017 May 11. PMID: 28497218.
- [40] Simman R, Bakewell SJ, Bell D, Shuman S, Cheney M. A novel approach for the treatment of diabetic foot ulcers using a multimodal wound matrix: a clinical study. *J Wound Care*. 2024 Oct 2;33(10):772-777. doi: 10.12968/jowc.2024.0085. Epub 2024 Sep 5. PMID: 39388204.
- [41] Slivnik M, Navodnik Preložnik M, Fir M, Jazbar J, Čebren Lipovec N, Locatelli I, Liette Lauzon H, Urbančič Rovani V. A randomized, placebo-controlled study of chitosan gel for the treatment of chronic diabetic foot ulcers (the CHITOWOUND study). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2024 Jun 23;12(3):e004195. doi: 10.1136/bmjdr-2024-004195. PMID: 38909998; PMCID: PMC11328628.
- [42] Kirsner RS, Sabolinski ML, Parsons NB, Skornicki M, Marston WA. Comparative effectiveness of a bioengineered living cellular construct vs. a dehydrated human amniotic membrane allograft for the treatment of diabetic foot ulcers in a real world setting. *Wound Repair Regen*. 2015 Sep;23(5):737-44. doi: 10.1111/wrr.12332. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26100572.
- [43] Serena TE, Yaakov R, Moore S, Cole W, Coe S, Snyder R, Patel K, Doner B, Kasper MA, Hamil R, Wendling S, Sabolinski ML. A randomized controlled clinical trial of a hypothermically stored amniotic membrane for use in diabetic foot ulcers. *J Comp Eff Res*. 2020 Jan;9(1):23-34. doi: 10.2217/ce-2019-0142. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31691579.
- [44] Bosque BA, Frampton C, Chaffin AE, Bohn GA, Woo K, DeLeonardis C, Lepow BD, Melin MM, Madu T, Dowling SG, May BCH. Retrospective real-world comparative effectiveness of ovine forestomach matrix and collagen/ORC in the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2022 May;19(4):741-753. doi: 10.1111/iwj.13670. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34363311; PMCID: PMC9013592.
- [45] Gould LJ, Orgill DP, Armstrong DG, Galiano RD, Glat PM, Zelen CM, DiDomenico LA, Carter MJ, Li WW. Improved healing of chronic diabetic foot wounds in a prospective randomised controlled multi-

centre clinical trial with a microvascular tissue allograft. *Int Wound J.* 2022 May;19(4):811-825. doi: 10.1111/iwj.13679. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34469077; PMCID: PMC9013595.

[46] Armstrong DG, Galiano RD, Orgill DP, Glat PM, Carter MJ, Di Domenico LA, Reyzelman AM, Zelen CM. Multi-centre prospective randomised controlled clinical trial to evaluate a bioactive split thickness skin allograft vs standard of care in the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J.* 2022 May;19(4):932-944. doi: 10.1111/iwj.13759. Epub 2022 Jan 26. Erratum in: *Int Wound J.* 2022 Aug;19(5):1276. doi: 10.1111/iwj.13841. PMID: 35080127; PMCID: PMC9013597.

[47] Hosseinpoor S, Kalroozi F, Nezamzadeh M, Pishgooie SA. Examining the effect of polyurethane dressing containing silver particles on the rate of diabetic foot ulcer infection in hospitalized patients: A randomized control study. *Health Sci Rep.* 2023 Nov 27;6(11):e1733. doi: 10.1002/hsr2.1733. PMID: 38028699; PMCID: PMC10680056.

[48] Tettelbach W, Cazzell S, Sigal F, Caporusso JM, Agnew PS, Hanft J, Dove C. A multicentre prospective randomised controlled comparative parallel study of dehydrated human umbilical cord (EpiCord) allograft for the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J.* 2019 Feb;16(1):122-130. doi: 10.1111/iwj.13001. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30246926; PMCID: PMC7380046.

[49] Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Krol W, Wielkoszynski T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(3):417-420. doi:10.1302/0301-620X.89B3.18491

[50] Moore K, Thomas A, Harding KG. Silver dressings: The role of silver in wound management. *Int Wound J.* 2005;2(1):62-72. doi:10.1111/j.1742-481X.2005.00092.x