

TÍNH HIỆU QUẢ VÀ AN TOÀN CỦA GẠC SUCROSE OCTASULFATE TRÊN VẾT LOÉT BÀN CHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG: KẾT QUẢ TỪ MỘT NGHIÊN CỨU QUAN SÁT, NHÃN MỞ, ĐA TRUNG TÂM TẠI VIỆT NAM

Mai Trọng Trí¹, Trần Quang Nam²

1. Khoa Nội tiết, Bệnh viện Nhân dân 115

2. Bộ môn Nội tiết, Trường Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh

DOI: 10.47122/vjde.2020.45.6

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Dạng muối kali của sucrose octasulfate cho thấy khả năng ức chế các matrix metalloproteinase cũng như tương tác với các yếu tố tăng trưởng làm tăng khả năng lành thương và rút ngắn thời gian điều trị. Mặc dù vậy, chưa có nhiều nghiên cứu về hiệu quả gác sucrose octasulfate (SO) trên những loại vết loét bàn chân đái tháo đường (VLBCĐTĐ) chỉ do nguyên nhân thần kinh hoặc chưa có biến chứng thần kinh hoặc mạch máu trong điều kiện đời thực. **Mục tiêu:** Đánh giá tính hiệu quả và an toàn của gác SO trên nhiều loại VLBCĐTĐ trong điều kiện thực tế lâm sàng. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu quan sát, nhãn mở, đa trung tâm được tiến hành với tiêu chuẩn chọn vào gồm 1) Có đái tháo đường; 2) Trên 18 tuổi; 3) Có vết loét bàn chân đái tháo đường không có dấu hiệu nhiễm khuẩn trên lâm sàng và 4) Đồng ý tham gia nghiên cứu. Các VLBCĐTĐ không nhiễm trùng sử dụng gác SO dạng lưới phủ vết thương. Các kết cục bao gồm: kết cục vết thương lần khám cuối, diện tích vết thương trước và sau điều trị, thời gian điều trị, nhiễm trùng, đoạn chi, quá phát mô hạt. **Kết quả:** Có 5 trung tâm tham gia nghiên cứu (bệnh viện Bạch Mai, Đà Nẵng, Nguyễn Tri Phương, Đại học Y dược TP HCM, Nhân dân 115) thu tuyển được 36 đối tượng từ 06/2019 đến 06/2020. Kết cục gồm lành hoàn toàn, giảm đáng kể kích thước, mất dấu chiếm lần lượt 12 ca (33,3%), 21 ca (58,4%) và 3 ca (8,3%). Các vết thương giảm kích thước khoảng 90% trong thời gian trung vị là 31,5 ngày. Kích thước vết thương trước nghiên cứu là 11,3 cm giảm còn 1,5 cm sau nghiên cứu ($p=0,0002$). Có 3 trường hợp nhiễm trùng (8,3%) và 5 trường hợp quá phát mô hạt (15,6%) nhưng không có trường hợp

nào phải đoạn chi. **Kết luận:** Nghiên cứu mang tính chất đời thực này, dựa trên những thực hành lâm sàng hàng ngày cho thấy tính hiệu quả và an toàn của sử dụng gác SO trong chăm sóc VLBCĐTĐ. Kết quả từ nghiên cứu này củng cố thêm các bằng chứng từ các nghiên cứu mù đôi, có nhóm chứng và ủng hộ việc xem xét sử dụng gác SO như là phương pháp đầu tay khi điều trị VLBCĐTĐ không có tình trạng nhiễm trùng như các khuyến cáo trong các Hướng dẫn thực hành trên thế giới.

Từ khóa: gác sucrose octasulfate, vết loét bàn chân đái tháo đường.

ABSTRACT

The efficacy and safety of sucrose octasulfate dressing in diabetic foot ulcer: results from a multi-center observational, open label study in Viet Nam

Mai Trọng Trí¹, Trần Quang Nam²

1. Endocrinology Department, People Hospital 115

2. Endocrinology Department, Ho Chi Minh city of University of Medicine and Pharmacy

Introduction: The potassium salt of sucrose octasulfate inhibits matrix metalloproteinase and interacts with growth hormone that increases wound healing rate and decrease wound closing time. However, there is little evidence of efficacy and safety of sucrose octasulfate (SO) dressing on neuropathic or non-neuroischaemic diabetic foot ulcers (DFU) in clinical practice conditions. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of SO dressing on all types of DFU in real-life conditions. **Method:** Eligible participants were diabetic patients older than

18 years presenting with noninfectious DFU in clinical and agree to take part in this multi-center, observational, open-label study. Those noninfectious DFUs were covered by contact layer SO dressing. The outcomes of the study include: the wound outcome, wound area before and after research, wound healing time, infection, amputation, overgranulation.

Results: The study was conducted from 06/2019 to 06/2020 in 5 specialized DFU (Bach Mai, Da Nang, Nguyen Tri Phuong, Ho Chi Minh City University of Medicine and Pharmacy, People Hospital 115) and included 36 participants. Completed healing, significant reducing wound area, and lost to follow up happened in 12 cases (33.3%), 21 cases (58.4%), and 3 cases (8.3%), respectively. The wound size was reduced by about 90% in the median time of 31.5 days. The wound size before the study was 11.3 cm² reduced to 1.5 cm² after the study (p=0.0002). There were 3 cases of infection and 5 cases of overgranulation but no case of amputation.

Conclusion: This real-life study, based on clinical practice condition, complete the efficacy and safety of SO dressing on DFU care. These results also enhance the evidence of randomized control trials and support the recommendations from guidelines that considering SO dressing as the first-line therapy in noninfectious DFU.

Keywords: *sucrose octasulfate dressing, diabetic foot ulcer*

Chịu trách nhiệm chính: Mai Trọng Trí

Ngày nhận bài: 15/12/2020

Ngày phản biện khoa học: 11/1/2021

Ngày duyệt bài: 5/3/2021

Email: drmttri@gmail.com

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vết loét bàn chân đái tháo đường (VLBCĐTD) là gánh nặng về kinh tế, bệnh tật, tử vong cho người bệnh đái tháo đường [1]. Cơ chế bệnh sinh của VLBCĐTD được cho là có nguồn gốc từ biến chứng thần kinh ngoại biên và động mạch ngoại biên của đái tháo đường [2]. Gần đây, hiểu biết về quá trình lành thương của VLBCĐTD càng có nhiều sự tiến bộ trong

đó các matrix metalloproteinase (MMP) có vai trò ngày càng quan trọng [3, 4]. Các MMP gây thoái hóa các yếu tố tăng trưởng và phá hủy chất nền ngoại bào từ đó kéo dài pha viêm và chậm quá trình lành thương [4, 5]. Dạng muối kali của sucrose octasulfate cho thấy khả năng ức chế các MMP cũng như tương tác với các yếu tố tăng trưởng [6]. Nhiều nghiên cứu cho thấy gạc sucrose octasulfate (SO) sử dụng hiệu quả trên những vết thương bàn chân đái tháo đường có thiếu máu nuôi tăng khả năng lành thương cũng như rút ngắn thời gian điều trị [7-9]. Điều đó dẫn đến sự thay đổi trong các khuyến cáo hướng đến việc sử dụng gạc SO ngày càng nhiều. [10-12]. Mặc dù vậy, chưa có nhiều nghiên cứu về hiệu quả gạc SO trên những loại vết thương bàn chân đái tháo đường chỉ do nguyên nhân thần kinh hoặc chưa có biến chứng thần kinh hoặc mạch máu [13]. Hơn nữa trong thực tế lâm sàng có thể có nhiều điểm khác biệt so với kết quả từ những điều kiện lý tưởng trong các nghiên cứu nên cần có thêm các nghiên cứu mang tính đời thực để đánh giá tính hiệu quả và an toàn loại gạc tiên tiến này.

Mục tiêu nghiên cứu:

Nghiên cứu có hai mục tiêu chính: 1) *Đánh giá hiệu quả của gạc SO trên VLBCĐTD bằng tỉ lệ thu nhỏ diện tích vết thương và thời gian lành thương* và 2) *Đánh giá tính an toàn gạc SO thông qua ghi nhận các biến cố bất lợi như nhiễm trùng, đoạn chi hoặc quá phát mô hạt.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Các bệnh nhân có vết loét bàn chân đái tháo đường được đưa vào nghiên cứu khi thỏa mãn các tiêu chuẩn sau: 1) Được chẩn đoán đái tháo đường (mới mắc) theo Hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam hoặc đang điều trị đái tháo đường; 2) Trên 18 tuổi; 3) Có vết loét bàn chân đái tháo đường không có dấu hiệu nhiễm khuẩn trên lâm sàng và 4) Đồng ý tham gia nghiên cứu. Đối tượng tham gia nghiên cứu được thông tin trước khi vào nghiên cứu và ký đồng thuận tham gia trước khi vào nghiên cứu cũng như đồng ý về cung cấp hình ảnh vết thương cho

đến khi lành thương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Đây là một nghiên cứu quan sát, nhãn mở, đa trung tâm với sự tham gia của 5 trung tâm chăm sóc vết thương lớn gồm Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Đà Nẵng, Bệnh viện Nguyễn Tri Phương, Bệnh viện Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh, Bệnh viện Nhân dân 115. Nghiên cứu tiến hành từ tháng 06/2019 đến 06/2020.

Các VLBCĐTĐ không nhiễm trùng sử dụng gạc SO dạng lưới phủ vết thương sau thay băng và phủ thêm gạc thứ cấp bên ngoài bằng gạc lưới truyền thống hoặc một gạc tiên tiến khác. Các vết thương được chăm sóc theo quy trình chăm sóc thường quy tại bệnh viện hoặc hướng dẫn để người bệnh tự thay băng tại nhà. Các bác sĩ điều trị chịu trách nhiệm chính trong theo dõi, đánh giá vết thương cũng như toàn quyền quyết định thay đổi điều trị kể cả sử dụng các băng gạc

khác khi cần. Những thay đổi trên cùng với kết cục vết thương và các kết cục bất lợi được ghi nhận lại trong quá trình nghiên cứu. Các kết cục được đánh giá bao gồm: diễn tiến vết thương sau khi kết thúc lần khám cuối (xấu hơn, ổn định, tốt hơn) so với lần khám đầu, diện tích vết thương trước và sau điều trị; thời gian điều trị; tình trạng nhiễm trùng; kết cục đoạn chi; tình trạng quá phát mô hạt.

Số liệu được thu thập thông qua bảng thu thập số liệu và hình ảnh vết thương. Các dữ liệu được nhập và quản lý bởi phần mềm Excel phiên bản 2013 và Epidata V3.0. Kết quả được phân tích bởi phần mềm Stata V14.0. Để đánh giá sự khác biệt về diện tích vết thương trước và sau nghiên cứu cũng như diễn tiến vết thương, chúng tôi sử dụng phép kiểm Wilcoxon-sign rank với sự khác biệt $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thu tuyển được 36 trường hợp, mất dấu 3 trường hợp trong quá trình theo dõi. Số bệnh nhân ở các trung tâm Bạch Mai, Đà Nẵng, Nguyễn Tri Phương, ĐHY dược TP HCM và Nhân dân 115 lần lượt là 4 (11,1%), 5 (13,9%), 2 (5,6%), 2 (5,6%) và 23 (63,9%). Đa phần bệnh nhân lớn tuổi, mắc đái tháo đường lâu năm, kiểm soát đường huyết kém (Bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Đặc điểm	Kết quả
Tuổi (a)	62 (55-69)
Giới (nữ) (b)	21 (58,3)
Thời gian mắc ĐTĐ (năm) (a)	13,5 (8-20)
HbA1c (a)	8,6 (8,1-10,8)
Hút thuốc lá (b)	5 (25)
Tiền căn đoạn chi trước (b)	5 (33,3)
Tiền căn loét chân trước (b)	9 (42,9)
Bệnh thần kinh ngoại biên (b)	13 (68,4)
Bệnh động mạch ngoại biên (b)	5 (25)

Số liệu thể hiện dưới dạng (a) trung vị (tứ phân vị) và (b) tần số (phần trăm)

Đặc điểm vết thương (Bảng 2) cho thấy đa phần bệnh nhân lớn tuổi, mức độ tiết dịch ít hoặc khô chiếm đến 42%. Tỷ lệ gạc tiên tiến được sử dụng làm gạc thứ cấp tương đối thấp (21,8%). Chỉ có 2 trường hợp dùng thêm phương pháp hút áp lực âm liên tục thúc đẩy mô hạt phát triển và kiểm soát dịch đi kèm.

Bảng 2. Đặc điểm vết loét bàn chân đái tháo đường

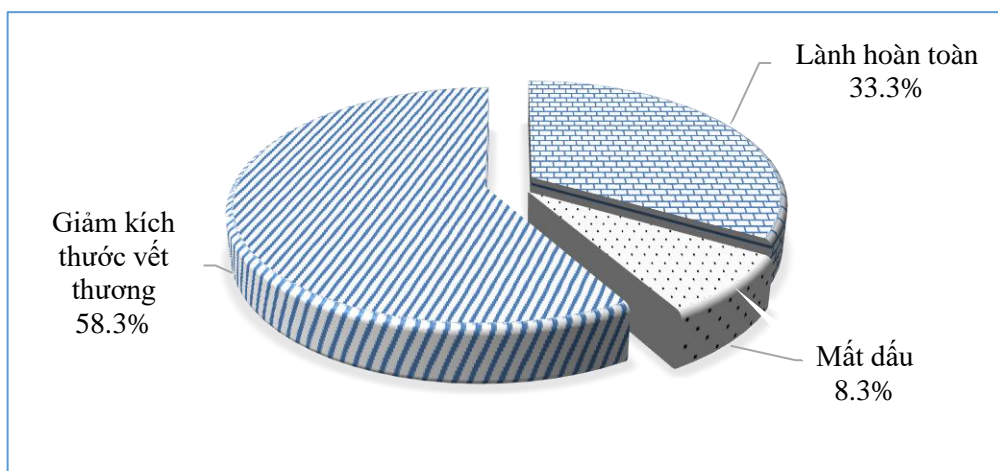
Đặc điểm	Kết quả
Thời gian vết thương (ngày) (a)	15 (10-30)
Nguyên nhân (b)	
Giày	4 (18,2)
Chấn thương	15 (68,2)

Khác	3 (13,6)
Mức độ đau ^(a)	4 (2-8)
Dịch tiết ^(b)	
Khô	3 (9,7)
Vừa	10 (32,3)
Trung bình	10 (32,3)
Nặng	8 (25,7)
Bờ vết thương ^(b)	
Chai	3 (10,7)
Da khô	15 (53,6)
Bờ ngấm nước	10 (35,7)
Gạc thứ cấp ^(b)	
Tiên tiến	7 (21,8)
Gạc lưới truyền thống	25 (78,1)
Tần suất thay băng ^(b)	
1 lần/ngày	20 (64,5)
2 lần/ngày	9 (29,0)
3 lần/ngày	2 (6,5)
Giảm tỉ lệ ^(b)	22 (95,6)
Sử dụng hút áp lực âm liên tục ^(b)	2 (6,4)

Số liệu thể hiện dưới dạng (a) trung vị (tứ phân vị) và (b) tần số (phần trăm)

Có 3 trường hợp mất dấu nhưng số ca còn lại cho kết quả khả quan gồm 33,3% lành hoàn toàn, giảm đáng kể kích thước vết thương trong 58,3% trường hợp.

Hình 1. Kết cục vết thương



Các vết thương giảm kích thước khoảng 90% trong thời gian trung vị là 31,5 ngày. Kích thước vết thương trước nghiên cứu là 11,3 cm giảm còn 1,5 cm sau nghiên cứu (p=0,0002). Nhiễm trùng xảy ra trong 3 trường hợp và phải chuyển sang sử dụng loại gạc khác trong đó có 1 trường hợp viêm xương tủy xương nhưng không có trường hợp nào phải đoạn chi (Bảng 3).

Đặc điểm	Kết quả
Thời gian dùng gạc SO ^(a)	31,5 (12,5-48,5)
Kích thước trước nghiên cứu (cm) ^(a)	11,3 (4-22,8)
Kích thước khi kết thúc nghiên cứu (cm) ^(a)	1,5 (0-4)
Tỉ lệ giảm diện tích vết thương (%) ^(a)	90 (60-100)

Kết cục bất lợi ^(b)	
Nhiễm trùng	3 (8,3)
Đoạn chi	0
Quá phát mô hạt ^(b)	5 (15,6)

Số liệu thể hiện dưới dạng (a) trung vị (tứ phân vị) và (b) tần số (phần trăm)

Quá phát mô hạt xảy ra trong 5 trường hợp (15,6%) với nguyên nhân được cho là nhiễm trùng (1 trường hợp), chuẩn bị mép vết thương kém (2 trường hợp) và do hoạt tính của gạc (2 trường hợp).

4. BÀN LUẬN

Các đặc điểm nền của đối tượng nghiên cứu phù hợp với đối tượng dễ mắc VLBCĐTĐ trong các nghiên cứu tương tự như đái tháo đường lâu năm, nhiều bệnh đồng mắc và kiểm soát đường huyết kém [14]. Mức dịch tiết khô và ít chiếm hơn 40% dân số nghiên cứu gợi ý vết thương đã không còn nhiễm trùng trước khi đưa vào nghiên cứu. Mặc dù vậy, tình trạng tiết dịch vết thương nhiều vẫn còn khoảng 60% trường hợp dẫn đến bờ vết thương có tình trạng bờ ngấm nước trong 35,7% số ca tương ứng với 35,5% trường hợp phải thay băng vết thương 2 hoặc 3 lần mỗi ngày. Giảm tỉ lệ vết thương với định nghĩa là dẫn bệnh nhân hạn chế đi lại hoặc tỉ lệ lên vết thương được thực hiện khá tốt trong 95,6% trường hợp.

Về hiệu quả của gạc SO, vết thương có sự thu hẹp diện tích xuống (relative wound area reduction –RWAR) 90% (60-100%) trong khoảng thời gian trung vị 31,5 ngày. Kích thước vết thương trung vị trước khi vào nghiên cứu là 11,3 cm² và giảm còn 1,5 cm² sau nghiên cứu (p=0,0002). Trong nghiên cứu EXPLORER, các tác giả nhận thấy ở nhóm sử dụng gạc SO có RWAR trung vị là 98% sau khoảng 20 tuần theo dõi [7]. Đáng lưu ý là những bệnh nhân trong nghiên cứu này đều có bệnh động mạch ngoại biên với mức phân loại theo TEXAS là IC hoặc IIC, điều đó dẫn đến vết thương sẽ chậm lành hơn so với dân số VLBCĐTĐ chung như trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong một nghiên cứu mang tính chất “đời thực” tương tự ở Đức, tác giả Dissemond và cộng sự nhận thấy trên VLBCĐTĐ với kích thước trung vị ban đầu chỉ khoảng 3,1 cm² có thời gian dùng gạc SO khoảng 49 ngày cho RWAR là 94% (37.7–

100.0) [15]. Đáng chú ý là nghiên cứu này thu nhận các bệnh nhân có VLBCĐTĐ có cơ chế bệnh sinh đa dạng (do bệnh động mạch ngoại biên, bệnh thần kinh ngoại biên hoặc cả hai) và được theo dõi, chăm sóc trong điều kiện giống với thực hành lâm sàng. Điều đó cho thấy dù trong môi trường nghiên cứu lý tưởng như các nghiên cứu mù đôi, có nhóm chứng hoặc trong đời thực, dù vết thương có bệnh động mạch ngoại biên hoặc không, việc sử dụng gạc SO vẫn mang lại hiệu quả lành thương cao. Có nhiều điểm khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi với hai nghiên cứu vừa rồi trong đó quan trọng nhất là: 1) Kích thước VLBCĐTĐ trong nghiên cứu của chúng tôi lớn hơn nhiều so với đối tượng nghiên cứu ở Châu Âu và 2) Các biện pháp chăm sóc chưa được tối ưu hóa hoàn toàn như không có các công cụ giảm áp lực thích hợp cho vết thương bàn chân và đa phần bệnh nhân tự chăm sóc tại nhà sau một thời gian nằm viện. Những khác biệt trên (hay nói cách khác là trong những điều kiện khó khăn hơn) càng cho thấy tính hiệu quả của sử dụng gạc SO trong thực hành lâm sàng.

Có 3 trường hợp nhiễm trùng tái trở lại trong nghiên cứu của chúng tôi (chiếm 8,3%) trường hợp trong đó có 1 trường hợp viêm xương nhưng không có ca nào phải đoạn chi cho thấy tính an toàn của gạc SO. Trong nghiên cứu EXPLORER, các tác giả nhận thấy tỉ lệ nhiễm trùng khoảng 20% ở nhóm dân số sử dụng gạc SO (126 ca) nhưng chỉ có 1 ca phải đoạn chi, thấp hơn (nhưng không đáng kể) so với nhóm chứng [7]. Tác giả Dissemond nhận thấy, tình trạng tiết dịch nhiều giảm từ 38,5% còn 10,4%, còn tiết mùi hôi giảm từ 26,2% xuống còn 3,9% [15]. Nhìn chung, tỉ lệ nhiễm

trùng và tái nhiễm trùng tương đối thấp qua các nghiên cứu.

Có 5 trường hợp xuất hiện quá phát mô hạt (chiếm 15,6%) trong nghiên cứu của chúng tôi. Nhìn chung có nhiều nguyên nhân gây ra tình trạng này nhưng tựu trung lại có hai cơ chế chính là tăng hoạt nền vết thương quá mức hoặc bờ vết thương được chuẩn bị kém [16]. 1 trường hợp có tình trạng nhiễm trùng và điều này dẫn đến kích thích gây phát triển mô hạt quá mức từ đó làm quá phát mô hạt. Xử lý mô hạt quá phát, sử dụng gạc thay thế khác, dùng kháng sinh để kiểm soát nhiễm trùng cho kết quả lành thương hoàn toàn. Tương tự với hai trường hợp chuẩn bị mép vết thương kém (với bờ xơ chai, cuộn mép), chúng tôi xử lý lại mép vết thương, hạn chế tỉ đè cũng cho kết quả khả quan. Hai trường hợp còn lại được cho có nguyên nhân từ hoạt tính của gạc cũng lành thương hoàn toàn mà không cần xử trí gì đặc biệt.

Nghiên cứu chúng tôi có một vài điểm hạn chế sau: 1) Nghiên cứu với số lượng nhỏ nên có thể chưa ghi nhận hết các biến cố bất lợi hoặc những tình huống lâm sàng đặc biệt khác; 2) Đa phần các vết thương đều được tự chăm sóc tại nhà nên chưa được tối ưu hóa hoàn toàn để dẫn đến nhiễm trùng hoặc quá phát mô hạt; 3) Không có nhóm so sánh, đối chứng để cho thấy sự khác biệt của gạc SO so với các phương pháp điều trị khác. Mặc dù vậy nghiên cứu của chúng tôi bổ sung thêm các bằng chứng quan trọng về chăm sóc bàn chân đái tháo đường khi dùng gạc SO trong điều kiện gần gũi với lâm sàng, thực hiện tại nhiều trung tâm khác nhau (tương ứng với phương thức điều trị cơ bản có thể có điểm khác biệt) và đa dạng loại VLBCĐTĐ.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu mang tính chất đời thực này, dựa trên những thực hành lâm sàng hàng ngày cho thấy tính hiệu quả và an toàn của sử dụng gạc SO trong chăm sóc VLBCĐTĐ. Kết quả từ nghiên cứu này củng cố thêm các bằng chứng từ các nghiên cứu mù đôi, có nhóm chứng và ủng hộ việc xem xét sử dụng gạc SO như là phương pháp đầu tay khi điều trị VLBCĐTĐ

không có tình trạng nhiễm trùng như các khuyến cáo trong các Hướng dẫn thực hành trên thế giới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chadwick, P., M. Edmonds, and J. McCardle, *Best Practice Guidelines: Wound management in diabetic foot ulcers*. 2013.
2. Mendes, J. and J. Neves, *Diabetic Foot Infections: Current Diagnosis and Treatment*. 2012.
3. Tsourdi, E., et al., *Current aspects in the pathophysiology and treatment of chronic wounds in diabetes mellitus*. BioMed research international, 2013. **2013**: p. 385641-385641.
4. Nguyen, T.T., S. Mobashery, and M. Chang, *Roles of matrix metalloproteinases in cutaneous wound healing*. 2016: InTech.
5. Lazaro, J.L., et al., *Elevated levels of matrix metalloproteinases and chronic wound healing: an updated review of clinical evidence*. J Wound Care, 2016. **25**(5): p. 277-87.
6. Volkin, D.B., et al., *Sucralfate and soluble sucrose octasulfate bind and stabilize acidic fibroblast growth factor*. Biochim Biophys Acta, 1993. **1203**(1): p. 18-26.
7. Edmonds, M., et al., *Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018. **6**(3): p. 186-196.
8. Schmutz, J.L., et al., *Evaluation of the nano-oligosaccharide factor lipido-colloid matrix in the local management of venous leg ulcers: results of a randomised, controlled trial*. Int Wound J, 2008. **5**(2): p. 172-82.
9. Münter, K.C., et al., *The reality of routine practice: a pooled data analysis on chronic wounds treated with TLC-NOSF wound dressings*. J Wound Care, 2017. **26**(Sup2): p. S4-s15.

10. Bus, S.A., et al., *IWGDF guideline on the prevention and management of diabetic foot disease*. 2019.
11. Piaggese, A., et al., *Advanced therapies in wound management: cell and tissue based therapies, physical and bio-physical therapies smart and IT based technologies*. *J Wound Care*, 2018. **27**(Sup6a): p. S1-s137.
12. Health, N.I.f. and C. Excellence, *UrgoStart for treating diabetic foot ulcers and leg ulcers*. Medical technologies guidance, 2019.
13. White, R., T. Cowan, and D. Glover, *Supporting evidence-based practice: a clinical review of TLC healing matrix*. 2015, MA Healthcare Ltd London. p. S1-S48.
14. Mai Trong Tri, *Isolating pathogens from infectious diabetic foot ulcer: comparison of superficial swab and tissue sampling - Poster display*, in *International Diabetes Federation Congress 2019*: Busan.
15. Dissemond, J., et al., *Clinical evaluation of polyabsorbent TLC-NOSF dressings on chronic wounds: a prospective, observational, multicentre study of 1140 patients*. *Journal of Wound Care*, 2020. **29**(6): p. 350-361.
16. Hampton, S., *Understanding overgranulation in tissue viability practice*. *Br J Community Nurs*, 2007. **12**(9): p. S24-30.