



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Η εφαρμογή των προϊόντων της μέλισσας στην επούλωση του διαβητικού
έλκους»**

Αγγελική Γκόλτσου
ΑΜ:19009

**Δρ Ιωάννης Καλεμκεράκης, Αναπληρωτής Καθηγητής Κοινωνικής
Νοσηλευτικής**

Αθήνα ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2023



UNIVERSITY OF WEST ATTICA

SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES

DEPARTMENT OF NURSING

Bachelor's Thesis

The application of bee products in the healing of diabetic ulcers

Aggeliki Gkoltsou
RN:19009

Ioannis Kalemikerakis

Athens January 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής

Η διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

A/A	ΟΝΟΜΑΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΑΔΑ/ΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	Καλεμικεράκης Ιωάννης	Αναπληρωτής Καθηγητής Κοινωνικής Νοσηλευτικής (Επιβλέπων)	
2	Βλάχου Ευγενία	Καθηγήτρια	
3	Φασόη Γεωργία	Καθηγήτρια	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Γκόλτσου Αγγελική του Κωνσταντίνου, με αριθμό μητρώου 19009 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Τμήματος Νοσηλευτικής, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

ΓΚΟΛΤΣΟΥ ΑΓΓΕΛΙΚΗ



(Υπογραφή)

«Η έγκριση της Διπλωματικής Εργασίας από το Τμήμα Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής δεν σημαίνει και αποδοχή των γνώμών του συγγραφέα». Σχετικές διατάξεις του άρθρου 50 του Νόμου 1268/82.

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Καλεμικεράκη Ιωάννη για την καθοδήγησή του και την υποστήριξή του καθ' όλη τη διάρκεια της διπλωματικής μου εργασίας καθώς και την οικογένειά μου για την κατανόηση και την ψυχολογική συμπαράσταση που μου προσέφεραν.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	6
Εισαγωγή	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Διαβητικό έλκος	12
1.1. Ορισμός	12
1.2. Επιδημιολογία	12
1.3. Παθοφυσιολογία	12
1.4. Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης διαβητικού έλκους	13
1.5. Σταδιοποίηση Διαβητικού έλκους	14
1.6. Λοιμώξεις Διαβητικού έλκους	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Θεραπευτικές Παρεμβάσεις	21
2.1. Χειρουργικός Καθαρισμός	21
2.2. Μη Χειρουργικός Καθαρισμός	21
2.2.1. Αυτολυτικός καθαρισμός	21
2.2.2. Ενζυματικός καθαρισμός	21
2.2.3.Θεραπεία με προνύμφες (Maggots)	21
2.2.4. Υδροθεραπεία	21
2.3. Επιθέματα	22
2.4. Αποφόρτιση του τραύματος	22
2.5. Θεραπεία με αρνητική πίεση	22
2.6. Υπερβαρικό οξυγόνο	23
2.7. Αυξητικοί παράγοντες	23
2.8. Δερματικά μοσχεύματα	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Μέλι και τα παράγωγά του	24
3.1. Μέλι	24
3.2. Πρόπολη	26
3.3. Βασιλικός πολτός	28
3.4. Γύρη	29
3.5. Κερί Μέλισσας	29
3.6. Δηλητήριο της Μέλισσας	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	31
4.1. Σκοπός	31
4.2.Υλικό-Μέθοδος	31

4.3.Αποτελέσματα	34
4.4.Συζήτηση	44
4.5.Συμπεράσματα	46
Βιβλιογραφία	47
Περίληψη	53
Abstract	54

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

- Πίνακας 1: Σύστημα Meggit-Wagner^{13,14} σελ.14
- Πίνακας 2: Σύστημα PEDIS^{13,14} σελ.15
- Πίνακας 3: Επισκόπηση στη διαχείριση και θεραπεία των διαβητικών ελκών¹⁶
σελ.20
- Εικόνα 1: Διάγραμμα ροής των μελετών που ανασκοπήθηκαν σελ.33
- Πίνακας 4: Συνοπτική καταγραφή των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης σχετικά με τη δράση των προϊόντων της μέλισσας στην επούλωση του διαβητικού έλκους σελ.39

Εισαγωγή

Το διαβητικό έλκος αποτελεί μία από τις επιπλοκές των ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη. Ο μη τακτικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης, η νευροπάθεια, η αγγειοπάθεια, οι παραμορφώσεις του άκρου ποδός, ο σχηματισμός τύλων, η λανθασμένη εφαρμογή υποδημάτων καθώς και η έλλειψη φροντίδας των κάτω άκρων οδηγούν στην δημιουργία των διαβητικών ελκών. Η ανάπτυξη ενός διαβητικού έλκους μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια νοσηλεία στη δευτεροβάθμια φροντίδα υγείας ακόμα και σε ακρωτηριασμό.¹⁻⁴

Ο επιπολασμός του διαβητικού έλκους εκτιμάται στο (15%) έως (25%) των διαβητικών ασθενών και συνήθως περιλαμβάνει ηλικίες άνω των 45 ετών.² Οι άνδρες φαίνεται να έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης (4,5%), σε σχέση με τις γυναίκες (3,5%). Οι διαβητικοί ασθενείς Τύπου II έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (6,4%) σε αντίθεση με τους ασθενείς Τύπου I (5,5%).¹

Η ανάπτυξη του διαβητικού έλκους προκαλείται από τη νευροπάθεια, την ισχαιμία ή συμβάλλουν και τα δύο. Το νευροπαθητικό έλκος προκύπτει από τον σχηματισμό τύλου, που οφείλεται στην κινητική και αισθητηριακή νευροπάθεια. Από την κινητική νευροπάθεια δημιουργούνται παραμορφώσεις στον άκρο πόδα με συνέπεια την αυξημένη πίεση των σημείων αυτών ενώ στην αισθητηριακή υπάρχει μείωση ή και απουσία αίσθησης. Η δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος προκαλεί ανιδρωσία και οδηγεί σε ξηρότητα του δέρματος με επακόλουθο τη δημιουργία ραγάδων που καταργούν τον φυσιολογικό φραγμό του δέρματος. Οι επαναλαμβανόμενες πιέσεις στα σημεία φόρτισης και του σχηματισμένου τύλου προκαλούν υποδόρια αιμορραγία και τελικά εξέλκωση.^{2,5}

Τα ισχαιμικά έλκη προκύπτουν από τη μειωμένη αιμάτωση του μέλους, η οποία προκαλείται από τον σχηματισμό αθηροσκλήρωσης στα μικρά και μεγάλα αγγεία (μακρο-μικροαγγειοπάθεια). Η ελάττωση της αιμάτωσης του άκρου μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη επούλωση, νέκρωση και γάγγραινα.^{2,5}

Η επούλωση του διαβητικού έλκους αποτελεί μια περίπλοκη διαδικασία την οποία αναλαμβάνει η επιστημονική ομάδα και περιλαμβάνει τον καθαρισμό του έλκους, την επιλογή των κατάλληλων επιθεμάτων, την αποφόρτιση του έλκους, την αγγειακή αξιολόγηση, τον έλεγχο της υπάρχουσας φλεγμονής και τον γλυκαιμικό έλεγχο.⁶

Ανάμεσα στις θεραπευτικές μεθόδους είναι και η χρήση των προϊόντων τις μέλισσας σε ποικίλες μορφές όπως γέλης, επιθέματος, σπρέι και άλλα. Τα προϊόντα της μέλισσας είναι το μέλι, η πρόπολη, ο βασιλικός πολτός, η γύρη, το δηλητήριο της μέλισσας, το κερί και το ψωμί της μέλισσας. Στην επούλωση του τραύματος σύμφωνα με μελέτες φαίνεται να έχουν θεραπευτική επίδραση το μέλι, η πρόπολη, ο βασιλικός πολτός, η γύρη της μέλισσας, το κερί και το δηλητήριο της μέλισσας.^{6,7}

Η θεραπευτική επίδραση του μελιού περιλαμβάνει την αντιφλεγμονώδη, αντιβακτηριακή, αντιοξειδωτική και επουλωτική του δράση. Παρέχεται σε μορφή αλοιφής, γέλης και σε επίθεμα. Μελέτες έδειξαν ότι συμβάλλει στην επούλωση φλεβικών ελκών, διαβητικών ελκών, εγκαύματα και τραύματα.^{6,7}

Η πρόπολη αποτελεί ένα προϊόν με αντιμικροβιακή, αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντιμυκητιασική δράση και συμβάλλει στη διέγερση της αγγειογένεσης επιταχύνοντας την επουλωτική διαδικασία. Παρέχεται σε μορφή βάμματος, σπρέι και αλοιφής. Η εφαρμογή της σε μοντέλα ζώων με εγκαύματα, χειρουργικές τομές, τραύματα και διαβητικά έλκη έδειξαν θετικά αποτελέσματα.⁶⁻⁸

Ο βασιλικός πολτός περιέχει αντιμικροβιακές και αντιφλεγμονώδης ιδιότητες. Εφαρμόζεται σε μορφή επιθέματος σε διαβητικά έλκη και τραύματα.^{6,7}

Η γύρη της μέλισσας περιέχει αντιμυκητιασικές, αντιμικροβιακές και αντιφλεγμονώδης ιδιότητες. Εφαρμόζεται τοπικά σε μορφή αλοιφής και χρησιμοποιείται στην επούλωση των εγκαυμάτων.⁶

Το κερί της μέλισσας περιέχει αντιβακτηριακές ιδιότητες. Χρησιμοποιείται ως βάση σε κρέμες και αλοιφές και ενδείκνυται η εφαρμογή της σε τραύματα.⁶

Το δηλητήριο της μέλισσας περιέχει αντιμικροβιακές, αντιμυκητιασικές και αντιφλεγμονώδης ιδιότητες. Σε έρευνα που εφαρμόστηκε σε ποντίκια σε μορφή επιθέματος έδειξε να συμβάλλει στην επούλωση των πληγών ακόμα και σε διαβητικά ποντίκια.⁶

Σύμφωνα με έρευνες από τα προϊόντα της μέλισσας το μέλι, η πρόπολη και ο βασιλικός πολτός έχει μελετηθεί η εφαρμογή τους στην επούλωση των διαβητικών ελκών.⁶⁻⁸

Τα προϊόντα της μέλισσας φαίνεται να είναι καλά ανεκτά από τους ασθενείς. Αλλεργικές αντιδράσεις που είναι πιθανό να συμβούν είναι σπάνιες εκτός από το δηλητήριο της μέλισσας που φαίνεται να προκαλεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας.^{6,7}

Κεφάλαιο 1: Διαβητικό έλκος

1.1. Ορισμός

Παγκοσμίως ο ορισμός << διαβητικό πόδι>> αναφέρεται στην ποικιλία των παθολογικών καταστάσεων που μπορεί να επηρεάσουν τα πόδια σε ασθενείς με διαβήτη. Τα έλκη του ποδιού ορίζονται ως βλάβες που περιλαμβάνουν ρήξη δέρματος με απώλεια επιθηλίου, μπορούν να επεκταθούν στο χόριο και στα βαθύτερα στρώματα που μερικές φορές περιλαμβάνουν οστά και μυς. Ο ακρωτηριασμός ορίζεται ως << η αφαίρεση ενός τερματικού, μη βιώσιμου τμήματος του άκρου>>.³

1.2. Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός του διαβητικού έλκους εκτιμάται στο (15%) έως (25%) των διαβητικών ασθενών και συνήθως περιλαμβάνει ηλικίες άνω των 45 ετών.¹ Οι άνδρες φαίνεται να έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης (4,5%), σε σχέση με τις γυναίκες (3,5%). Οι διαβητικοί ασθενείς Τύπου II έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (6,4%) σε αντίθεση με τους ασθενείς Τύπου I (5,5%).⁴ Περίπου το 5% του διαβητικού πληθυσμού θα αναπτύξει έλκος και το 1% θα καταλήξει στον ακρωτηριασμό. Η θνησιμότητα των ασθενών με διαβητικό έλκος είναι μεγαλύτερη των ασθενών χωρίς διαβητικό έλκος. Το 17% των διαβητικών θα υποστούν μικρό ακρωτηριασμό και το 5% θα προχωρήσουν σε μεγαλύτερο ακρωτηριασμό μέσα σε 1 χρόνο.^{1,9}

Μελέτες που διενεργήθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο υποδεικνύουν ότι τα έλκη και οι ακρωτηριασμοί είναι μειωμένα σε Ασιάτες ασθενείς και σε άνδρες από την Αφρο-Καραϊβική ενώ οι Αφροαμερικανοί έχουν περισσότερους ακρωτηριασμούς σε αντίθεση με τους λευκούς Αμερικάνους. Επιπλέον η ανάπτυξη διαβητικού έλκους είναι πιο συχνή στους ιθαγενείς Αμερικανούς και τους Ισπανοαμερικανούς σε σύγκριση με τους μη Ισπανόφωνους λευκούς.³

1.3. Παθοφυσιολογία

Η ανάπτυξη του διαβητικού έλκους προκαλείται από τη νευροπάθεια, την ισχαιμία ή συμβάλλουν και τα δύο. Οι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη εμφανίζουν μια συμμετρική πολυνευροπάθεια από την οποία επηρεάζονται οι κινητικές, αισθητικές και αυτόνομες λειτουργίες. Ο διαβήτης προκαλεί καταστροφή των μικρών αιμοφόρων αγγείων τα οποία τροφοδοτούν τα νεύρα με συνέπεια ο ασθενής να νοιώθει καύσο ή μούδιασμα στα πόδια καθώς και μειωμένη αίσθηση του πόνου (περιφερική

νευροπάθεια). Επιπλέον επηρεάζει και τα μεγάλα αιμοφόρα αγγεία με συνέπεια την ελάττωση της κυκλοφορίας του αίματος στα κάτω άκρα (περιφερική αρτηριακή νόσος).

1,2,5,10

Το νευροπαθητικό έλκος προκύπτει από τον σχηματισμό τύλου, που οφείλεται στην κινητική και αισθητηριακή νευροπάθεια. Από την κινητική νευροπάθεια προκύπτει μυϊκή ατροφία που οδηγεί σε διαταραχές της αρχιτεκτονικής του άκρου πόδα με συνέπεια τον σχηματισμό παραμορφώσεων και σημείων αυξημένης πίεσης. Στην αισθητηριακή νευροπάθεια υπάρχει μειωμένη ή και απουσία αίσθησης, με αποτέλεσμα την αδυναμία εκτίμησης επώδυνων ερεθισμάτων. Η δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος προκαλεί ανιδρωσία και οδηγεί σε ξηρότητα του δέρματος με επακόλουθο τη δημιουργία ραγάδων που καταργούν τον φυσιολογικό φραγμό του δέρματος και επιτρέπουν την είσοδο μικροοργανισμών και την ανάπτυξη δερματικών λοιμώξεων. Οι επαναλαμβανόμενες πιέσεις στα σημεία φόρτισης με το περπάτημα ή και τα ακατάλληλα υποδήματα, ο σχηματισμός τύλου που δρα ως ξένο σώμα σε συνδυασμό με την μειωμένη αίσθηση και ιδιοδεκτικότητα προκαλούν υποδόρια αιμορραγία και τελικά εξέλκωση. Επιπρόσθετα η αδυναμία φροντίδας των άκρων με ενυδατική κρέμα και η καθυστερημένη αναγνώριση δερματικού τραύματος (κοκκινίλα, φλύκταινα) μπορεί να έχουν ως συνέπεια την εξέλκωση. ^{1,2,5,11,50}

Τα ισχαιμικά έλκη προκύπτουν από τη μειωμένη αιμάτωση του μέλους, η οποία προκαλείται από τον σχηματισμό αθηροσκλήρωσης στα μικρά και μεγάλα αγγεία (μακρο-μικρό αγγειοπάθεια). Στις μακροαγγειακές διαταραχές περιλαμβάνονται οι περιφερικές αγγειακές ή αρτηριακές διαταραχές, καρδιαγγειακές και εγκεφαλοαγγειακές και στις μικροαγγειακές περιλαμβάνονται οι δυσλειτουργίες των τριχοειδών και των αρτηριδίων. Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης καθώς και οι αλλαγές στον μεταβολισμό της γλυκόζης προκαλούν ενδοθηλιακή βλάβη, υπερλιπιδαιμία, αυξημένο ιξώδες και δραστηριότητα των αιμοπεταλίων, τα οποία με την πάροδο του χρόνου οδηγούν στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Η ελάττωση της αιμάτωσης του άκρου μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη επούλωση, νέκρωση και γάγγραινα.

1,2,5,11,50

1.4. Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης διαβητικού έλκους

Η ανάπτυξη του διαβητικού έλκους επηρεάζεται από συνδυασμό πολλών παραγόντων.

Παράγοντες κινδύνου πρώτου βαθμού:

- αισθητικοκινητική διαβητική πολυνευροπάθεια

- ηλικία ασθενούς
- προηγούμενη εξέλκωση

Παράγοντες κινδύνου δευτέρου βαθμού:

- περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσος (PAOD)
- δομικές παραμορφώσεις στον σκελετό του ποδιού
- βλαισός μέγας δάκτυλος
- γαμψοδακτυλία/σφυροδακτυλία
- υπερκεράτωση

Παράγοντες κινδύνου τρίτου βαθμού:

- διάρκεια διαβήτη
- αρσενικό γένος
- όψιμες επιπλοκές του διαβήτη τύπου 2
- αμφιβληστροειδοπάθεια
- νεφροπάθεια³

1.5. Σταδιοποίηση Διαβητικού έλκους

Ο Megitt περιέγραψε το 1976 ένα σύστημα ταξινόμησης του διαβητικού έλκους και το 1979 το διέδωσε ο Wagner. Το σύστημα περιλαμβάνει έξι βαθμούς που περιγράφουν το βάθος του έλκους και τη βιωσιμότητα του ιστού.¹³

Πίνακας 1. Σύστημα Meggitt-Wagner

Βαθμός	Περιγραφή
0	Πόδι με παράγοντες κινδύνου, χωρίς βλάβη
1	Επιφανειακό έλκος
2	Έλκος που διεισδύει στον τένοντα ή την κάψα της άρθρωσης
3	Βλάβη που περιλαμβάνει βαθύτερους ιστούς
4	Γάγγραινα στο μπροστινό μέρος του ποδιού
5	Γάγγραινα ολόκληρου του ποδιού που περιλαμβάνει περισσότερα από τα δύο τρίτα του ποδιού

Πηγή:Diabetic foot ulcer classifications: A critical review. Wagner's Classification as a Tool for Treating Diabetic Foot Ulcers: Our Observations at a Suburban Teaching Hospital.^{13,14}

Η ταξινόμηση και αξιολόγηση του έλκους κατά Meggitt-Wagner δεν περιλαμβάνει την μόλυνση του έλκους και/ή ισχαιμία. Το 2003 το IWGDF σχεδίασε ένα σύστημα ταξινόμησης που περιλαμβάνει την αιμάτωση (PAD), την έκταση (περιοχή), το βάθος, την μόλυνση και την αίσθηση (νευροπάθεια).¹³

Πίνακας 2. Σύστημα PEDIS

Βαθμός	Περιγραφή
Αιμάτωση	
1	Δεν υπάρχουν συμπτώματα ή σημεία περιφερικής αρτηριακής νόσου (PAD) στο προσβεβλημένο πόδι, σε συνδυασμό με τα ακόλουθα: <ul style="list-style-type: none">• Ψηλαφητή ραχιαία και οπίσθια κνημιαία αρτηρία ή• Αστραγαλοβραχιόνιος δείκτης 0,9 έως 1,10 ή• Δείκτης δακτύλου-βραχιονίου >0,6 ή• Διαδερμική πίεση οξυγόνου (TcPO₂) >60 mmHg
2	Συμπτώματα ή σημεία PAD αλλά όχι κρίσιμης ισχαιμίας άκρων (CLI): <ul style="list-style-type: none">• Παρουσία διαλείπουσας χωλότητας (σε περίπτωση χωλότητας θα πρέπει να γίνει πρόσθετη μη επεμβατική αξιολόγηση), όπως ορίζεται στο έγγραφο της Διεθνούς Συναίνεσης για το Διαβητικό Πόδι ή• Αστραγαλοβραχιόνιος δείκτης <0,9 αλλά με πίεση αστραγάλου >50 mmHg ή• Δείκτης δακτύλου-βραχιονίου <0,6 αλλά συστολική αρτηριακή πίεση δακτύλου >30 mmHg ή• Διαδερμική πίεση οξυγόνου (TcPO₂) 30 έως 60 mmHg ή• Άλλες ανωμαλίες σε μη επεμβατικές δοκιμές, συμβατές με το PAD (αλλά όχι με το CLI)
3	Κρίσιμη ισχαιμία άκρου, όπως ορίζεται από <ul style="list-style-type: none">• Συστολική αρτηριακή πίεση οπίσθιας κνημιαίας <50 mmHg ή

Βαθμός Περιγραφή

- Συστολική αρτηριακή πίεση μεγάλου δακτύλου <30 mmHg ή
- TcPO 2 <30 mmHg

Έκταση/μέγεθος

- 1 Επιφανειακό έλκος πλήρους πάχους που δεν διεισδύει σε καμία δομή βαθύτερα από το χόριο
- 2 Βαθύ έλκος, που διεισδύει κάτω από το χόριο σε υποδόριες δομές, που περιλαμβάνει περιτονία, μυ ή τένοντα
- 3 Όλα τα επόμενα στρώματα του ποδιού που εμπλέκονται, συμπεριλαμβανομένων των οστών και/ή της άρθρωσης (εκτεθειμένο οστό, ανίχνευση σε οστό)

Μόλυνση

- 1 Χωρίς συμπτώματα ή σημεία μόλυνσης
- 2 Λοίμωξη που αφορά μόνο το δέρμα και τον υποδόριο ιστό (χωρίς συμμετοχή βαθύτερων ιστών και χωρίς συστηματικά σημεία, όπως περιγράφεται παρακάτω). Υπάρχουν τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα στοιχεία:
 - Τοπικό οίδημα ή σκλήρυνση
 - Ερύθημα >0,5 έως 2 cm γύρω από το έλκος
 - Τοπική ευαισθησία ή πόνος
 - Τοπική ζεστασιά
 - Πυώδης έκκριση (παχύρρευστη, αδιαφανής έως λευκή ή αιματική έκκριση)Άλλες αιτίες φλεγμονώδους απόκρισης του δέρματος θα πρέπει να αποκλειστούν (π.χ. τραύμα, ουρική αρθρίτιδα, οξεία νευροαρθροπάθεια Charcot, κάταγμα, θρόμβωση και φλεβική στάση).
- 3 Ερύθημα >2 cm συν ένα από τα στοιχεία που περιγράφηκαν παραπάνω (πρήξιμο, ευαισθησία, ζεστασιά, έκκριμα) ή μόλυνση που περιλαμβάνει δομές βαθύτερες από το δέρμα και τους υποδόριους ιστούς όπως απόστημα,

Βαθμός Περιγραφή

οστεομυελίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα και απονευρωσίτιδα. Δεν υπάρχουν σημεία συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης, όπως περιγράφεται παρακάτω.

- 4 Οποιαδήποτε λοίμωξη του ποδιού με τα ακόλουθα σημεία συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης. Αυτή η απόκριση εκδηλώνεται με δύο ή περισσότερες από τις ακόλουθες συνθήκες:
- Θερμοκρασία $>38^{\circ}\text{C}$ ή $<36^{\circ}\text{C}$
 - Καρδιακός ρυθμός >90 παλμοί/λεπτό
 - Αναπνευστικός ρυθμός >20 αναπνοές/λεπτό
 - Μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα (PaCO_2) <32 mmHg
 - Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων >12.000 ή $<4.000/\text{mm}^3$
 - 10% άωρες μορφές λευκών αιμοσφαιρίων

Αίσθηση

- 1 Δεν ανιχνεύθηκε απώλεια προστατευτικής αίσθησης στο προσβεβλημένο πόδι, που ορίζεται ως η παρουσία αισθητηριακών παθήσεων που περιγράφονται παρακάτω
- 2 Η απώλεια της προστατευτικής αίσθησης στο προσβεβλημένο πόδι ορίζεται ως η απουσία αντίληψης μιας από τις ακόλουθες εξετάσεις στο προσβεβλημένο πόδι:
- Απουσία αίσθησης πίεσης, που προσδιορίζεται με μικροϊνίδιο 10 g, σε δύο από τις τρεις θέσεις στην πελματιαία πλευρά του ποδιού, όπως περιγράφεται στη Διεθνή Συναίνεση για το Διαβητικό Πόδι
 - Απουσία αίσθησης δόνησης (που καθορίζεται με πιρούνι συντονισμού 128 Hz) ή ουδός δόνησης >25 V (με χρήση ημιποσοτικών τεχνικών), και τα δύο δοκιμασμένα στο hallux

- Συντομογραφία: PEDIS, διάχυση, έκταση, βάθος, μόλυνση και αίσθηση.

Πηγή: Diabetic foot ulcer classifications: A critical review. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019).^{13,14}

1.6. Λοίμωξη Διαβητικού ποδιού

Περίπου το 60% των ακρωτηριασμών του άκρου ποδός μη τραυματικής αιτιολογίας οφείλεται σε άτομα με απορρυθμισμένο διαβήτη και την ύπαρξη διαβητικού ποδιού με συνοδό λοίμωξη. Οι λοιμώξεις στους διαβητικούς σχετίζεται με την ανοσοανεπάρκεια, την νευροπάθεια και την αγγειοπάθεια.^{16,18}

Ως λοίμωξη του διαβητικού ποδιού ορίζεται η εισβολή και ανάπτυξη μικροοργανισμών στους ιστούς ή στα οστά και η φλεγμονώδης απάντηση του ξενιστή, με επακόλουθο την ιστική καταστροφή. Στη λοίμωξη του διαβητικού έλκους συμμετέχουν το δέρμα, ο υποδόριος ιστός, οι μύες, τα οστά, οι τένοντες, τα νεύρα και τα αιμοφόρα αγγεία.^{16,18}

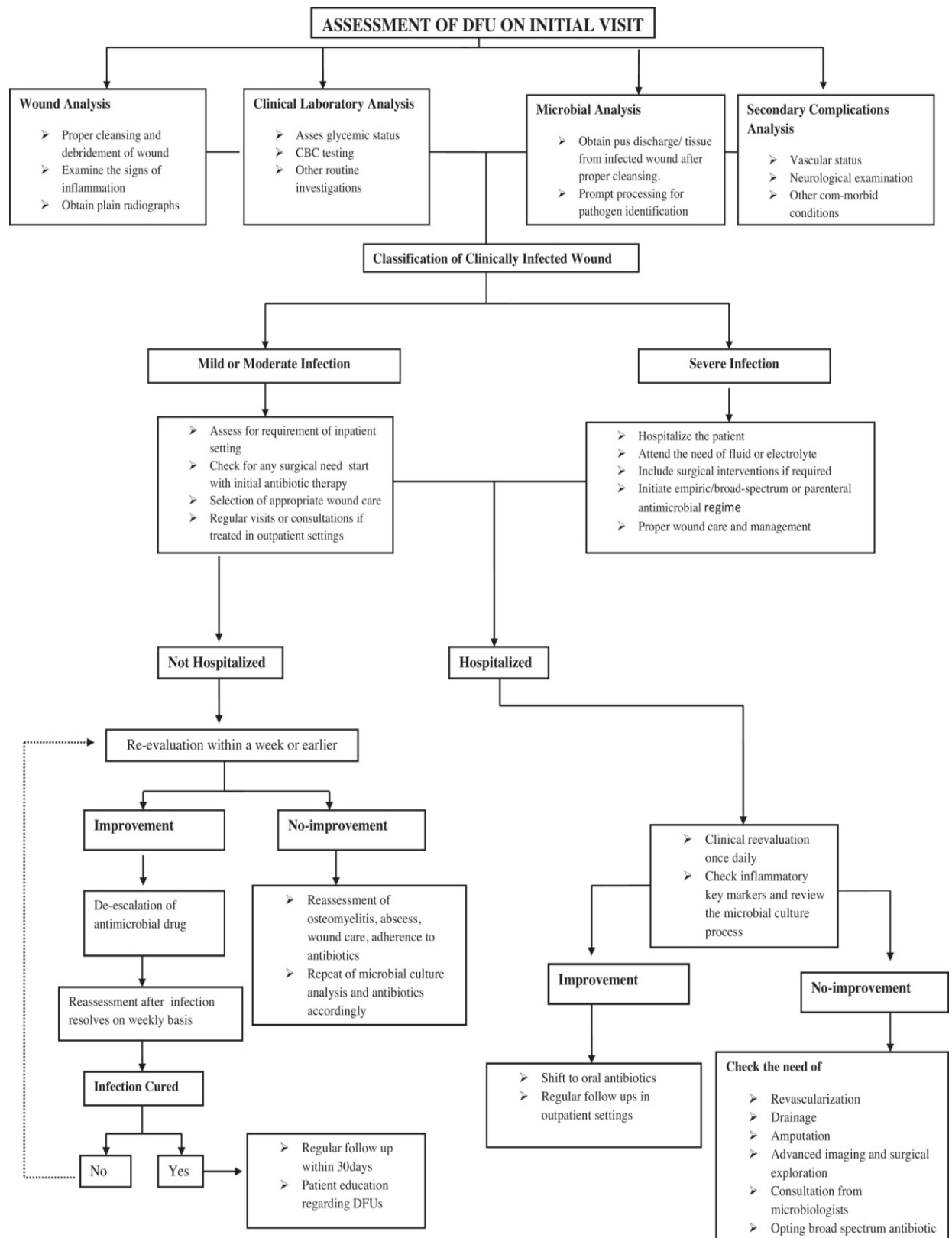
Η εκτίμηση της λοίμωξης εξετάζεται μετά τον καθαρισμό του νεκρωτικού και τυλώδους ιστού και βασίζεται στην παρουσία πυώδους έκκρισης ή τουλάχιστον περισσότερων από 2 σημεία φλεγμονής (οίδημα, ζέστη, ερύθημα, ευαισθησία, πόνος). Στα νευροπαθητικά έλκη συμπεριλαμβάνεται η κλινική εικόνα εύθρυπτου ή αποχρωματισμένου κοκκιώδους ιστού, δυσοσμία, απουσία πυώδους έκκρισης και καθυστερημένη επούλωση.^{16,18,50}

Στην αξιολόγηση του διαβητικού έλκους συμπεριλαμβάνεται ιστορικό προϋπάρχοντος έλκους, ιστορικό προϋπάρχοντος ακρωτηριασμού, η ύπαρξη αγγειακής νόσου, νευροπάθειας, νεφρικής ανεπάρκειας, συνήθειες του ασθενούς (εάν περπατάει ξυπόλυτος), η ύπαρξη έλκους περισσότερων των 30 ημερών και θετικό probe-to-bone (PTB). Εν συνεχεία εξετάζεται το μέγεθος, το βάθος, τα όρια του έλκους, η θέση και η κλινική του εικόνα. Συστηματικές εκδηλώσεις όπως πυρετός, ταχυκαρδία ή ταχύπνοια μπορεί να συνυπάρχουν σε ένα μολυσμένο τραύμα.^{16,18,50}

Η θεραπεία του διαβητικού έλκους βασίζεται στην επαρκή αιμάτωση του άκρου, στον έλεγχο της λοίμωξης και στην αποφόρτιση του έλκους. Οι λοιμώξεις αντιμετωπίζονται ανάλογα με την έκτασή τους με τοπική θεραπεία, από του στόματος ή παρεντερικά καθώς και συνδυαστικά. Τα πιο συχνά παθογόνα που απομονώνονται μετά από ιστική καλλιέργεια είναι ο *Staphylococcus aureus*, ο *Proteus* spp, το *Escherichiacoli*., *Peptostreptococcus* spp και *Veilonella species Bacteroides*. Όταν η έκταση της μόλυνσης περιλαμβάνει νεκρωτικές, δύσοσμες πληγές και συμμετέχει οστική λοίμωξη (οστεομυελίτιδα) απαιτείται πέρα της παρεντερικής θεραπείας και χειρουργική επέμβαση με αφαίρεση οστού. Η αντιβιοτική θεραπεία σε έλκη με λοίμωξη του δέρματος και των μαλακών ιστών αντιμετωπίζεται με 1 έως 2 εβδομάδες

θεραπείας. Η μέτρια και σοβαρή λοίμωξη από 2 έως 4 εβδομάδες παρεντερικής θεραπείας και με οστεομυελίτιδα επεκτείνεται μέχρι και 46 εβδομάδες. Στον Πίνακα 3 παρατίθεται η προσέγγιση της θεραπείας του διαβητικού ασθενή με λοίμωξη του ποδιού.^{16,18}

Πίνακας 3: Επισκόπηση στη διαχείριση και θεραπεία των διαβητικών ελκών



Πηγή: Understanding Diabetic Foot Infection and its Management¹⁶

Κεφάλαιο 2: Θεραπευτικές Παρεμβάσεις

Η επούλωση του διαβητικού έλκους αποτελεί μια περίπλοκη διαδικασία την οποία αναλαμβάνει η επιστημονική ομάδα και περιλαμβάνει τον καθαρισμό του έλκους, την επιλογή των κατάλληλων επιθέματων, την αποφόρτιση του έλκους, την αγγειακή αξιολόγηση, τον έλεγχο της υπάρχουσας φλεγμονής και τον γλυκαιμικό έλεγχο.⁵

Οι θεραπευτικοί μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι ο χειρουργικός καθαρισμός, τα επιθέματα και οι τοπικοί παράγοντες, το υπερβαρικό οξυγόνο, η αρνητική πίεση, ακυτταρικά βιοπροϊόντα, αυξητικοί παράγοντες, δερματικά μοσχεύματα και άλλα.^{5,12}

2.1. Χειρουργικός καθαρισμός

Ο χειρουργικός καθαρισμός περιλαμβάνει την απομάκρυνση του μη βιώσιμου και νεκρωτικού ιστού καθώς και του περιβάλλοντος τύλου. Η διαδικασία αυτή προάγει τον σχηματισμό του κοκκιώδους ιστού, την επανεπιθηλιοποίηση και τον έλεγχο των λοιμώξεων καθώς ο μη βιώσιμος ιστός συμβάλλει στην ανάπτυξη των βακτηρίων και στη συνέχεια στην καθυστέρηση της επουλωτικής διαδικασίας.^{12,16,17,47}

2.2. Μη χειρουργικός καθαρισμός

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι ο αυτολυτικός καθαρισμός με υδρογέλη, ο ενζυματικός καθαρισμός, η βιοχειρουργική και η υδροθεραπεία.¹²

2.2.1. Αυτολυτικός καθαρισμός: Η υδρογέλη αποτελείται κυρίως από νερό, απορροφά το εξίδρωμα του τραύματος με αποτέλεσμα να δημιουργείται το κατάλληλο περιβάλλον υγρασίας και να διασπάται ο νεκρωτικός ιστός.^{12,17}

2.2.2. Ενζυματικός καθαρισμός: περιέχει πρωτεολυτικά ένζυμα τα οποία προκαλούν ενζυματική απολέπιση και συμβάλλουν στην απομάκρυνση του νεκρωτικού ιστού.^{12,17}

2.2.3. Θεραπεία με προνύμφες (Maggots): Η μέθοδος με προνύμφες χρησιμοποιείται για την αφαίρεση του νεκρωτικού ιστού καθώς οι προνύμφες καταναλώνουν τους μη βιώσιμους ιστούς και αφήνουν το τραύμα καθαρό.^{12,18}

2.2.4. Υδροθεραπεία: Η υδροθεραπεία είναι ένα σύστημα υδροχειρουργικής το οποίο χρησιμοποιεί ένα ρεύμα υψηλής πίεσης αποστειρωμένου φυσιολογικού ορού (σύστημα Verajet). Η συσκευή απομακρύνει λεπτά στρώματα ιστού επιτρέποντας τον έλεγχο του βάθους της αφαίρεσης του τραύματος και επιτρέπει στον χειριστή του να το χρησιμοποιήσει έως ότου θεωρήσει την πληγή καθαρή και έτοιμη για το επόμενο στάδιο της επούλωσης.^{12,17,19}

2.3. Επιθέματα

Στο εμπόριο υπάρχουν διάφορα είδη επιθεμάτων κατάλληλα για την εφαρμογή του διαβητικού έλκους. Στόχος των επιθεμάτων είναι η δημιουργία υγρού περιβάλλοντος στο έλκος προκειμένου να προάγει την κοκκιοποίηση, την αγγειογένεση, τις αυτολυτικές διεργασίες, την μετανάστευση των επιδερμικών κυττάρων και τη διαχείριση του εξιδρώματος.^{12,16}

Οι κύριες κατηγορίες των επιθεμάτων είναι:

1. Υδροκολοειδή επιθέματα
2. Αλγηνικά
3. Αφρώδη επιθέματα
4. Υδροτριχοειδικά επιθέματα
5. Απλές μεμβράνες
6. Απολεπιστικοί παράγοντες
7. Αντιμικροβιακοί παράγοντες
8. Επιθέματα με κολλαγόνο και υποκατάστατα δέρματος
9. Αναλγητικά επιθέματα¹⁴

2.4. Αποφόρτιση του τραύματος

Η ανακατανομή των πιέσεων στην πελματιαία επιφάνεια είναι ένα κρίσιμο σημείο για την επούλωση του έλκους. Η τροποποίηση των υποδημάτων, η χρήση ειδικής μπότας και η δημιουργία ειδικών ορθωτικών πελμάτων παρέχουν στο πέλμα την σωστή κατανομή των πιέσεων και την αποφόρτιση στο σημείο του έλκους.¹²

2.5. Θεραπεία με αρνητική πίεση

Η θεραπεία με αρνητική πίεση (NPWT) είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιείται στη διαδικασία επούλωσης του διαβητικού έλκους. Εφαρμόζεται στην επιφάνεια του έλκους ένα εύκαμπτο, αποστειρωμένο, πορώδες, αφρώδες επίθεμα το οποίο καλύπτει την κοιλότητα του έλκους και επάνω τοποθετείται ένα αυτοκόλλητο στο οποίο συνδέεται ο εκκενωτικός σωλήνας και η συσκευή VAC. Το VAC αναρροφά μεγάλο όγκο υγρών συμπεριλαμβανομένου και των μολυσματικών υγρών και προάγει την αύξηση της αιματικής ροής, τη μείωση του οιδήματος, τον σχηματισμό του κοκκιδώδους ιστού, μειώνει τη δυσοσμία, διατηρεί το τραύμα καθαρό και συμβάλλει στην επουλωτική διαδικασία.^{12,19,20,47}

2.6. Υπερβαρικό Οξυγόνο

Το Υπερβαρικό Οξυγόνο είναι μία μέθοδος που φαίνεται να παρεμβαίνει στην ιστικήυποξία και στη διέγερση της επουλωτικής διαδικασίας σε ασθενείς με διαβητικό έλκος. Το Υπερβαρικό Οξυγόνο (HBOT) χορηγείται στους ασθενείς σε έναν θάλαμο συμπίεσης ο οποίος παρέχει εισπνοή οξυγόνου 100%.^{12,19,20,47}

2.7. Αυξητικοί Παράγοντες

Μια πρόσθετη μέθοδος στην επούλωση του διαβητικού έλκους είναι η εφαρμογή αυξητικών παραγόντων στην κοιλότητα του έλκους. Στους αυξητικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται οι αυξητικοί παράγοντες ινοβλαστών, επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων και αυξητικός παράγοντας από αιμοπετάλια. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν φαίνεται ότι οι αυξητικοί παράγοντες είχαν θετική επίδραση στην επούλωση του έλκους.^{12,19}

2.8. Δερματικά Μόσχευματα

Η κάλυψη του έλκους με δερματικό μόσχευμα θεωρείται μία απλή τεχνική με μοναδική προϋπόθεση το τραύμα να είναι υγιή με κοκκιώδη ιστό. Οι κρημνοί που χρησιμοποιούνται είναι από τον μηρό, την κνήμη ή την πελματιαία καμάρα.²⁰

Κεφάλαιο 3: Μέλι και τα Παράγωγά του

Ανάμεσα στις θεραπευτικές μεθόδους είναι και η χρήση των προϊόντων τις μέλισσας σε ποικίλες μορφές όπως γέλης, επιθέματος, σπρέι και άλλα. Τα προϊόντα της

μέλισσας είναι το μέλι, η πρόπολη, ο βασιλικός πολτός, η γύρη, το δηλητήριο της μέλισσας, το κερί και το ψωμί της μέλισσας. Στην επούλωση του τραύματος σύμφωνα με μελέτες φαίνεται να έχουν θεραπευτική επίδραση το μέλι, η πρόπολη, ο βασιλικός πολτός, η γύρη της μέλισσας, το κερί και το δηλητήριο της μέλισσας.^{22,24}

3.1. Μέλι

Η θεραπευτική επίδραση του μελιού στην επούλωση τραυμάτων είχε αναγνωριστεί από τους Σουμέριους το 2100-2000 π.Χ.. Επίσης το μέλι το χρησιμοποιούσαν στην αρχαιότητα στην επούλωση πληγών, λόγω της αντιμικροβιακής του ιδιότητας. Χρησιμοποιήθηκε ομοίως από τους Αιγύπτιους, Έλληνες, Ρωμαίους και Κινέζους.^{24,25}

Το μέλι το συλλέγουν οι μέλισσες από το νέκταρ των λουλουδιών. Τα βασικά συστατικά είναι η γλυκόζη και η φρουκτόζη και ανάλογα από τη γεωγραφική θέση και την εποχή επηρεάζεται και η σύνθεσή του. Το μέλι αποτελείται τουλάχιστον από 181 συστατικά, υδατάνθρακες (82,4%), φρουκτόζη (38,5%), γλυκόζη (31%), άλλα σάκχαρα (12,9%), νερό (17,1%), πρωτεΐνη (0,5%), οργανικά οξέα, πολυμεταλλικά άλατα, αμινοξέα, βιταμίνες, φαινόλες και ενώσεις. Επίσης περιέχει μικρές ποσότητες βιοδραστικών συστατικών, όπως φαινολικό οξύ, φλαβονοειδή και α- τοκοφερόλη.^{6,7,24,25}

Το μέλι χρησιμοποιείται στη θεραπεία οξέων και χρόνιων τραυμάτων, ελκών, εγκαυμάτων και άλλων δερματικών παθήσεων λόγω της αντιβακτηριακής, αντιφλεγμονώδους, αντιοξειδωτικής και επουλωτικής του δράσης καθώς επίσης προάγει την επιθηλιοποίηση, την αγγειογένεση, την νεαροποίηση του τραύματος και ευνοεί την αναγέννηση κατεστραμμένου ιστού.^{21,22,24,25}

Η αντιβακτηριακή δράση του μελιού οφείλεται στην υψηλή οσμωτικότητα του, στη χαμηλή δράση του σε νερό, στην οξύτητά του καθώς και σε χημικές ενώσεις όπως του υπεροξειδίου του υδρογόνου, στις φαινολικές ενώσεις, στη μεθυλγλυοξάλη και στο πεπτιδίο της μέλισσας defensin-1. Η οσμωτικότητα του μελιού οφείλεται στην υψηλή συγκέντρωσή του σε σάκχαρα τα οποία συρρικνώνουν τα βακτηριακά κύτταρα λόγω αφυδάτωσης με συνέπεια να αδυνατούν να επιβιώσουν. Επιπλέον η χαμηλή συγκέντρωση του νερού κυμαίνεται από 0,562 έως 0,62, συγκέντρωση κατά την οποία τα βακτήρια ή άλλοι μικροοργανισμοί δεν έχουν την δυνατότητα να αναπτυχθούν. Το μέλι συμβάλλει στην προώθηση των λεμφοκυττάρων, στην παραγωγή αντισωμάτων, κυτοκινών, ανοσοτροποποίησης και μονοξειδίου του αζώτου (NO). Σε μελέτες που

πραγματοποιήθηκαν φαίνεται ότι αυτά τα συστατικά του μελιού μπορούν να δράσουν έναντι της βιομεμβράνης μειώνοντας τη μεταβολική δραστηριότητα και τη γονιδιακή έκφραση των βακτηρίων. Επιπλέον ένα ευρύ φάσμα βακτηρίων τα οποία είναι ανθεκτικά στα αντιβιοτικά, η συνδυαστική θεραπεία μελιού με αντιβιοτικά φαίνεται να μειώνει την βακτηριακή ανάπτυξη και να συμμετέχει στη ταχύτερη επούλωση του τραύματος. Από διάφορες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν έδειξαν θετικά αποτελέσματα στη συνεργική δράση του μελιού με τα αντιβιοτικά έναντι των μικροοργανισμών και των βιοφίλμ. ^{6,7,26-30}

Η αντιφλεγμονώδη δράση του μελιού οφείλεται στις φαινολικές ενώσεις, οι οποίες μειώνουν τη δράση των ελεύθερων ριζών με συνέπεια να προλαμβάνεται η νέκρωση των ιστών. Επιπλέον μειώνεται η δράση της κυκλοξυγενάσης 1 και 2 (COX 1 και COX 2) η οποία παρεμβαίνει στη σύνθεση των προσταγλανδινών, οι οποίες μειώνοντας την συγκέντρωσή τους στο πλάσμα μειώνεται η φλεγμονή, το οίδημα και ο πόνος. ^{21,22,24,25}

Η αντιοξειδωτική δράση του μελιού οφείλεται στις φαινολικές ενώσεις, στη τοκοφερόλη, στο ασκορβικό οξύ, στο ένζυμο της καταλάσης και στο υπεροξειδίο της δυσμουτάσης. Συνέπεια αυτών είναι η ελάττωση των αρνητικών επιπτώσεων των αντιδρώντων ειδών οξυγόνου (ROS) και αζώτου, την αναστολή ενζύμων που παράγουν ανιόντα υπεροξειδίου με αποτέλεσμα να προλαμβάνεται ο σχηματισμός των ελεύθερων ριζών, οι οποίες προκαλούν καταστροφή του ιστού και καθυστέρηση του χρόνου επούλωσης. ^{6,7,26,27,29}

Μία άλλη δράση του μελιού είναι η νεαροποίηση του έλκους και η πρόληψη σχηματισμού νεκρωτικής εσχάρας. Το μέλι έχει υψηλή οσμωτικότητα και διατηρεί ένα υγρό περιβάλλον στο τραύμα. Το υγρό περιβάλλον στη επιφάνεια του τραύματος επιτυγχάνεται από τη δημιουργία ενός υγρού στρώματος που αναπτύσσεται από το μέλι και τα λεμφικά υγρά. Τα λεμφικά υγρά τα οποία είναι πλούσια σε πρωτεάσες δραστηριοποιούνται από την παραγωγή του υπεροξειδίου του υδρογόνου όταν το μέλι είναι σε αραιωμένη μορφή και συμμετέχουν στην νεαροποίηση. Με αυτόν τον τρόπο προκαλείται αυτόματη αφαίρεση του νεκρωτικού-εξασθενημένου ιστού χωρίς να προκαλείται πόνος και επιπρόσθετος τραυματισμός του υπάρχοντος έλκους. ^{6,7,27}

Το μέλι επιπλέον προάγει την αγγειογένεση καθώς το υπεροξειδίο του υδρογόνου που παράγεται από τη γλυκόζη σε συνδυασμό με τη δράση του ενζύμου οξειδάση της γλυκόζης που περιέχει το μέλι, προσελκύουν λευκοκύτταρα στο τραυματισμένο ιστό. Τα μακροφάγα απελευθερώνουν τον αγγειακό ενδοθηλιακό

αυξητικό παράγοντα (VEGF) μέσω μιας οξειδωτικής επαγωγής, με συνεπεία τη διέγερση της αγγειογένεσης. Επιπλέον τα αμινοξέα, οι βιταμίνες και τα ιχνοστοιχεία καθώς και τα σάκχαρα που υπάρχουν στο μέλι αποτελούν πηγή ενέργειας για τα κύτταρα και ενισχύουν τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. ^{6,7,27,29-32}

Τέλος το μέλι προάγει τον ρυθμό επούλωσης καθώς έχει υψηλή οσμωτικότητα, χαμηλή δράση σε νερό, οξύτητα και αντιμικροβιακά συστατικά. Τα στοιχεία αυτά του μελιού μειώνουν τη δράση των πρωτεασών, όπου η αύξηση των πρωτεασών καταστρέφουν το πλάσμα ινονεκτίνης και τη μήτρα του κολλαγόνου, που είναι απαραίτητα για τη δράση των ινοβλαστών και την επιθηλιοποίηση. Επίσης το χαμηλό pH ενισχύει τη διαθεσιμότητα του οξυγόνου στους ιστούς και τα θρεπτικά συστατικά του μελιού διεγείρουν την κυτταρική ανάπτυξη, την επιθηλιοποίηση, την μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και τέλος την ανάπτυξη νέου ιστού. ^{6,7,27,29-32}

3.2. Πρόπολη

Η χρήση της πρόπολης φαίνεται να ξεκινάει από το 300 π. Χ. ως παραδοσιακό φάρμακο και χρησιμοποιήθηκε από τους αρχαίους Αιγύπτιους, Πέρσες και Ρωμαίους. Ο Ιπποκράτης χρησιμοποιούσε την πρόπολη για την επούλωση ελκών, εξωτερικών και εσωτερικών πληγών. Επιπλέον κατά την διάρκεια του Β' Παγκοσμίου πολέμου χρησιμοποιήθηκε για θεραπεία τραυματισμών. Οι Αιγύπτιοι γνώριζαν τις αντισηπτικές ιδιότητες της πρόπολης και τη χρησιμοποιούσαν για την ταρίχευση των νεκρών και για την επούλωση των πληγών. Το 17ο αιώνα δημιουργήθηκαν θεραπευτικές αλοιφές με κύριο συστατικό τους την πρόπολη ενώ το 19ο και 20ο αιώνα καθορίστηκε η χημική σύσταση της πρόπολης. Επιστήμονες υποστήριξαν ότι η πρόπολη είναι μια σημαντική ιατρική ουσία στην επούλωση πληγών, ελκών κάτω άκρων και συμβάλλει στην αναγέννηση των ιστών, τη θεραπεία εγκαυμάτων καθώς και σε άλλα δερματικά νοσήματα. ^{8,32,49}

Η πρόπολη είναι μια ρητινώδης ουσία που συλλέγεται από τις εργάτριες μέλισσες από τα μπουμπούκια των δέντρων, τα κωνοφόρα, τις καστανιές, τη λεύκα, την ιτιά κ.ά. Οι μέλισσες χρησιμοποιούν την πρόπολη ως δομικό υλικό στην κυψέλη τους για το κλείσιμο των ρωγμών καθώς και ως αντισηπτικό για την αποφυγή ανάπτυξης μολύνσεων εντός της κυψέλης. Η σύνθεση της πρόπολης διαφέρει από κυψέλη σε κυψέλη, από περιοχή σε περιοχή και εξαρτάται από το υψόμετρο, την εποχικότητα, τη βλάστηση, τον χρόνο συλλογής και τον φωτισμό. Το χρώμα της

πρόπολης ποικίλλει και μπορεί να είναι σκούρο καφέ, πράσινο, κόκκινο, μαύρο και σε λευκές αποχρώσεις.^{6,7,8,32,49}

Η χημική σύνθεση της πρόπολης αποτελείται από περισσότερα 300 διαφορετικά συστατικά. Γενικά περιέχει φλαβονοειδή, φαινολικά οξέα, κινναμωνικά οξέα, εστέρες, γλυκερίδια, φαινολικές αλδεΐδες και κετόνες κτλ. Τα ποσοστά αυτών είναι 50% πητίνες και φυτικό βάλσαμο, 30% κεριά μέλισσας, 5% γύρη, 10% αιθέρια και αρωματικά έλαια και 5% οργανικές ενώσεις. Τα ποσοστά τους ποικίλλουν και εξαρτώνται από το χρόνο συλλογής και τη γεωγραφική περιοχή. Επιπλέον περιέχει βιταμίνες B1, B2, B6, C, και E και χρήσιμα μέταλλα όπως μαγνήσιο (Mg), ασβέστιο (Ca), κάλιο (K), νάτριο (Na), χαλκό (Cu), ψευδάργυρο (Zn), μαγγάνιο (Mn) και σίδηρο(Fe).^{6,7,8,32,49}

Η πρόπολη αποτελεί ένα προϊόν με αντιβακτηριακή, αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική, αντιμυκητιακή, αντική δράση κλπ.^{6,7,8,32,33,49}

Η αντιβακτηριακή δράση της πρόπολης σχετίζεται με τα φλαβονοειδή, τα αρωματικά οξέα και τους εστέρες που περιέχει. Τα συστατικά αυτά επιταχύνουν την επούλωση καθώς ο έλεγχος της μόλυνσης αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην επουλωτική διαδικασία. Η πρόπολη φαίνεται να δρα αποτελεσματικά έναντι των θετικών κατά Gram βακτηρίων ενώ στα αρνητικά κατά Gram βακτήρια φαίνεται να περιορίζει την ανάπτυξή τους. Επιπλέον η πρόπολη εκτός από την αντιβακτηριακή της δράση έχει και βακτηριοκτόνο δράση καθώς καταστρέφει το κυτταρικό τοίχωμα των βακτηρίων, το βακτηριακό κυτταρόπλασμα, συμβάλλει στη διακοπή της σύνθεσης πρωτεϊνών και στη διαίρεση των βακτηριακών κυττάρων.^{6,7,8,31,32}

Η αντιοξειδωτική δράση της πρόπολης οφείλεται στη γαλανγκίνη, πινοκεμπρίνη και στις πολυφαινόλες που περιέχει. Η αντιοξειδωτική δράση της πρόπολης συμβάλλει στη μείωση των ελεύθερων ριζών (ROS), αποτρέπει την καταστροφή ή την οξείδωση της βιταμίνης C, τα λιπίδια και άλλες ενώσεις και προάγει την αύξηση του κολλαγόνου τύπου I και III στους ιστούς. Η μείωση των ελεύθερων ριζών (ROS) και η συσσώρευση κολλαγόνου συμβάλλουν στην ανάπτυξη του κοκκιώδους ιστού.^{6,7,8,31,32}

Η πρόπολη περιλαμβάνει και αντισηπτικές ιδιότητες. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία σταφυλοκοκκικών, στρεπτοκοκκικών και μυκητιασικών λοιμώξεων. Η χρυσίνη (φλαβονοειδής) που περιέχει η πρόπολη παρέχει αναλγητική δράση. Η πρόπολη διεγείρει τη συσσώρευση γλυκοζαμινογλυκάνης η οποία συμβάλλει στην κοκκιοποίηση, την ανάπτυξη ιστών και στη συστολή του τραύματος. Επιπλέον αυξάνει τη συσσώρευση κολλαγόνου τύπου III επιταχύνοντας την επουλωτική διαδικασία. Το

καφεϊκό οξύ της πρόπολης έχει αντιφλεγμονώδη δράση και η γενιστεΐνη διεγείρει την αγγειογένεση.^{8,32}

Η πρόπολη φαίνεται να έχει αντιμυκητιακή και μυκητοκτόνο δράση λόγω της παρουσίας φλαβονοειδών και καφεϊκού οξέος που περιέχει. Η πρόπολη φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα έναντι δερματικών μυκήτων όπως *Candida*, *Trichophyton*, *Mycobacteria* και *Fusarium*.^{8,32}

Η επουλωτική δράση της πρόπολης οφείλεται στην παρουσία βιοφλαβονοειδών, βιταμίνης C, αργινίνης, συμπλέγματος B, προβιταμίνης A και ορισμένα από τα μέταλλα που περιέχει. Τα συστατικά αυτά επιταχύνουν διάφορες ενζυματικές αντιδράσεις, την κυκλοφορία του αίματος, τον μεταβολισμό των κυττάρων και τον σχηματισμό ινών κολλαγόνου. Επίσης μειώνεται η ποσότητα των ελεύθερων ριζών, συμβάλλουν στην επιδιόρθωση των ιστών και την αναγέννηση του τραύματος.^{8,32}

3.3. Βασιλικός πολτός

Ο βασιλικός πολτός είναι μια παχύρρευστη ουσία που εκκρίνεται από τους κάτω γνάθους και τους υποφαρυγγικούς αδένες από τις εργάτριες μέλισσες. Είναι η αποκλειστική τροφή της βασίλισσας μέλισσας και θεωρείται υπερτροφή, γι' αυτό το λόγο η βασίλισσα μέλισσα έχει μακροζωία συγκριτικά με τις υπόλοιπες μέλισσες.^{7,27,28}

Ο βασιλικός πολτός αποτελείται από πεπτίδια (ζελαΐνες I, II, III, IV), πρωτεΐνες, ένζυμα (αμυλάση, ινβεργτάση, καταλάση, όξινη φωσφατάση και λυσοζύμη), υδατάνθρακες (κυρίως μονοσακχαρίτες: φρουκτόζη, γλυκόζη, ολιγοσακχαρίτες), λιπίδια, βιταμίνες (κυρίως B) και μέταλλα (κάλιο, νάτριο, μαγνήσιο, φώσφορο, θείο, ασβέστιο, ψευδάργυρο, σίδηρο, χαλκό).^{7,27,28}

Ο βασιλικός πολτός παρέχει ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων συμπεριλαμβανομένου της αντιβακτηριακής, αντιφλεγμονώδους και αντιοξειδωτικής δράσης. Η αντιφλεγμονώδη δράση του στην επούλωση των τραυμάτων συμβαίνει λόγω της αναστολής παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών TNF-a, IL-6, IL-1. Επιπλέον ο βασιλικός πολτός παρέχει προστατευτική δράση στα αιμοφόρα αγγεία, προάγει την επανεπιθηλιοποίηση του τραύματος, καθώς επίσης αυξάνει και τη μετανάστευση των κερατινοκυττάρων.^{7,27}

3.4. Γύρη

Η γύρη συλλέγεται από τα φυτά και εναποτίθεται στη κηρήθρα όπου εκεί υφίσταται γαλακτική ζύμωση και παράγεται το μελισσοκομικό ψωμί. Το ψωμί της μέλισσας και η γύρη έχουν βακτηριοκτόνο και βακτηριοστατική δράση.^{7,27}

Η γύρη περιλαμβάνει περισσότερες από 200 δραστικές ουσίες. Περιέχει πρωτεΐνες (22,7%), αμινοξέα (10,4%), υδατάνθρακες (30,8%), σάκχαρα (25,7%), λιπαρά οξέα (0,4%) καθώς επίσης και νουκλεϊκά οξέα, βιταμίνες (B1,B2,B3, B5, B6, C, H, E) και μέταλλα (κάλιο, ασβέστιο, φωσφόρο, σίδηρο, ψευδάργυρο, χαλκό, μαγγάνιο).^{7,27,48}

Η γύρη των μελισσών παρέχει αντιμυκητιακή, αντιμικροβιακή και αντιφλεγμονώδη δράση. Τα φλαβονοειδή και τα φαινολικά οξέα της γύρης συμβάλλουν στην αντιμυκητιακή και αντιμικροβιακή δράση ενώ τα φαινολικά οξέα, τα λιπαρά οξέα και οι φυτοστερόλες συμβάλλουν στην αντιφλεγμονώδη δράση της.^{7,27,48}

3.5. Κερί μέλισσας

Το κερί της μέλισσας παράγεται από τους αδένες που βρίσκονται στη κοιλιά της μέλισσας. Το κερί λαμβάνεται από τις κηρήθρες.^{19,20}

Το κερί της μέλισσας περιέχει μικρότερο φάσμα δραστικών ουσιών και χρησιμοποιείται κυρίως σε καλλυντικά προϊόντα ως γαλακτοποιητικός παράγοντας. Το κερί περιέχει ένα σημαντικό συστατικό τη βιταμίνη A, η οποία διεγείρει τη μιτωτική διαίρεση στην επιδερμίδα, επιβραδύνει την αποδόμηση του κολλαγόνου με συνέπεια την επιτάχυνση της επουλωτικής διαδικασίας.^{24,25}

3.6. Δηλητήριο της μέλισσας

Το δηλητήριο της μέλισσας αποτελείται από ένα μείγμα πεπτιδίων και πεπτιδίου αποκοκκίωσης μαστοκυττάρων, το οποίο ονομάζεται και απιτοξίνη.^{19,20}

Το δηλητήριο της μέλισσας συμβάλλει στην επούλωση του τραύματος λόγω της αντιφλεγμονώδους, αντιμικροβιακής και αντιοξειδωτικής του δράσης. Η έκφραση του TGF-β1, της φμπρονεκτίνης, του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα

(VEGF) και του κολλαγόνου I που προκαλείται από το δηλητήριο της μέλισσας ενισχύει τον μηχανισμό της επούλωσης του τραύματος.^{24,25}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1. Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσης εργασίας είναι η διερεύνηση της συμβολής των προϊόντων της μέλισσας στην επούλωση των διαβητικών ελκών και πως το καθένα συμβάλλει στην επουλωτική διαδικασία σύμφωνα με τις ιδιότητές του.

4.2. Υλικό - Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας με χρήση των βάσεων δεδομένων PubMed, Scopus και Google Scholar με όρους: diabetic foot ulcer (διαβητικό έλκος) AND bee products (προϊόντα μέλισσας) AND honey (μέλι) AND propolis (πρόπολη) AND royal jelly (βασιλικός πολτός). Τα άρθρα που θα ληφθούν υπόψιν θα αφορούν ασθενείς με διαβητικά έλκη και θα εξετάζεται η επουλωτική διαδικασία μετά την εφαρμογή των προϊόντων της μέλισσας. Ως κριτήρια εισόδου των μελετών ορίστηκαν τα εξής:

- Να αφορούν RCTs, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Comparative Study
- Να αφορούν το διάστημα από 2012 έως 2022
- Η γλώσσα να είναι η αγγλική.
- Να είναι διαθέσιμο το πλήρες κείμενο.
- Τα πειραματικά δεδομένα να αφορούν ανθρώπους.

Ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν τα εξής:

- Άρθρα με ημερομηνία συγγραφής πριν το 2016.
- Οποιαδήποτε άλλη γλώσσα εκτός της αγγλικής.
- Μη διαθέσιμο πλήρες κείμενο.
- Μελέτες που βασίστηκαν σε πειραματικά δεδομένα από ζώα

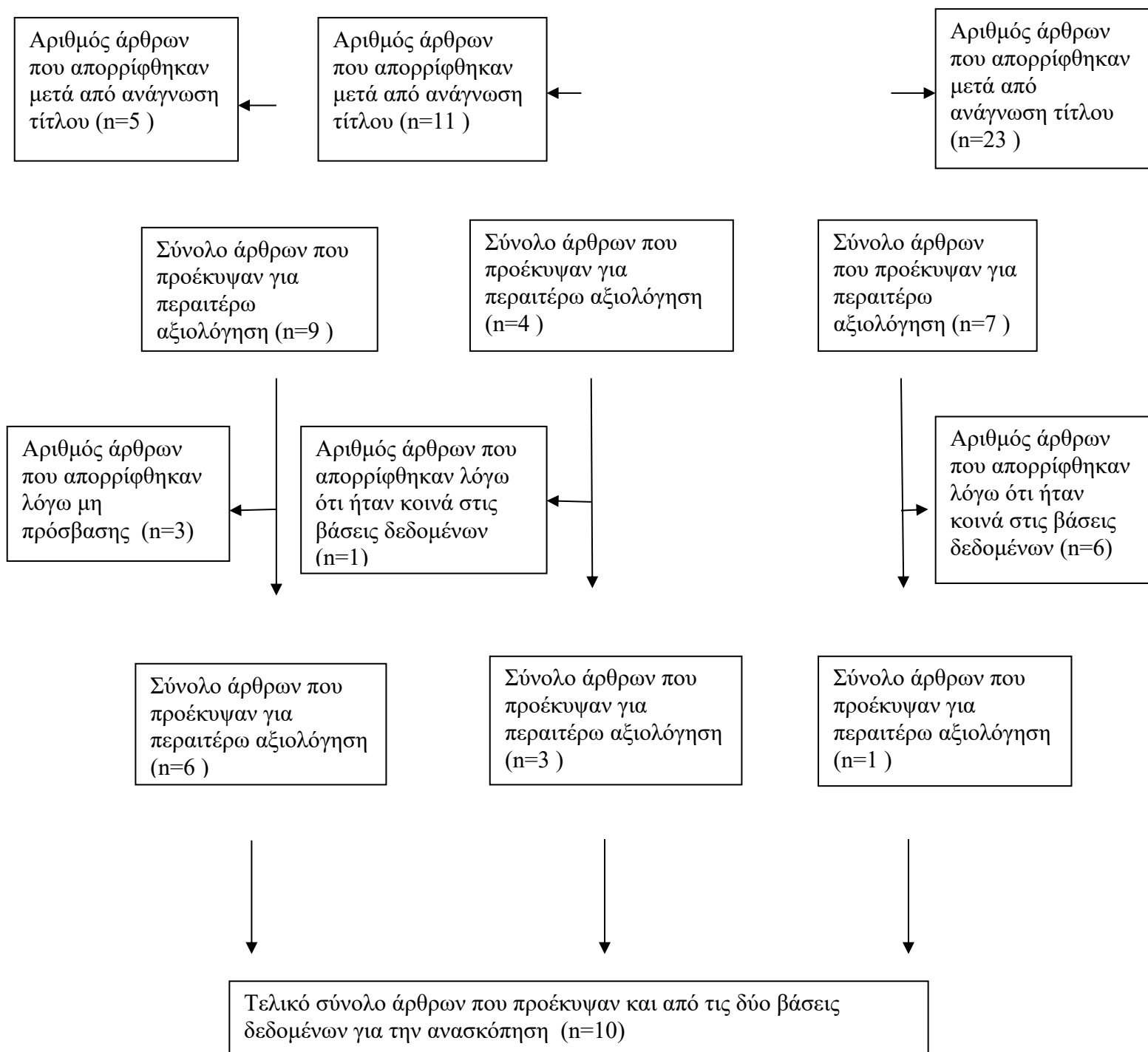
Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν 14 άρθρα στη PubMed, 31 άρθρα στη Scopus και 15 άρθρα στη Google Scholar. Το σύνολο των άρθρων και από τις τρεις βάσεις δεδομένων ήταν 59. Απορρίφθηκαν 39 μετά από ανάγνωση τίτλου. Παρέμειναν 20 άρθρα για περαιτέρω αξιολόγηση από τα οποία απορρίφθηκαν 3 λόγω μη πρόσβασης και 7 τα οποία ήταν κοινά στις βάσεις δεδομένων. Το τελικό σύνολο των μελετών που προέκυψαν για την ανασκόπηση ήταν 10. (διάγραμμα ροής)

Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής των μελετών που ανασκοπήθηκαν.

Σύνολο άρθρων που προέκυψαν από την PUBMED (n=14)

Σύνολο άρθρων που προέκυψαν από την GOOGLESCHOLAR (n=15)

Σύνολο άρθρων που προέκυψαν από την Scopus (n=30)



4.3. Αποτελέσματα

Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή του RameshS. Konjalagietal 2019, αξιολογήθηκε η επίδραση επιθέματος με μέλι έναντι του επιθέματος με ιωδιούχου ποβιδόνης ως προς τη μείωση του μεγέθους του έλκους. Στη μελέτη συμμετείχαν 64 ασθενείς οι οποίοι χωρίστηκαν στην Ομάδα Α n=32 στους οποίους εφαρμόστηκε

επίθεμα μελιού και στην Ομάδα Β n=32 όπου εφαρμόστηκε επίθεμα ιωδιούχου ποβιδόνης. Οι ασθενείς είχαν έλκη βαθμού 1 και 2 κατά Wagner και αξιολογήθηκαν για 15 ημέρες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η διαφορά στη μείωση του μεγέθους του έλκους στη διάρκεια των πρώτων 10 ημερών δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των ομάδων $P>0,05$. Στην περίοδο παρακολούθησης μέχρι την 15η ημέρα η μείωση του μεγέθους του έλκους ήταν στατιστικά σημαντική στην Ομάδα Α έναντι της Ομάδας Β $P<0,05$. Συμπερασματικά φαίνεται ότι το επίθεμα μελιού έχει θετική επίδραση στη μείωση του μεγέθους των διαβητικών ελκών.³⁸

Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή του Zohreh Karimietal 2019, έγινε αξιολόγηση της επίδρασης του μελιού, του ελαιόλαδου και συμβατικής θεραπείας στην επούλωση του διαβητικού έλκους. Συμμετείχαν 45 ασθενείς με έλκη διαβητικού ποδιού βαθμού 1 και 2 κατά Wagner. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε Ομάδα μελιού, όπου μετά τον καθαρισμό του έλκους με φυσιολογικό ορό εφαρμόστηκαν γάζες με μέλι, σε Ομάδα ελαιόλαδου, όπου μετά τον καθαρισμό εφαρμόστηκαν γάζες με ελαιόλαδο 4ml και σε Ομάδα ελέγχου, όπου μετά τον καθαρισμό του έλκους εφαρμόστηκαν αποστειρωμένες γάζες. Η παρακολούθηση της θεραπείας διήρκησε 1 μήνα. Τα διαβητικά έλκη αξιολογήθηκαν σε τέσσερις μεταβλητές τη διαβάθμιση του έλκους, το χρώμα, τη κατάσταση του περιβάλλοντος ιστού και τη παροχέτευση του έλκους. Συνολική βαθμολογία της αξιολόγησης ήταν 400 που δηλώνει επούλωση του έλκους. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ο βαθμός επούλωσης του έλκους πριν και μετά την παρέμβαση στην ομάδα μελιού ήταν 267,5 και 371,5 αντίστοιχα ($P<0,0001$), στην Ομάδα ελαιόλαδου 253,0 και 330,5 αντίστοιχα ($P<0,0001$) και στην Ομάδα ελέγχου 277,5 και 268,0 αντίστοιχα ($P=0,57$). Συμπερασματικά φαίνεται ότι η Ομάδα μελιού και ελαιόλαδου ήταν εξίσου αποτελεσματικές στην επούλωση του διαβητικού έλκους σε σύγκριση με την Ομάδα ελέγχου.³⁶

Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη της Veronica Mujicaetal 2019, έγινε η αξιολόγηση της επίδρασης της πρόπολης στην επούλωση των διαβητικών ελκών. Η μελέτη συμπεριελάμβανε 31 ασθενείς όπου τυχαιοποιήθηκαν στην Ομάδα πρόπολης n=20, όπου λάμβαναν θεραπεία με σπρέι πρόπολης 3% (Beerolis) και στην Ομάδα ελέγχου n=11, όπου λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η μέγιστη διάρκεια παρακολούθησης ήταν 8 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η Ομάδα της πρόπολης είχε σημαντική διαφορά στην επούλωση του έλκους σε σχέση με την Ομάδα ελέγχου. Παρατηρήθηκε μείωση 4cm² του έλκους στην Ομάδα πρόπολης έναντι 3cm² μείωση της Ομάδας ελέγχου ($P=0,0317$). Επιπλέον, σε ιστολογικό έλεγχο

που πραγματοποιήθηκε στη διάρκεια της μελέτης φαίνεται ότι η τοπική χρήση της πρόπολης ενόησε την εναπόθεση συνδετικού ιστού, συνέβαλλε στην ισορροπία του οξειδωτικού στρες και στη μείωση της φλεγμονής.⁴¹

Σε μια προοπτική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη συγκριτική κλινική δοκιμή του Mohammed AlSaeed 2019, αξιολογήθηκε η θεραπεία διαβητικών νευροπαθητικών ελκών με υδρογέλη αργύρου ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε σύγκριση με επιθέματα μελιού Manuka (MH). Αξιολογήθηκε ο χρόνος επούλωσης, ο χρόνος παραμονής στο νοσοκομείο και ο χρόνος εξάλειψης της λοίμωξης. Συμμετείχαν n=71 ασθενείς οι οποίοι χωρίστηκαν στην Ομάδα I n=36 όπου λάμβαναν θεραπεία με μέλι TheraHoneyTMSheet και στην Ομάδα II n=35 όπου λάμβαναν θεραπεία με υδρογέλη αργύρου SilvasorbTMPerforatedSheetDressing. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι όσον αφορά την εξάλειψη της λοίμωξης και τον χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο η Ομάδα II υπερείχε σε σχέση με την Ομάδα I χωρίς σημαντική στατιστική διαφορά P>0,05. Ως προς τον χρόνο επούλωσης η Ομάδα I υπερείχε σε σχέση με την Ομάδα II χωρίς επίσης σημαντική στατιστική διαφορά P>0,005.³⁹

Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή του Mozghan Afkhamizadehetal 2017, αξιολογήθηκε η δράση της πρόπολης όσον αφορά το μέγεθος, το ερύθημα, το εξίδρωμα, τον αριθμό των λευκών αιμοπεταλίων (WBC) και ο ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR). Συμμετείχαν n=40 ασθενείς με διαβητικά έλκη βαθμού 1 και 2 κατά Wagner. Κατανεμήθηκαν σε Ομάδα περιπτώσεων n=20 όπου λάμβαναν θεραπεία με αλοιφή πρόπολης 5% 2 φορές την ημέρα και σε Ομάδα ελέγχου n=20 όπου λάμβαναν συμβατική θεραπεία. Μελετήθηκαν για 4 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν όσον αφορά τη μείωση του μεγέθους κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες ήταν στατιστικά σημαντική στην Ομάδα περιπτώσεων έναντι της Ομάδας ελέγχου P<0,001. Κατά την 3η και 4η εβδομάδα δεν υπήρχε σημαντική διαφορά P=0,30. Στην παρούσα μελέτη δεν παρουσιάζεται σημαντικά διαφορά ως προς το ερύθημα, το εξίδρωμα, ο αριθμός των λευκών αιμοπεταλίων και ο ρυθμός καθίζησης των ερυθροκυττάρων.⁴⁰

Σε μια πιλοτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη του Ka-kitTsangetal 2017, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του επιθέματος με νανοκρυσταλλικό άργυρο (nAg) έναντι του μελιού Manuka (MH) και συμβατικού επιθέματος. Η μελέτη συμπεριελάμβανε n=31 ασθενείς, n=11 στην Ομάδα nAg, n=10 στην Ομάδα MH και n=10 στην Συμβατική Ομάδα. Στην Ομάδα nAg χρησιμοποιήθηκε nAgActicoatTM απορροφητικό, στην Ομάδα MH χρησιμοποιήθηκε φύλλο γέλης MedihoneyTM και

στην Συμβατική Ομάδα γάζα παραφίνης Jelonet™. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 12 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η Ομάδα nAg ως προς την πλήρη επούλωση είχε υψηλότερο ποσοστό 81,8% σε σύγκριση με την Ομάδα MH 50% και τη Συμβατική Ομάδα 40% $P=0,267$. Ως προς το ρυθμό μείωσης του έλκους η Ομάδα nAg είχε υψηλότερο ποσοστό 97,45% από την Ομάδα MH 86,24% και τη Συμβατική Ομάδα 76,91% $P<0,0005$. Ως προς τους μικροοργανισμούς δεν παρουσιάστηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των Ομάδων $P=0,486$. Τέλος, φαίνεται ότι το επίθεμα nAg είναι δυνητικά ανώτερο σε σύγκριση με το μέλι Manuka και τη γάζα παραφίνης όσον αφορά τον ρυθμό μείωσης του μεγέθους του έλκους.³⁷

Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, διπλή, τυφλή κλινική δοκιμή του Mansour Siavashetal 2015, αξιολογήθηκε η αποτελεσματική δράση του βασιλικού πολτού στην επούλωση των διαβητικών ελκών. Η μελέτη συμπεριέλαβε $n=25$ ασθενείς οι οποίοι είχαν 64 έλκη και μελετήθηκαν τα 60 έλκη. Τα 60 έλκη χωρίστηκαν στην Ομάδα περιπτώσεων $n=30$ και στην Ομάδα ελέγχου $n=30$. Μελετήθηκε ο ρυθμός μείωσης του βάθους σε mm ανά ημέρα, ο ρυθμός μείωσης μήκους σε mm ανά ημέρα, ο ρυθμός μείωσης του πλάτους σε mm ανά ημέρα, η μέση διάρκεια πλήρους επούλωσης σε ημέρες και η επίπτωση πλήρους επούλωσης σε κάθε ομάδα. Ο κάθε ασθενείς επισκεπτόταν τρεις φορές την εβδομάδα το ιατρείο όπου εφαρμόζονταν θεραπεία με αποστειρωμένο βασιλικό πολτό 5% ή εικονικό φάρμακο και περίδεση του έλκους με αποστειρωμένη γάζα. Σε όλα τα έλκη εφαρμόστηκε η τυπική θεραπεία με καθαρισμό του έλκους με φυσιολογικό ορό, αποφόρτιση, αγγειακός έλεγχος και χειρουργικός καθαρισμός όπου θεωρούνταν απαραίτητο. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 3 μήνες ή μέχρι την πλήρη επούλωση του έλκους. Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν παρουσιάζουν σημαντική στατιστική διαφορά του βασιλικού πολτού έναντι του εικονικού φαρμάκου. Ο ρυθμός μείωσης του βάθους ήταν 0,009 στην Ομάδα εικονικού φαρμάκου και 0,01 mm/ημέρα στην Ομάδα βασιλικού πολτού $P=0,69$. Ο ρυθμός μείωσης μήκους ήταν 0,59 και 0,58 mm/ημέρα αντίστοιχα $P=0,95$. Ο ρυθμός μείωσης πλάτους 0,32 και 0,35 mm/ημέρα αντίστοιχα $P=0,7$. Η μέση διάρκεια πλήρους επούλωσης ήταν 36 και 38 ημέρες αντίστοιχα $P=0,74$ και επουλώθηκαν πλήρως 90,6% και 93,8% αντίστοιχα $P=0,6$.⁴³

Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή του Muhammad Imranetal 2015, έγινε αξιολόγηση της επίδρασης επιθέματος με μέλι Beri έναντι επιθέματος με φυσιολογικό ορό σε έλκη διαβητικού ποδιού. Η μελέτη συμπεριελάμβανε $n=348$ ασθενείς οι οποίοι είχαν έλκη βαθμού 1 και 2 κατά Wagner. Χωρίστηκαν σε Ομάδα A

n=179 όπου λάμβανε θεραπεία με επίθεμα μελιού και Ομάδα Β n=348 όπου λάμβανε θεραπεία με φυσιολογικό ορό. Αξιολογήθηκε η πλήρης επούλωση του έλκους και ο χρόνος επούλωσης του σε μέγιστο διάστημα 120 ημερών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι n=136 ασθενείς 75,97% επούλωσαν πλήρως στην Ομάδα Α έναντι n=97 ασθενών 57,39% στην ομάδα Β. Τα μερικώς επουλωμένα έλκη ήταν n=32 ασθενών 17,87% στην Ομάδα Α έναντι n=53 ασθενών 31,36% στην Ομάδα Β P=0,001. Ο μέσος χρόνος επούλωσης ήταν 18,00 (6-120 ημέρες) στην Ομάδα Α και 29,00 (7-120 ημέρες) στην Ομάδα Β P<0,001. Συμπερασματικά φαίνεται ότι το επίθεμα μελιού ήταν πιο αποτελεσματικό έναντι του επιθέματος με φυσιολογικό ορό.³⁵

Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή του FrancesR. Henshawet 2014, αξιολογήθηκε η αποτελεσματική δράση της πρόπολης στην επούλωση του διαβητικού έλκους. Συμμετείχαν n=108 ασθενείς από τους οποίους στους n=24 ασθενείς εφαρμόστηκε τοπικά πρόπολη σε υγρή μορφή και συγκρίθηκε με αντίστοιχη κοόρτης ελέγχου n=84 όπου εφαρμόστηκε τυπική θεραπεία σύμφωνα με τα Διεθνή πρότυπα φροντίδας DFU. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 6 εβδομάδες ή μέχρι την επούλωση. τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η επιφάνεια του έλκους κατά την 1η εβδομάδα μειώθηκε 41% στην Ομάδα πρόπολης έναντι 16% στην Ομάδα ελέγχου P<0,001. Κατά την 3η εβδομάδα μειώθηκε 63% έναντι 44% P<0,05. Ενώ τα ποσοστά των ελκών που επουλώθηκαν πλήρως κατά την 4η και 5η εβδομάδα ήταν 10% στην Ομάδα πρόπολης έναντι 2% στην Ομάδα ελέγχου P<0,01 και στην 7η εβδομάδα 13% έναντι 5% P<0,05. Επίσης στο επίπεδο του βακτηριακού φορτίου η Ομάδα της πρόπολης είχε μείωση 26% της πρώτες δέκα μέρες σε σύγκριση με την Ομάδα ελέγχου 1% P<0,001. Συμπερασματικά φαίνεται ότι η πρόπολη συμβάλλει στην επούλωση των διαβητικών ελκών.⁴²

Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη του AlexandrosV. Kamaratosetal, 2014, έγινε η αξιολόγηση στην επούλωση νευροπαθητικών ελκών διαβητικού ποδιού με επιθέματα μελιού Manuka (MHID) έναντι συμβατικών επιθεμάτων που αποτελούνταν από γάζες εμποτισμένες με φυσιολογικό ορό (CD). Η μελέτη συμπεριελάμβανε 63 ασθενείς με διαβήτη Τύπου II με νευροπαθητικά έλκη κάτω άκρων βαθμού 1 και 2 (ταξινόμηση Wagner). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε Ομάδα Ι n=32 όπου υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μέλι Manuka και Ομάδα ΙΙ n=31 όπου υποβλήθηκε σε θεραπεία με συμβατικά επιθέματα. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 16 εβδομάδες. Στους ασθενείς πραγματοποιήθηκε κατά την αρχική επίσκεψη χειρουργικός καθαρισμός και κατά τη διάρκεια της θεραπείας όποτε θεωρούνταν

απαραίτητο. Η αλλαγή του τραύματος αρχικά εφαρμοζόταν σε καθημερινή βάση και κατά την διάρκεια της επούλωσης μειωνόταν η συχνότητα των αλλαγών. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το ποσοστό επούλωσης μεταξύ των ομάδων δεν διέφερε σημαντικά στην Ομάδα I 97% έναντι της Ομάδας II 90%. Ο μέσος χρόνος επούλωσης παρουσιάζει σημαντική μείωση στην Ομάδα I 31±4 ημέρες έναντι της Ομάδας II 43±3 ημέρες (P<0,05). Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε ταχεία απολύμανση των ελκών κατά την 1η εβδομάδα της Ομάδας I 78,13% έναντι της Ομάδας II 35,5%. Κατά τη 2η, 4η και 6η εβδομάδα τα ποσοστά μειώθηκαν αντίστοιχα 15,62% έναντι 38,7%, 6,25% έναντι 12,9% και 0% έναντι 12,9%.³⁴

Πίνακας 4: Συνοπτική καταγραφή των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης σχετικά με τη δράση των προϊόντων της μέλισσας στην επούλωση του διαβητικού έλκους

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ- ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

<p>1. Konjalagi S. Rameshetal, 2019, Ινδία³⁸</p>	<p>Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή n=64 ασθενείς</p>	<p>Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε Ομάδα Α n=32 όπου έλαβαν θεραπεία με επίθεμα μελιού και στην Ομάδα Β όπου έλαβαν θεραπεία με επίθεμα ιωδιούχου ποβιδόνης. Η μελέτη διήρκησε 15 ημέρες.</p>	<p>Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η διαφορά στο μέγεθος του έλκους στη διάρκεια των 10 ημερών δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ της Ομάδας Α και Β. P>0,05</p> <p>Στην περίοδο παρακολούθησης μέχρι το τέλος της 15ης ημέρας η διαφορά μεγέθους στην Ομάδα Α ήταν στατιστικά σημαντική έναντι της Ομάδας Β. P<0,005</p>
<p>2. Karimi Z. et al, 2019, Ιράν³⁶</p>	<p>Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή n=45 ασθενείς</p>	<p>Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε Ομάδα μελιού όπου εφαρμόστηκε γάζα μελιού στο έλκος, Ομάδα ελαιόλαδου όπου εφαρμόστηκαν γάζες με ελαιόλαδο 4ml και Ομάδα ελέγχου με συμβατική θεραπεία. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1 μήνας.</p>	<p>Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το μέλι και το ελαιόλαδο ήταν εξίσου αποτελεσματικά σε σύγκριση με την συμβατική θεραπεία. Μέση βαθμολογία επούλωσης έλκους: Ομάδα μελιού P<0,0001 Ομάδα ελαιόλαδου P<0,0001 Ομάδα ελέγχου P=0,57</p>
<p>3. Mujica V. et al, 2019, Χιλή⁴¹</p>	<p>Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή n=28 ασθενείς</p>	<p>Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε Ομάδα Πρόπολης n=20 και Ομάδα Ελέγχου n=8.</p>	<p>Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η πρόπολη συμβάλλει στη μείωση του έλκους, στην</p>

		<p>Το μέγιστο διάστημα παρακολούθησης ήταν 8 εβδομάδες.</p> <p>Χρησιμοποιήθηκε σπρέι πρόπολης 3% (Beepolis) σε όλη την επιφάνεια του έλκους</p>	<p>ισορροπία του οξειδωτικού στρες και στη μείωση της φλεγμονής.</p> <p>Μείωση έλκους κατά Μέσο όρο:</p> <p>Ομάδα Πρόπολης 4cm²</p> <p>Ομάδα Ελέγχου 3cm²</p> <p>P=0,0317</p>
4.MohammedAlSaeed, 2019, Σαουδική Αραβία ³⁹	<p>Προοπτική, Διπλά τυφλή, Τυχαιοποιημένη συγκριτική κλινική δοκιμή n=71 ασθενείς</p>	<p>Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε Ομάδα I n=36 όπου λάμβαναν θεραπεία με μέλι Manuka 35gr και Ομάδα II n=35 όπου λάμβαναν θεραπεία με υδρογέλη αργύρου ελεγχόμενης αποδέσμευσης</p>	<p>Η μελέτη επαλήθευσε την αποτελεσματικότητα και των δύο θεραπειών ως προς τον έλεγχο της μόλυνσης του έλκους και τον χρόνο επούλωσης.</p> <p>P>0,05</p>
5.Mozhgan Afkhamizadehetal, 2017, Ιράν ⁴⁰	<p>Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή n=40 ασθενείς</p>	<p>Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε Ομάδα Περιπτώσεων n=20 όπου εφαρμόστηκε αλοιφή με πρόπολη 5% και Ομάδα Ελέγχου όπου εφαρμόστηκε συμβατική θεραπεία.</p> <p>Η διάρκεια της μελέτης ήταν 4 εβδομάδες.</p> <p>Στη μελέτη αξιολογήθηκαν η επούλωση του έλκους, το μέγεθος, το ερύθημα, το εξίδρωμα, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και ο ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR).</p>	<p>Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η μείωση του μεγέθους στην Ομάδα περιπτώσεων τις δύο πρώτες εβδομάδες ήταν στατιστικά σημαντική σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.</p> <p>P<0,001</p> <p>Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ της τρίτης και της τέταρτης εβδομάδας καθώς και όσον αφορά το ερύθημα (P=0,30), τη μείωση του εξιδρώματος (P=0,605), τον αριθμό των λευκών</p>

			αιμοσφαιρίων και τον ρυθμό καθίζησης ερυθροκυττάρων.
6.Tsang Ka-Kit et al, 2017, Κίνα ³⁷	Πιλοτική Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή n=31 ασθενείς	Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες. Ομάδα nAg=11 όπου εφαρμόστηκε επίθεμα με νανοκρυσταλλικό άργυρο (Acticoat) Ομάδα MH n=10 όπου εφαρμόστηκε επίθεμα μελιού Manuka (Medihoney) Συμβατική Ομάδα n=10 όπου εφαρμόστηκε γάζα παραφίνης. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 12 εβδομάδες.	Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η Ομάδα nAg είχε υψηλότερο ρυθμό μείωσης του μεγέθους του έλκους (97,45%) από την Ομάδα MH (86,24%) και τη Συμβατική Ομάδα (76,91%). P<0,0005 Η πλήρης epούλωση των ελκών δεν ήταν σημαντική μεταξύ των ομάδων: Ομάδα nAg= 81,8% Ομάδα MH= 50% Συμβατική Ομάδα=40% P=0,267
7.Siavash M. et al, 2015, Ιράν ⁴³	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, Διπλή τυφλή κλινική δοκιμή n=25 ασθενείς	Μελετήθηκαν n=60 έλκη Ομάδα περιπτώσεων n=30 όπου εφαρμόστηκε 5% αποστειρωμένου βασιλικού πολτού και Ομάδα ελέγχου n=30 όπου εφαρμόστηκε εικονικό φάρμακο.	Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι μεταξύ των ομάδων δεν παρουσιάστηκε σημαντική στατιστική διαφορά. Μέσος ρυθμός μείωσης βάθους P=0,69 Μέσος ρυθμός μείωσης μήκους P=0,95 Μέσος ρυθμός μείωσης πλάτους P=0,7

			Μέση διάρκεια πλήρους επούλωσης P=0,74 Επίπτωση πλήρους επούλωσης P=0,6
8.Imran M. et al, 2015, Πακιστάν ³⁵	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή n=348 ασθενείς	Οι ασθενείς χωρίστηκαν στην Ομάδα Α n=179 όπου έλαβαν θεραπεία με μέλι και στην ομάδα Β n=169 όπου έλαβαν θεραπεία με φυσιολογικό ορό. ο μέγιστος χρόνος παρακολούθησης ήταν 120 ημέρες. Η εφαρμογή πραγματοποιούνταν στο έλκος 2 φορές την ημέρα για τρεις μέρες και στη συνέχεια ανάλογα με την εξέλιξη του έλκους 1 ή 2 φορές ή μετά από 48 ώρες. Η μέτρηση του έλκους πραγματοποιούνταν κάθε 7 ημέρες.	Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το μέλι φαίνεται αποτελεσματικό έναντι των συμβατικών επιθεμάτων. Από τα 179 έλκη επουλώθηκαν πλήρως με επίδεσμο μελιού 146 πληγές (75,97%) ενώ από τις 169 με φυσιολογικό ορό οι 97 (57,39%). P=0,001 Ο χρόνος επούλωσης στην Ομάδα Α=18,00 (6-120 ημέρες) και στην Ομάδα Β=29,00 (7-120 ημέρες). P<0,001
9.Henshaw R. Frances et al, 2014, Αυστραλία ⁴²	Ελεγχόμενη κλινική δοκιμή n=108 ασθενείς	Οι ασθενείς n=24 όπου επιλέχθηκαν για την μελέτη και εφαρμόστηκε πρόπολη σε υγρή μορφή σε όλη την επιφάνεια του έλκους με αποστειρωμένο βαμβάκι συγκρίθηκε με μια αντίστοιχη κοόρτη ελέγχου n=84 όπου λάμβανε συμβατικές θεραπείες.	Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ο ρυθμός επούλωσης κατά την 1η και 3η εβδομάδα ήταν σημαντική στην ομάδα πρόπολης 41% έναντι της ομάδας ελέγχου 16% (P<0,001) και 63% έναντι 44% (P<0,05) αντίστοιχα.

		Η διάρκεια της μελέτης ήταν μέχρι 6 εβδομάδες ή μέχρι να επουλωθεί το έλκος.	Τα ποσοστά επούλωσης της ομάδας πρόπολης και της ομάδας ελέγχου την 3η και 7η εβδομάδα, 10% έναντι 2% (P<0,001) και 19% έναντι 12% (P<0,05) αντίστοιχα.
10. Alexandros V. Kamaratos et al, 2014, Ελλάδα ³⁴	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή n=63 ασθενείς	Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε Ομάδα I n=32 όπου υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μέλι Manuka (MHID) και σε Ομάδα II n=31 όπου υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συμβατικά επιθέματα (CD). Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 16 εβδομάδες.	Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η εφαρμογή του μελιού Manuka είχε σημαντική μείωση του χρόνου επούλωσης και ταχύτερη απολύμανση των ελκών. Μέσος χρόνος επούλωσης στην Ομάδα I ήταν 31 ± 4 ημέρες έναντι της Ομάδας II 43± 3 ημέρες (P<0,05). Το ποσοστό επούλωσης δεν διέφερε σημαντικά στην Ομάδα I 97% έναντι της Ομάδας II 90%

4.4. Συζήτηση

Το διαβητικό έλκος αποτελεί μία από τις επιπλοκές των ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη. Περίπου το 5% του διαβητικού πληθυσμού θα αναπτύξει έλκος και το 1% θα καταλήξει στον ακρωτηριασμό. Η επούλωση του διαβητικού έλκους αποτελεί μια περίπλοκη διαδικασία.¹

Η χρήση των προϊόντων της μέλισσας στην επούλωση τραυμάτων είναι γνωστές από την αρχαιότητα. Η σύγχρονη ιατρική αναζητώντας νέες θεραπευτικές μεθόδους με στόχο τη μείωση των αντιβιοτικών άρχισε να ενδιαφέρεται για τη χρήση

φυσικών προϊόντων. Μία από τις θεραπευτικές προσεγγίσεις του διαβητικού έλκους αποτελούν και τα προϊόντα της μέλισσας. Τα προϊόντα τα οποία έχουν μελετηθεί στην επούλωση του διαβητικού έλκους είναι το μέλι, η πρόπολη και ο βασιλικός πολτός. Το μέλι, η πρόπολη και ο βασιλικός πολτός είναι γνωστά για την αντιμικροβιακή, αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική και επουλωτική τους δράση.^{7,8}

Στη παρούσα μελέτη φαίνεται ότι η χρήση των προϊόντων της μέλισσας στην πλειονότητά τους είχαν θετική επίδραση ή και ίδια σε σύγκριση με άλλα επουλωτικά σκευάσματα όπως τον νανοκρυσταλικό άργυρο και την υδρογέλη αργύρου. Η χρήση του μελιού, της πρόπολης και του βασιλικού πολτού επιτάχυνε το χρόνο επούλωσης, παρείχε αντισηπτικές ιδιότητες στην περιοχή του έλκους, συμμετείχε στη μείωση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες, καθώς και στην αύξηση της παραγωγής κολλαγόνου, αυξητικών παραγόντων και στην αγγειογένεση. Επιπλέον τα προϊόντα της μέλισσας φαίνεται να είναι καλά ανεκτά από τους ασθενείς με σπάνιες ανεπιθύμητες παρενέργειες.

Επιπρόσθετα σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα φαίνεται να επιβεβαιώνουν τις κλινικές δοκιμές. Ο HozzeinN. Waeletal. πραγματοποίησε μελέτη σε διαβητικά ποντίκια ενισχύοντας την άποψη ότι η πρόπολη λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης της προάγει την επουλωτική διαδικασία. Η μελέτη χωρίστηκε σε 3 ομάδες , ομάδα ελέγχου μη διαβητικών ποντικών, ομάδα διαβητικών ποντικών με εναπόθεση 70% αλκοολικού διαλύματος και ομάδα διαβητικών ποντικών που εφαρμόστηκε τοπικά πρόπολη. Αναφέρεται ότι στην ομάδα όπου εφαρμόστηκε πρόπολη παρουσιάστηκε ελάττωση των κυτοκινών, ιντερλευκίνης 1 και 6, TNF-α και των μεταλλοπρωτεϊνών. Παράλληλα αυξήθηκε η παραγωγή του παράγοντα TGF- β ο οποίος μέσω της έκφρασης των παραγόντων Smad2 και Smad3 προάγει την παραγωγή κολλαγόνου και κατά επέκταση επιταχύνει τη φάση της επούλωσης. Επιπλέον υπήρξε αυξημένη παραγωγή κολλαγόνου τύπου I και του συστατικού υδροξυπρολίνης στην ομάδα των ποντικών με πρόπολη το οποίο επίσης επιταχύνει τη διαδικασία επούλωσης του διαβητικού έλκους.⁴⁴

Σε άλλη μελέτη που διενεργήθηκε από τον TakzareeN. etal. σε ποντίκια χρησιμοποιήθηκε σε μία ομάδα μέλι, σε άλλη πρόπολη και σε άλλη συνδυασμός μελιού και πρόπολης. Η ομάδα που υπερείχε ως προς την επιτάχυνση της επουλωτικής διαδικασίας ήταν η ομάδα με τον συνδυασμό του μελιού με την πρόπολη. Η εφαρμογή της προκάλεσε αυξημένη αγγειογένεση, αυξημένη παραγωγή κολλαγόνου, αυξημένη παρουσία μακροφάγων και ινοβλαστών και μειωμένη παρουσία ουδετερόφιλων.

Παρατηρήθηκε επίσης ότι μέσω των συστατικών της πρόπολης όπως καφεϊκού οξέος και φλαβονοειδών περιορίστηκε η φλεγμονή μέσω αναστολής παραγωγής των προσταγλανδινών επισπεύδοντας την επόμενη φάση της επούλωσης (φάση πολλαπλασιασμού). Επιπλέον ο συνδυασμός του μελιού και της πρόπολης ενισχύει την απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος ενώ ταυτόχρονα επιδεικνύει και συνεργική δράση κατά τη χρησιμοποίηση αντιβιοτικών σκευασμάτων.⁴⁵

Σε μελέτη περιπτώσεων που διενεργήθηκε από τους Holubova A. et al, μελετώντας την αντιμικροβιακή και αντιβακτηριακή δράση του μελιού ως εναλλακτική θεραπεία έναντι των αντιβιοτικών, παρουσίασαν δύο περιπτώσεις διαβητικών ελκών με θετικά αποτελέσματα. Η πρώτη περίπτωση αποτελεί έναν άνδρα με διαβητικό έλκος 8cm σε μήκος, 3cm σε πλάτος και 5cm σε βάθος, με υψηλό εξίδρωμα και κακοσμία. Η καλλιέργεια του έλκους παρουσίασε *Proteus mirabilis* και *Acinetobacter baumannii*. Στο έλκος εφαρμόστηκε αλοιφή μελιού L-Mesitran και μετά από 25 ημέρες εφαρμογής το έλκος μειώθηκε σε 5cm σε μήκος, 1,5cm σε πλάτος και 1cm σε βάθος και η οσμή απουσίαζε πλήρως. Η δεύτερη περίπτωση περιελάμβανε μια γυναίκα με διαβητικό έλκος 5cm σε μήκος, 3cm σε πλάτος και 1cm σε βάθος, χαμηλό εξίδρωμα και καλλιέργεια έλκους με *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* και *Enterococcus faecalis*. Εφαρμόστηκε ομοίως αλοιφή L-Mesitran και στις 21 ημέρες το τραύμα μειώθηκε σε 1,5cm σε μήκος, 0,5cm σε πλάτος και 0,5cm σε βάθος. Στις 44 ημέρες επουλώθηκε πλήρως χωρίς να παρουσιάσει επιπλοκές στη διάρκεια της θεραπείας με μέλι.⁴⁶

Σε οικονομικό επίπεδο φαίνεται ότι η χρήση των προϊόντων της μέλισσας συμβάλλει στη μείωση του χρόνου επούλωσης καθώς και του χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο. Ακόμα και η χρήση αντιβιοτικών μειώθηκε γεγονός που ενισχύει την αντιμικροβιακή και αντιβακτηριακή τους δράση. Τέλος από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι πιθανό να παρουσιάσουν τα προϊόντα της μέλισσας, όπως κνίδωση και δερματίτιδα, δεν αναφέρθηκαν σε κάποια μελέτη γεγονός που ενθαρρύνει τη χρήση τους.^{23,47}

4.5. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα των σχετικών ερευνών, φαίνεται ότι η θεραπεία με μέλι και πρόπολη από τα προϊόντα της μέλισσας συμβάλλουν στην επούλωση των ελκών του διαβητικού ποδιού έναντι των συμβατικών

επιθεμάτων. Ο βασιλικός πολτός δεν φαίνεται να συμβάλλει το ίδιο με τα άλλα προϊόντα. Συνεπώς κρίνεται απαραίτητο για περισσότερες μελέτες που θα επιβεβαιώσουν τα υπάρχοντα αποτελέσματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Oliver IT , Multuoglu M . Diabetic Foot Ulcer. Treasure Island (FL): StatPearls ; 2021. Διαθέσιμο από: ncbi.nlm.nih.gov/30726013/
2. Abid A, Haseinzadeh S. Foot Ulcer. Treasure Island (FL): StatPearls ; 2021. Διαθέσιμο από: ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557778/
3. Boulton AJM, Whitehouse RW., et al. The Diabetic foot. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. 2020 Mar 15

4. Packer CF, Ali SA , Biagio M. Diabetic Ulcer. Treasure Island (FL): StatPearls ; 2021. Διαθέσιμο από: ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499887/
5. Bandyk FD. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation and treatment. *Seminars in Vascular Surgery*. 2018;31(2-4): 43-48.
6. Kurek-Górecka A., Górecki M., Rzepecka-Stojko A., Balwierz R., Stojko J. Bee Products in Dermatology and Skin Care. *Molecule*. 2020 Jan 28;25(3):556.
7. Pasupuleti VR, Sammugam L, Ramesh N, Gan SH. Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health benefits. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;21
8. Oryan A, Alemzadeh E, Moshiri A. Potential role of propolis in wound healing: Biological properties and therapeutic activities. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;98:469-483
9. Sorber R, Abularrage CJ. Diabetic foot ulcers: Epidemiology and the role of multidisciplinary care teams. *Semin Vasc Surg*. 2021 Mar;34(1):47-53. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2021.02.006. Epub 2021 Feb 5.
10. Grennan D. Diabetic Foot Ulcers. *JAMA*. 2019 Jan 1;321(1):114. doi: 10.1001/jama.2018.18323.
11. Reardon R, Simring D, Kim B, Mortensen J, Williams D, Leslie A. The diabetic foot ulcer. *Aust J Gen Pract*. 2020 May;49(5):250-255. doi: 10.31128/AJGP-11-19-5161.
12. Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann NY Acad Sci*. 2018;1411(1): 153-165.
13. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Russell D, Morbach S, Game F. Diabetic foot ulcer classifications: A critical review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar;36 Suppl 1:e3272. doi: 10.1002/dmrr.3272.
14. Shah P, Inturi R, Anne D, Jadhav D, Viswambharan V, Khadilkar R, Dnyanmote A, Shahi S. Wagner's Classification as a Tool for Treating Diabetic Foot Ulcers:

- Our Observations at a Suburban Teaching Hospital. *Cureus*. 2022 Jan 22;14(1):e21501. doi: 10.7759/cureus.21501. eCollection 2022 Jan.
15. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, Game F; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar;36 Suppl 1:e3273. doi: 10.1002/dmrr.3273.
 16. Noor S, Khan RU, Ahmad J. Understanding Diabetic Foot Infection and its Management. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Apr-Jun;11(2):149-156. doi: 10.1016/j.dsx.2016.06.023. Epub 2016 Jun 18.
 17. Dayya D, O'Neill OJ, Huedo-Medina TB, Habib N, Moore J, Iyer K. Debridement of Diabetic Foot Ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2022 Dec;11(12):666-686. doi: 10.1089/wound.2021.0016. Epub 2021
 18. Pitocco D, Spanu T, Di Leo M, Vitiello R, Rizzi A, Tartaglione L, Fiori B, Caputo S, Tinelli G, Zaccardi F, Flex A, Galli M, Pontecorvi A, Sanguinetti M. Diabetic foot infections: a comprehensive overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Apr;23(2 Suppl):26-37. doi: 10.26355/eurrev_201904_17471.
 19. Lim JZ, Ng NS, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J R Soc Med*. 2017 Mar;110(3):104-109. doi: 10.1177/0141076816688346. Epub 2017 Jan 24.
 20. Βογιατζόγλου Δ. Το Διαβητικό Πόδι. Εκδόσεις: Γιάννη Β. Παρισιάνου. Μάιος 2008
 21. A. Veves, J.M. Giurine, F.M LoGerfo. Το Διαβητικό Πόδι. University Studio Press, Θεσ/νίκη 2011
 22. Pouget C., Dunyach-Remy C., et al. Alternative Approaches for the Management of Diabetic Foot Ulcers. *Front Microbiol*. 2021 Oct 5;12:747618.
 23. Tashkandi H. Honey in wound healing: An updated review. *Open Life Sci*. 2021 Oct 6;16(1):1091-1100. doi: 10.1515/biol-2021-0084. eCollection 2021.

24. Hicks W.C., Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019 Aug 27;19(10):86.
25. Pouget C., Dunyach-Remy C., et al. Biofilms in Diabetic Foot Ulcers: Significance and Clinical Relevance. *Microorganisms.* 2020 Oct 14;8(10):1580.
26. Yaghoobi R, Kazerouni A, Kazerouni O. Evidence for Clinical Use of Honey in Wound Healing as an Anti-bacterial, Anti-inflammatory Anti-oxidant and Anti-viral Agent: A Review. *Jundishapur J Nat Pharm Prod.* 2013 Aug;8(3):100-4. doi: 10.17795/jjnpp-9487. Epub 2013 Jul 17.
27. Saikaly SK, Khachemoune A. Honey and Wound Healing: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Apr;18(2):237-251.
28. Ahmad S, Campos MG, Fratini F, Altaye SZ, Li J. New Insights into the Biological and Pharmaceutical Properties of Royal Jelly. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 8;21(2):382. doi: 10.3390/ijms21020382.
29. Scepankova H., Combarros-Fuertes P., et al. Role of Honey in Advanced Wound Care. *Molecules.* 2021 Aug 7;26(16):4784.
30. Almasaudi S. The antibacterial activities of honey. *Saudi J Biol Sci.* 2021 Apr;28(4):2188-2196.
31. Almuhayawi MS. Propolis as a novel antibacterial agent. *Saudi J Biol Sci.* 2020 Nov;27(11):3079-3086. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.09.016. Epub 2020 Sep 14.
32. Anjum SI, Ullah A, Khan KA, Attaullah M, Khan H, Ali H, Bashir MA, Tahir M, Ansari MJ, Ghramh HA, Adgaba N, Dash CK. Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi J Biol Sci.* 2019 Nov;26(7):1695-1703.
33. Zuhendri F, Chandrasekaran K, Kowacz M, Ravalía M, Kripal K, Fearnley J, Perera CO. Antiviral, Antibacterial, Antifungal, and Antiparasitic Properties of Propolis: A Review. *Foods.* 2021 Jun 11;10(6):1360. doi: 10.3390/foods10061360.

34. Kamaratos AV, Tzirogiannis KN, Iraklianos SA, Panoutsopoulos GI, Kanellos IE, Melidonis AI. Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *Int Wound J.* 2014 Jun;11(3):259-63.
35. 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.
36. Karimi Z. et al, Impact of olive oil and honey on healing of diabetic foot: a randomized controlled trial. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2019 May 9;12:347-354.
37. Ka-Kit Tsang, Enid Wai-Yung Kwong, Tony Shing-Shun To, Joanne Wai-Yee Chung, and Thomas Kwok-Shing Wong. A Pilot Randomized, Controlled Study of Nanocrystalline Silver, Manuka Honey, and Conventional Dressing in Healing Diabetic Foot Ulcer. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:5294890
38. Ramesh S. Koujalagi, V. M. Uppin, Soham Shah, Dron Sharma. One year randomized controlled trial to compare the effectiveness of honey dressing versus povidone iodine dressing for diabetic foot ulcer at Dr. Prabhakar Kore Hospital and MRC, Belagavi. *ISG;2020 Vol 7(2):2349-2902.*
39. M Al Saeed. Prospective randomized comparison of controlled release ionic silver hydrophilic dressings and medicated honey-impregnated dressings in treating neuropathic diabetic foot ulcer. *Saudi Journal for Health Sciences;2019 Vol 8(1):25-30*
40. Afkhamizadeh M, Aboutorabi R, Ravari H, Fathi Najafi M, Ataei Azimi S, Javadian Langaroodi A, Yaghoubi MA, Sahebkar A. Topical propolis improves wound healing in patients with diabetic foot ulcer: a randomized controlled trial. *Nat Prod Res.* 2018 Sep;32(17):2096-2099.
41. Mujica V, Orrego R, Fuentealba R, Leiva E, Zúñiga-Hernández J. Propolis as an Adjuvant in the Healing of Human Diabetic Foot Wounds Receiving Care in the Diagnostic and

Treatment Centre from the Regional Hospital of Talca. *J Diabetes Res.* 2019 Sep 12;2019:2507578.

42. Henshaw FR, Bolton T, Nube V, Hood A, Veldhoen D, Pfrunder L, McKew GL, Macleod C, McLennan SV, Twigg SM. Topical application of the bee hive protectant propolis is well tolerated and improves human diabetic foot ulcer healing in a prospective feasibility study. *J Diabetes Complications.* 2014 Nov-Dec;28(6):850-7.
43. Mansour Siavash, Saeideh Shokri, Sepehr Haghghi, Mohammad Ali Shahtalebi, Ziba Farajzadehgan. The efficacy of topical royal jelly on healing of diabetic foot ulcers: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Int Wound J.* 2015 Apr;12(2):137-42.
44. Hozzein W.N., Badr G., Al Ghamdi A.A., Sayed A., Al-Waili N.S., Garraud O. Topical Application of Propolis Enhances Cutaneous Wound Healing by Promoting TGF-Beta/Smad-Mediated Collagen Production in a Streptozotocin-Induced Type I Diabetic Mouse Model. *Cell Physiol Biochem.* 2015 Sept. 18;37:940-954
45. Takzaree N., Hadjiakhondi A., Hassanzadeh G., Rouini R.M., Manayi A. Synergistic Effect of Honey and Propolis on Cutaneous Wound Healing in Rats. *Acta Med Iran,* 2016;54(4):233-239
46. Holubová A, Chlupáčová L, Cetlová L, Cremers NAJ, Pokorná A. Medical-Grade Honey as an Alternative Treatment for Antibiotics in Non-Healing Wounds-A Prospective Case Series. *Antibiotics (Basel).* 2021 Jul 28;10(8):918. doi: 10.3390/antibiotics10080918.
47. Burlando B, Cornara L. Honey in dermatology and skin care: a review. *J Cosmet Dermatol.* 2013 Dec;12(4):306-13. doi: 10.1111/jocd.12058.
48. Denisow B, Denisow-Pietrzyk M. Biological and therapeutic properties of bee pollen: a review. *J Sci Food Agric.* 2016 Oct;96(13):4303-9. doi: 10.1002/jsfa.7729. Epub 2016 Apr 19.
49. Viviane Cristina Toreti, Helia Harumi Sato, Glaucia Maria Pastore, Yong Kun Park. Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:697390. doi: 10.1155/2013/697390. Epub 2013 Apr 30.

50. Ahmad J. The diabetic foot. *Diabetes Metab Syndr.* 2016 Jan-Mar;10(1):48-60. doi: 10.1016/j.dsx.2015.04.002. Epub 2015 Apr 27.

Η εφαρμογή των προϊόντων της μέλισσας στην επούλωση του διαβητικού έλκους

Περίληψη

Εισαγωγή: Η επούλωση του διαβητικού έλκους αποτελεί μια περίπλοκη διαδικασία. Ανάμεσα στις θεραπευτικές μεθόδους είναι και η χρήση των προϊόντων της μέλισσας σε ποικίλες μορφές όπως γέλης, επιθέματος, σπρέι και άλλα. Στην επούλωση του τραύματος σύμφωνα με μελέτες φαίνεται να έχουν θεραπευτική επίδραση το μέλι, η πρόπολη, ο βασιλικός πολτός, η γύρη της μέλισσας, το κερί και το δηλητήριο της μέλισσας.

Σκοπός: της παρούσας ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της συμβολής των προϊόντων της μέλισσας στην επούλωση των διαβητικών ελκών και πως το καθένα συμβάλλει στην επουλωτική διαδικασία σύμφωνα με τις ιδιότητές του.

Υλικό και Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας με χρήση των βάσεων δεδομένων PubMed, Scopus και Google Scholar. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν 14 άρθρα στη PubMed, 31 άρθρα στη Scopus και 15 άρθρα στη Google Scholar. Το τελικό σύνολο των μελετών που προέκυψαν για την ανασκόπηση ήταν 10.

Αποτελέσματα: Στη παρούσα μελέτη φαίνεται ότι η χρήση των προϊόντων της μέλισσας στην πλειονότητά τους είχαν θετική επίδραση ή και ίδια σε σύγκριση με άλλα επουλωτικά σκευάσματα. Η χρήση του μελιού, της πρόπολης και του βασιλικού πολτού επιτάχυνε το χρόνο επούλωσης, παρείχε αντισηπτικές ιδιότητες στην περιοχή του έλκους, συμμετείχε στη μείωση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες, καθώς και στην αύξηση της παραγωγής κολλαγόνου, αυξητικών παραγόντων και στην αγγειογένεση.

Συμπεράσματα: Η θεραπεία με μέλι και πρόπολη από τα προϊόντα της μέλισσας συμβάλλουν στην επούλωση των ελκών του διαβητικού ποδιού έναντι των συμβατικών επιθεμάτων. Ο βασιλικός πολτός δεν φαίνεται να συμβάλλει το ίδιο με τα άλλα προϊόντα.

Λέξεις κλειδιά: diabetic foot ulcer, bee products, honey, propolis, royal jelly

The application of bee products in the healing of diabetic ulcers

Abstract

Introduction: Diabetic ulcer healing is a complex process. Among the therapeutic methods is the use of bee products in various forms such as gel, patch, spray and others. According to studies, honey, propolis, royal jelly, bee pollen, wax and bee venom seem to have a therapeutic effect on wound healing.

Aim: of this review is to investigate the contribution of bee products to the healing of diabetic ulcers and how each one contributes to the healing process according to its properties.

Material and Method: A systematic review of the international literature was performed using PubMed, Scopus and Google Scholar databases. The literature review yielded 14 articles in PubMed, 31 articles in Scopus and 15 articles in Google Scholar. The final set of studies that emerged for the review was 10.

Results: In the present study it appears that the use of bee products in the majority of them had a positive effect or even the same compared to other healing preparations. The use of honey, propolis and royal jelly accelerated the healing time, provided antiseptic properties to the ulcer area, participated in reducing inflammation and oxidative stress, as well as increasing the production of collagen, growth factors and angiogenesis.

Conclusions: Treatment with honey and propolis from bee products contribute to the healing of diabetic foot ulcers compared to conventional dressings. Royal jelly doesn't seem to contribute as much as the other products.

Keywords: diabetic foot ulcer, bee products, honey, propolis, royal jelly