

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

*Strategii moderne în managementul plăgilor cronice – posibilități și
limite*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. SINESCU-BĂLTĂȚEANU RUXANDRA-DIANA

Student-doctorand:

RIZA ȘTEFANIA-MIHAELA

Cuprins

Introducere	4
I. Partea generală	7
1. Plăgile cronice – actualități în epidemiologie, patogenie, management	7
1.1. Definiție, epidemiologie și impact socio-economic	7
1.2. Clasificarea plăgilor cronice	8
1.3. Mecanisme patologice implicate în cronizarea plăgilor	8
1.4. Factori sistemici agravanți și comorbidități frecvente	9
1.5. Evaluarea clinică și principiile actuale de management al plăgilor cronice	10
2. Strategii moderne în tratamentul plăgilor cronice – terapiile regenerative și limitele lor	13
2.1. Tranziția de la tratamente convenționale la terapii regenerative	13
2.2. Plasma îmbogățită cu trombocite (PRP)	13
2.3. Transferul autolog de țesut adipos	14
2.4. Alte terapii moderne adjuvante	15
2.5. Limitele terapiilor regenerative și provocările implementării	16
II. Contribuții personale	17
3. Ipoteza de lucru, obiectivele cercetării și metodologia general	17
4. Studiul 1 – Potențialul terapeutic al plasmei îmbogățite cu trombocite (PRP) în managementul piciorului diabetic: revizuire a literaturii și studiu de caz (abces plantar profund neglijat)	19
4.1. Introducere	19
4.2. Metodologia revizuirii literaturii	19
4.3. Rezultate și sinteza dovezilor din literatura de specialitate	19
4.4. Discuții	20
5. Studiul 2 – Managementul plăgilor cronice în România: evaluarea practicilor clinice și a eficienței PRP printr-un studiu de tip chestionar	22
5.1. Introducere	22
5.2. Materiale și metode	22
5.3. Rezultate	23
5.4. Discuții.....	23

6. Studiul 3 – Aplicarea plasmei îmbogățite cu trombocite și a transferului autolog de țesut adipos în managementul plăgilor cronice: studiu prospectiv	24
6.1. Introducere	24
6.2. Materiale și metode	25
6.3. Rezultate	26
6.4. Discuții	27
6.5. Limitele studiului și direcții viitoare de cercetare	28
7. Concluzii și contribuții personale	30
Bibliografie	

Introducere

Plăgile cronice reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, nu doar prin prevalența lor în creștere, ci mai ales prin impactul complex asupra pacientului și sistemului medical. Aceste leziuni, definite prin incapacitatea de a progresa prin etapele fiziologice normale ale vindecării, se asociază frecvent cu durere cronică, risc crescut de infecție, limitarea mobilității și, implicit, scăderea semnificativă a calității vieții. În plus, ele generează costuri directe considerabile – spitalizări repetate, pansamente avansate, intervenții chirurgicale – dar și costuri indirecte, legate de pierderea capacității de muncă și de necesitatea îngrijirii pe termen lung.

În România, managementul plăgilor cronice este caracterizat de o heterogenitate evidentă, în absența unui protocol terapeutic național unitar. Practica clinică variază semnificativ în funcție de experiența individuală a medicului, specialitatea implicată și accesul la resurse moderne de tratament. Această variabilitate duce, inevitabil, la rezultate inegale și, uneori, suboptime pentru pacient. În același timp, accesul limitat la terapii avansate, precum terapiile regenerative sau tehnologiile moderne de îngrijire a plăgii, accentuează discrepanțele dintre centrele medicale și între mediul urban și cel rural.

În acest context, devine evidentă necesitatea implementării unei abordări standardizate, multidisciplinare și fundamentate pe dovezi științifice actuale. Un astfel de model ar permite nu doar optimizarea rezultatelor clinice, ci și o utilizare mai eficientă a resurselor, facilitând integrarea terapiilor moderne și crearea unor ghiduri adaptate realității sistemului medical românesc.

Alegerea temei este fundamentată pe experiența clinică directă în managementul plăgilor cronice, unde limitele tratamentelor convenționale devin frecvent evidente, mai ales în cazurile complexe, cu comorbidități asociate sau răspuns terapeutic întârziat. Confruntarea repetată cu evoluții imprevizibile, necesitatea unor intervenții chirurgicale extinse și impactul major asupra calității vieții pacienților au conturat nevoia explorării unor alternative terapeutice mai eficiente și mai puțin invazive.

În acest context, interesul pentru terapiile regenerative a apărut ca o extensie firească a practicii clinice, orientată către stimularea mecanismelor proprii de vindecare ale organismului. Plasma îmbogățită cu trombocite (PRP) și grefa autologă de grăsime reprezintă două dintre cele mai promițătoare opțiuni, datorită conținutului bogat în factori de creștere,

citokine și celule cu potențial regenerativ. Aceste terapii nu acționează doar simptomatic, ci intervin direct în fiziopatologia plăgii cronice, favorizând angiogeneza, proliferarea celulară și remodelarea tisulară.

Datele din literatura de specialitate, susținute și de observațiile clinice proprii, indică faptul că utilizarea acestor metode poate accelera procesul de epitelizare, poate reduce dimensiunea defectelor tisulare și, în anumite situații, poate evita necesitatea unor proceduri chirurgicale majore, precum lambourile complexe sau amputațiile. Mai mult, asocierea dintre PRP și grefa autologă de grăsime pare să aibă un efect sinergic, în special în plăgile profunde sau ischemice, unde regenerarea tisulară este sever compromisă.

Astfel, tema aleasă nu reflectă doar o direcție actuală de cercetare, ci răspunde unei nevoi reale din practica medicală, având potențialul de a contribui la optimizarea strategiilor terapeutice și la îmbunătățirea prognosticului pacienților cu plăgi cronice.

Noutatea cercetării constă atât în integrarea terapiilor regenerative în managementul plăgilor cronice, cât și în evaluarea practicilor și percepțiilor medicilor din România, evidențiind interesul pentru aceste metode, dar și limitările legate de infrastructură și formare.

Studiul se aliniază direcțiilor internaționale din medicina regenerativă și chirurgia reconstructivă, însă subliniază deficitul de date clinice relevante pentru populația din Europa de Est, în special privind eficiența PRP și a grefelor autologe.

Ipoteza de lucru susține că terapiile regenerative autologe, aplicate individualizat, pot reduce durata de vindecare, complicațiile și riscul de amputație comparativ cu tratamentele convenționale.

Metodologia cercetării a fost concepută pentru a integra atât dimensiunea clinică, cât și cea practică a managementului plăgilor cronice. Componenta prospectivă a inclus 35 de pacienți cu plăgi cronice de etiologii variate, tratați cu PRP, asociat sau nu cu grefă autologă de grăsime și, în anumite cazuri, cu grefă dermoepidermică. Pacienții au fost urmăriți în dinamică, utilizând parametri obiectivi precum suprafața plăgii, rata de epitelizare, semnele de infecție locală și necesarul de antibioterapie sau intervenții chirurgicale suplimentare. În paralel, componenta sociologică a inclus un chestionar aplicat unui număr de 240 de medici din specialități relevante, pentru a evalua practicile curente, gradul de utilizare a terapiilor regenerative și barierele existente în implementarea acestora.

Analiza datelor a fost realizată prin metode statistice adecvate, incluzând teste de semnificație și corelație, iar rezultatele au fost interpretate în contextul literaturii de specialitate. Această abordare mixtă a permis nu doar evaluarea eficienței clinice a terapiilor regenerative, ci și înțelegerea modului în care acestea sunt percepute și integrate în practica medicală din România.

Rezultatele studiului clinic sunt relevante din punct de vedere practic: o rată de vindecare completă de 45,7% și o reducere medie a suprafeței plăgii de peste 90% indică un efect terapeutic semnificativ, în special în contextul unor cazuri dificile, cu evoluție cronică. Terapia combinată PRP și grefă autologă de grăsime a demonstrat o eficiență superioară comparativ cu utilizarea PRP ca monoterapie, sugerând un efect sinergic între factorii de creștere și componenta celulară regenerativă a țesutului adipos, mai ales în plăgile profunde sau ischemice.

În ceea ce privește grefa dermoepidermică, rezultatele nu au evidențiat un beneficiu suplimentar semnificativ atunci când aceasta a fost asociată PRP-ului, ceea ce ridică întrebări legate de indicațiile optime și momentul integrării acesteia în algoritmul terapeutic. Un alt aspect important este efectul favorabil al PRP asupra controlului infecției, prin reducerea incidenței acesteia și, implicit, a necesarului de antibioterapie sistemică, ceea ce poate avea implicații relevante în contextul actual al rezistenței bacteriene.

În ansamblu, rezultatele susțin utilizarea terapiilor regenerative ca opțiuni viabile și eficiente în managementul plăgilor cronice, în special atunci când sunt integrate într-un plan terapeutic personalizat și multidisciplinar. Aceste date contribuie la consolidarea dovezilor existente și oferă argumente pentru includerea acestor metode în protocoale standardizate de tratament.

Studiul evidențiază necesitatea standardizării protocoalelor și a dezvoltării infrastructurii pentru terapii regenerative, în contextul unor limitări precum dimensiunea redusă a eșantionului, heterogenitatea cazurilor și lipsa analizelor economice. Direcțiile viitoare includ studii multicentrice și integrarea acestor terapii în ghidurile naționale.

PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1

Plăgile cronice – actualități în epidemiologie, patogenie, management

1.1. Definiție, epidemiologie și impact socio-economic

Plăgile cronice sunt definite, în mod clasic, ca leziuni care nu reușesc să progreseze prin etapele normale ale vindecării într-un interval de timp considerat adecvat. Deși în literatură au fost propuse praguri temporale variabile – de la 4 săptămâni până la peste 3 luni – nu există un consens clar privind durata care delimitează cronicitatea. Această lipsă de uniformitate conceptuală reprezintă mai mult decât o problemă teoretică; ea are implicații directe asupra practicii clinice și cercetării, limitând comparabilitatea studiilor și standardizarea abordărilor terapeutice. În plus, heterogenitatea definițiilor este amplificată de diversitatea etiologică a plăgilor cronice și de metodele diferite utilizate pentru evaluarea prevalenței și incidenței, ceea ce face dificilă estimarea reală a impactului global al acestei patologii. Prin urmare, datele epidemiologice trebuie interpretate cu prudență, în contextul acestor limitări metodologice[1,2].

Din punct de vedere epidemiologic, plăgile cronice afectează aproximativ 4% din populația generală la nivel global, incidența fiind semnificativ mai mare în rândul persoanelor vârstnice și al pacienților cu comorbidități, în special diabet zaharat, insuficiență venoasă cronică sau arteriopatie periferică. Cele mai frecvente forme sunt ulcerele de presiune, ulcerele venoase, ulcerele neuropatice (în special piciorul diabetic) și plăgile ischemice. În cazul pacienților diabetici, riscul de a dezvolta un ulcer al piciorului pe parcursul vieții este estimat la aproximativ 25%, iar relevanța clinică este subliniată de faptul că majoritatea amputațiilor non-traumatice ale membrelor inferioare sunt precedate de o astfel de leziune. Aceste date reflectă nu doar frecvența crescută a patologiei, ci și severitatea complicațiilor asociate[3].

Impactul economic al plăgilor cronice este considerabil și adesea subestimat. Costurile directe includ spitalizări repetate, pansamente avansate, antibioterapie și intervenții chirurgicale, în timp ce costurile indirecte sunt generate de dizabilitate, pierderea capacității de muncă și scăderea calității vieții. În mod constant, tratamentul unei plăgi cronice este de 2–4 ori mai costisitor decât cel al unei plăgi acute. La nivel internațional, povara financiară este

semnificativă: în Statele Unite, milioane de pacienți sunt afectați anual, cu costuri care depășesc zeci de miliarde de dolari, iar în Europa și Australia estimările indică valori de ordinul miliardelor. Pe fondul îmbătrânirii populației și al creșterii prevalenței bolilor cronice, aceste costuri sunt așteptate să crească, în absența implementării unor strategii terapeutice eficiente și cost-eficiente[4,5].

1.2. Clasificarea plăgilor cronice

Plăgile cronice pot fi clasificate simplificat, cu utilitate clinică, în funcție de etiologie. Cele mai frecvente sunt ulcerele venoase ale membrului inferior, reprezentând 60–80% din ulcerele de gambă, cauzate de insuficiența venoasă și caracterizate prin margini neregulate, localizare supramaleolară, edem și hiperpigmentație. Ulcerele piciorului diabetic apar pe fondul neuropatiei periferice și al afectării vasculare, fiind localizate frecvent plantar. Leziunile de presiune sunt determinate de compresie prelungită sau forțe de forfecare la nivelul proeminențelor osoase și sunt stadializate de la eritem superficial până la pierdere tisulară profundă. Ulcerele arteriale, cauzate de boala arterială periferică, sunt de obicei dureroase, profunde și localizate distal, la nivelul degetelor sau piciorului[6].

Clasificarea etiologică include, în esență, plăgi neuropatice/diabetice, ulcere venoase, plăgi ischemice și leziuni de presiune, la care se adaugă plăgile posttraumatice, oncologice sau postchirurgicale care nu evoluează către vindecare în intervalul fiziologic. Această abordare etiologică este esențială pentru ghidarea conduitei terapeutice și pentru individualizarea tratamentului[7].

1.3. Mecanisme patogenice implicate în cronizarea plăgilor

Cronicizarea plăgilor apare atunci când procesul fiziologic de vindecare este perturbat, iar leziunea rămâne blocată în faza inflamatorie, fără a progresa către proliferare și remodelare tisulară. Acest fenomen nu este determinat de un singur mecanism, ci de un ansamblu de factori interdependenți care creează un veritabil cerc vicios local. Inflamația persistentă joacă un rol central, fiind caracterizată printr-un exces de neutrofile și macrofage activate, care eliberează cantități crescute de citokine proinflamatorii (precum TNF- α și IL-1 β) și proteaze. Un element esențial este blocarea tranziției macrofagelor din fenotipul M1,

proinflamator, către fenotipul M2, implicat în repararea tisulară. În absența acestei tranziții, procesul de vindecare rămâne incomplet și inefficient[8,9].

Un alt factor major implicat în menținerea cronicității este încărcătura bacteriană crescută, în special prin formarea biofilmului. Acesta reprezintă o structură organizată de microorganisme care aderă la suprafața plăgii și devin rezistente la antibiotice și la mecanismele imune ale gazdei. Biofilmul menține inflamația la un nivel constant și favorizează recurența infecțiilor, chiar și după perioade aparent favorabile de evoluție. În paralel, angiogeneza este afectată, iar disponibilitatea factorilor de creștere esențiali (VEGF, PDGF, TGF- β) este redusă, limitând formarea de noi vase și regenerarea tisulară. Acest dezechilibru este agravat de stresul oxidativ și disfuncția mitocondrială, frecvent întâlnite în condiții precum hiperglicemia sau ischemia, unde excesul de specii reactive de oxigen (ROS) determină leziuni celulare suplimentare și accentuează senescența tisulară[10].

De asemenea, în plăgile cronice există un dezechilibru important între metaloproteinazele matriciale (MMPs) și inhibitorii lor (TIMP), ceea ce duce la degradarea accelerată a collagenului și a matricei extracelulare. Această degradare împiedică formarea unui suport stabil pentru migrarea celulară și dezvoltarea unui țesut de granulație de calitate, consumând în același timp factorii de creștere înainte ca aceștia să-și exercite efectele biologice. În consecință, procesul de reepitelizare este întârziat sau incomplet, iar plaga rămâne într-o stare de stagnare biologică[11].

1.4. Factori sistemici agravanți și comorbidități frecvente

Pe lângă factorii locali, evoluția plăgilor cronice este profund influențată de factorii sistemici și comorbidități. Diabetul zaharat este unul dintre cei mai importanți factori de risc, prin asocierea neuropatiei periferice, microangiopatiei și disfuncției imune. Factorii mecanici, precum presiunea prelungită, forțele de forfecare sau microtraumatismele repetate, joacă un rol esențial în leziunile de presiune și în piciorul diabetic, unde lipsa unei descărcări adecvate (offloading) perpetuează leziunea. Insuficiența venoasă cronică contribuie prin stază, hipertensiune venoasă și edem, favorizând inflamația locală și reducând oxigenarea tisulară[12].

Obezitatea și malnutriția sunt alți factori sistemici relevanți, deși adesea subestimați. Obezitatea agravează edemul și afectează perfuzia tisulară, în timp ce malnutriția, prin deficit proteic și de micronutrienți (vitaminele C, A, D, zinc), compromite sinteza collagenului,

proliferarea celulară și răspunsul imun. Anemia contribuie suplimentar prin scăderea capacității de transport a oxigenului, accentuând hipoxia tisulară. În plus, terapiile imunosupresoare, chimioterapia sau radioterapia pot inhiba proliferarea celulară, angiogeneza și mecanismele de apărare, crescând riscul de necroză și infecție[13].

În ansamblu, cronicizarea plăgilor este rezultatul interacțiunii complexe dintre factori locali și sistemici, care împiedică progresia normală a vindecării. Înțelegerea acestor mecanisme este esențială pentru dezvoltarea unor strategii terapeutice eficiente, orientate nu doar către tratamentul local al plăgii, ci și către corectarea factorilor favorizanți sistemici[14].

1.5. Evaluarea clinică și principiile actuale de management al plăgilor cronice

Evaluarea corectă și sistematică a plăgii cronice este esențială pentru stabilirea tratamentului, monitorizarea evoluției și estimarea prognosticului. În practica modernă, aceasta se bazează pe o combinație de parametri clinici standardizați, scoruri validate și metode imagistice, care permit o apreciere obiectivă a vindecării și identificarea precoce a factorilor ce pot bloca progresul. Cu toate acestea, evaluarea rămâne insuficient uniformizată, existând diferențe semnificative între centre și evaluatori, ceea ce limitează comparabilitatea datelor și introduce un grad de subiectivitate în interpretarea rezultatelor[15].

Parametrii esențiali de evaluare includ dimensiunea plăgii (lungime, lățime, adâncime), caracteristicile exsudatului, aspectul tegumentelor perilezionale, proporția de țesut de granulație versus necroză, dinamica marginilor plăgii și intensitatea durerii. Acești indicatori oferă informații directe despre stadiul vindecării și pot semnala complicații precum infecția sau ischemia. Pentru o evaluare mai structurată, sunt utilizate scoruri clinice validate, precum PUSH și BWAT, care cuantifică evoluția plăgii în timp, dar și sistemul TIME, care ghidează managementul prin abordarea țesutului, infecției, umidității și marginilor plăgii[16,17].

Evaluarea este completată de tehnici imagistice și tehnologii digitale moderne, precum fotografia secvențială standardizată, termografia pentru detectarea inflamației și ischemiei, sau fluorescența bacteriană pentru identificarea biofilmului. De asemenea, aplicațiile software dedicate permit analiza precisă a suprafeței plăgii și monitorizarea evoluției. În ansamblu, o evaluare riguroasă și standardizată rămâne un element-cheie în optimizarea tratamentului plăgilor cronice[18].

În plăgile cronice, componenta infecțioasă este frecvent dificil de diferențiat de inflamația de fond sau de prezența biofilmului, ceea ce duce frecvent fie la supratratarea colonizării, fie la subdiagnosticarea infecțiilor reale. De aceea, evaluarea clinică rămâne esențială, iar culturile microbiologice și biomarkerii trebuie priviți ca instrumente complementare de confirmare și stratificare, nu ca substitut al examenului clinic. Colonizarea este aproape universală și nu justifică antibioterapie sistemică, în timp ce biofilmul poate menține inflamația și întârzia vindecarea, necesitând în principal tratament local. În schimb, infecția propriu-zisă implică invazie tisulară și se manifestă prin semne clinice locale și/sau sistemice, caz în care antibioterapia devine necesară[19].

Relevanța culturilor microbiologice depinde de contextul clinic și de metoda de recoltare. Acestea sunt utile mai ales în prezența semnelor sugestive de infecție (exsudat purulent, eritem progresiv, durere nou apărută, stagnarea vindecării sau semne sistemice). Recoltarea corectă, ideal după toaletarea și debridarea plăgii, este esențială pentru acuratețea rezultatului, tehnica Levine fiind preferabilă tamponului superficial. În cazurile suspecte de infecție profundă sau eșec terapeutic, aspiratul sau biopsia tisulară oferă informații mai relevante. Totuși, biofilmul poate influența rezultatele, generând fie rezultate fals liniștitoare, fie izolări bacteriene fără relevanță clinică directă[20].

Biomarkerii serici, precum CRP și procalcitonina, sunt utili în evaluarea răspunsului inflamator sistemic și în monitorizarea evoluției, dar au limitări în diagnosticul infecției locale. CRP este sensibil, dar nespecific, în timp ce procalcitonina este mai sugestivă pentru infecțiile bacteriene sistemice. Alți parametri, precum leucocitele sau raportul neutrofile/limfocite, pot susține suspiciunea de infecție, dar sunt influențați de numeroși factori. În ansamblu, interpretarea culturilor și a biomarkerilor trebuie integrată în context clinic, pentru a evita utilizarea inutilă a antibioticelor și pentru a ghida corect tratamentul[21].

Tratamentul plăgilor cronice necesită o abordare structurată, etapizată și individualizată, bazată pe evaluarea complexă a pacientului și a caracteristicilor locale ale plăgii. Strategia terapeutică trebuie adaptată etiologiei, comorbidităților și statusului vascular și infecțios, fiind esențială o abordare multidisciplinară. Controlul bolilor de fond, precum diabetul, insuficiența venoasă sau malnutriția, reprezintă un element central, deoarece acestea influențează direct capacitatea de vindecare[22].

Un alt pilon important este optimizarea perfuziei tisulare, prin evaluare vasculară și, atunci când este necesar, revascularizare chirurgicală sau endovasculară. În paralel, prevenirea stazăi și recurenței leziunilor, în special în ulcerele venoase, se realizează prin terapie compresivă adecvată[23]. Controlul local al plăgii implică debridare regulată pentru îndepărtarea țesutului necrotic și a biofilmului, urmată de utilizarea pansamentelor adaptate, inclusiv a celor moderne cu rol activ, care creează un mediu favorabil vindecării[24].

Tehnologiile avansate, precum terapia cu presiune negativă, sunt utile în plăgile complexe, stimulând formarea țesutului de granulație și reducând încărcătura bacteriană. În cazurile refractare, terapiile regenerative, precum PRP sau grea autologă de grăsime, oferă o alternativă promițătoare prin acțiunea asupra mecanismelor biologice ale vindecării. În ansamblu, succesul tratamentului depinde de integrarea acestor metode într-un plan personalizat și adaptat continuu evoluției clinice[25].

Capitolul 2. Strategii moderne în tratamentul plăgilor cronice – terapiile regenerative și limitele lor

2.1. Tranziția de la tratamente convenționale la terapii regenerative

Tratamentul convențional al plăgilor cronice, bazat pe debridare, pansamente, antibioterapie și controlul comorbidităților, este adesea insuficient pentru obținerea unei vindecări durabile. În acest context, terapiile regenerative au câștigat interes în ultimele două decenii, deoarece vizează direct mecanismele biologice implicate în stagnarea vindecării. Acestea acționează prin furnizarea de factori de creștere, celule regenerative și componente ale matricei extracelulare, stimulând angiogeneza, proliferarea celulară și regenerarea tisulară[26]

2.2. Plasma îmbogățită cu trombocite (PRP)

Plăgile cronice sunt caracterizate printr-un microambient disfuncțional, dominat de inflamație persistentă, activitate proteazică crescută și deficit de factori de creștere, ceea ce împiedică vindecarea normală. Excesul de neutrofile și macrofage proinflamatorii determină eliberarea de citokine și enzime (MMP-uri) care degradează matricea extracelulară și consumă factorii de creștere esențiali (PDGF, VEGF, TGF- β). În paralel, stresul oxidativ, hipoxia și infecțiile repetate agravează dezechilibrul local, favorizând cronicizarea și senescența celulară. În acest context, este necesară o intervenție activă care să modifice microambientul plăgii și să restabilească condițiile favorabile vindecării[26].

Plasma îmbogățită cu trombocite (PRP) reprezintă o astfel de intervenție, bazată pe utilizarea concentrată a trombocitelor autologe, bogate în factori de creștere și mediatori bioactivi. Trombocitele conțin granule α și dense care eliberează o gamă largă de factori implicați în regenerare – PDGF, TGF- β , VEGF, EGF, FGF – cu rol în stimularea angiogenezei, proliferării celulare, sintezei de collagen. Pe lângă acești factori, PRP conține și citokine, chemokine și proteine de adeziune care contribuie la remodelarea tisulară, reglarea inflamației și stabilizarea arhitecturii locale. Astfel, efectul PRP nu este unul singular, ci rezultatul unei acțiuni biologice complexe asupra întregului microambient al plăgii[27].

Prepararea PRP implică recoltarea sângelui autolog și centrifugarea acestuia pentru obținerea unei concentrații crescute de trombocite, ideal peste 1 milion/ μ L. Există numeroase

sisteme de preparare, cu variații semnificative în compoziția finală (conținut plachetar, leucocitar, metode de activare), ceea ce influențează rezultatele clinice. Lipsa standardizării reprezintă una dintre principalele limitări ale acestei terapii, deoarece produse PRP de calitate variabilă pot genera răspunsuri terapeutice diferite. De aceea, adaptarea compoziției PRP la caracteristicile plăgii și controlul calității sunt esențiale pentru eficiență[28,29].

Din punct de vedere clinic, dovezile actuale susțin un rol promițător al PRP în tratamentul plăgilor cronice, în special în ulcerul piciorului diabetic. Studiile și meta-analizele arată o creștere a ratei de vindecare și o reducere a timpului până la închiderea completă a plăgii, uneori chiar cu scăderea riscului de amputație. Beneficii similare au fost raportate și în ulcere venoase, escare și alte tipuri de plăgi cronice, PRP fiind considerat o metodă sigură, cu efecte adverse minime[30].

Totuși, calitatea dovezilor rămâne heterogenă, din cauza variațiilor în metodele de preparare, concentrația trombocitelor, modul de aplicare și tipurile de plăgi studiate. Această lipsă de standardizare limitează comparabilitatea rezultatelor și împiedică integrarea universală a PRP în ghidurile clinice. În consecință, deși PRP reprezintă o opțiune terapeutică promițătoare și biologic fundamentată, sunt necesare studii suplimentare, bine standardizate, pentru a-i defini clar indicațiile și protocoalele optime de utilizare[31].

2.3. Transferul autolog de țesut adipos

Transferul autolog de țesut adipos (AFG) reprezintă o strategie regenerativă promițătoare în tratamentul plăgilor cronice refractare, bazată pe recoltarea și reinjectarea grăsimii proprii, bogată în fracția vasculară stromală și celule stem mezenchimale (ADSCs). Aceste celule exercită efecte benefice prin imunomodulare, favorizând tranziția macrofagelor către un profil antiinflamator, reducând inflamația cronică și stimulând procesele de epitelizare și regenerare tisulară. În același timp, ADSCs secretă factori paracrini care stimulează angiogeneza, proliferarea fibroblastelor și sinteza collagenului, contribuind la refacerea structurii dermice și îmbunătățirea matricei extracelulare[32].

Din punct de vedere clinic, studiile existente – în principal serii de cazuri și studii observaționale – indică rezultate promițătoare, cu un profil de siguranță favorabil și fără reacții adverse semnificative raportate până în prezent. Există dovezi că utilizarea țesutului adipos, inclusiv microfragmentat, poate accelera vindecarea și reduce durata spitalizării,

inclusiv în contextul ulcerelor diabetice și al complicațiilor asociate. Totuși, lipsa studiilor randomizate controlate și variabilitatea protocoalelor limitează generalizarea rezultatelor, iar efectele pe termen lung rămân insuficient clarificate[33,34].

Procedura presupune recoltarea grăsimii prin tehnici standardizate (de tip Coleman), procesarea acesteia prin centrifugare sau filtrare și reinjectarea în plaga sau în țesuturile adiacente, în microdepozite, pentru a favoriza integrarea și revascularizarea. Deși complicațiile sunt rare, iar potențialul regenerativ este semnificativ, există limitări legate de costuri, standardizare, reglementare și necesitatea evaluării riscurilor pe termen lung, inclusiv a potențialului de instabilitate celulară. În concluzie, AFG reprezintă o opțiune inovatoare, dar care necesită validare suplimentară prin studii riguroase și protocoale bine definite pentru a fi integrată pe scară largă în practica clinică[35].

2.4. Alte terapii moderne adjuvante

Terapiile moderne adjuvante în tratamentul plăgilor cronice includ în principal terapia cu presiune negativă (NPWT), oxigenoterapia hiperbară, matricile dermice acelulare și pansamentele moderne sau inteligente. NPWT este utilă mai ales în plăgile cavitare, exsudative sau infectate, prin stimularea țesutului de granulație, reducerea edemului, controlul exsudatului și scăderea încărcăturii bacteriene. Oxigenoterapia hiperbară este folosită în special la pacienții cu ulcer diabetic și ischemie asociată, prin creșterea oxigenării tisulare, stimularea angiogenezei și reducerea riscului de amputație în cazuri selectate. Matricele dermice acelulare funcționează ca suport pentru regenerarea tisulară, însă eficiența lor depinde mult de vascularizația patului receptor[36,37].

Pansamentele moderne au rolul de a proteja plaga, de a menține un mediu umed optim și, în unele cazuri, de a controla încărcătura bacteriană sau proteazică. Alginații, spumele, hidrocoloizii și hidrogelurile sunt folosite în funcție de caracteristicile plăgii, iar hidrogelurile inteligente reprezintă o direcție inovatoare, deoarece pot detecta infecția, elibera controlat substanțe active și chiar permite monitorizarea la distanță a plăgii. Totuși, multe dintre aceste tehnologii sunt încă limitate de probleme de validare clinică și implementare practică[38,39].

2.5. Limitele terapiilor regenerative și provocările implementării

În ciuda potențialului lor, terapiile regenerative și adjuvante se confruntă cu multiple dificultăți: lipsa standardizării, rezultate variabile în funcție de tipul plăgii și statusul pacientului, acces limitat la echipamente și personal instruit, precum și absența decontării și a includerii în ghidurile oficiale. În plus, dovezile existente provin adesea din studii mici și heterogene. De aceea, pentru integrarea lor largă în practica medicală, sunt necesare studii multicentrice, pe loturi mari, cu urmărire pe termen lung și evaluare economică riguroasă.

Capitolul 3. Ipoteza de lucru, obiectivele cercetării și metodologia general

Ipoteza generală a cercetării pornește de la premisa că terapiile regenerative pot accelera vindecarea plăgilor cronice și pot îmbunătăți rezultatele clinice prin stimularea regenerării tisulare, modularea inflamației și optimizarea microambientului local. Totodată, se presupune că eficiența acestor terapii nu este identică pentru toate tipurile de plăgi, existând subgrupuri mai responsive în funcție de etiologie, status vascular, încărcătura bacteriană, comorbidități și calitatea îngrijirii standard.

Pe această bază, obiectivul general al cercetării a fost evaluarea rolului terapiilor regenerative în managementul plăgilor cronice în România, atât din perspectiva utilizării lor în practica medicală curentă, cât și a efectului terapeutic și a posibilității de standardizare prin protocoale adaptate contextului local.

Pentru atingerea acestui scop, cercetarea a fost structurată pe mai multe obiective specifice: evaluarea nivelului de utilizare a terapiilor regenerative în practica clinică, estimarea beneficiului lor terapeutic în asociere cu îngrijirea standard, identificarea tipurilor de plăgi care răspund mai bine la aceste intervenții și elaborarea unor protocoale pragmatice, adaptate resurselor și limitărilor sistemului medical românesc.

Metodologia a avut un design multicomponent, alcătuit din trei piloni complementari.

Primul a constat într-un review de literatură realizat într-un cadru structurat, pentru a sintetiza dovezile actuale privind eficiența și limitele terapiilor regenerative și pentru a identifica golurile de cunoaștere relevante pentru practica din România.

Al doilea pilon a fost reprezentat de un studiu observațional transversal, bazat pe un chestionar adresat medicilor implicați în tratamentul plăgilor cronice, cu scopul de a descrie practicile curente, variabilitatea abordărilor, utilizarea terapiilor regenerative, percepțiile asupra eficienței acestora și barierele de implementare. Cel de-al treilea pilon a fost un studiu prospectiv clinic, orientat spre evaluarea evoluției plăgilor cronice tratate prin îngrijire standard, cu sau fără integrarea terapiilor regenerative, în condiții reale de practică. Acesta a inclus criterii clare de includere și excludere, o evaluare inițială standardizată a plăgii și a pacientului, monitorizare seriată și măsurarea unor outcome-uri clinice relevante, precum reducerea suprafeței plăgii, timpul până la închidere, complicațiile și necesarul de proceduri suplimentare.

Integrarea celor trei componente a permis corelarea bazei teoretice cu realitatea practicii clinice și cu observațiile directe asupra efectului terapeutic, oferind astfel fundamentul pentru formularea unor protocoale aplicabile.

Întregul demers a fost realizat cu respectarea principiilor etice, inclusiv consimțământ informat, confidențialitate, anonimizarea datelor și conformitate cu normele GDPR.

Analiza statistică a fost adaptată tipului de date și obiectivelor urmărite, incluzând metode descriptive, teste de normalitate și comparații între grupuri, cu utilizarea unui prag de semnificație de $p < 0,05$ și a programului SPSS pentru prelucrarea datelor.

Capitolul 4. Studiul 1 – Potențialul terapeutic al plasmei îmbogățite cu trombocite (PRP) în managementul piciorului diabetic: revizuire a literaturii și studiu de caz (abces plantar profund neglijat)

4.1. Introducere și raționament științific

Acest studiu urmărește evaluarea rolului PRP în tratamentul ulcerelor piciorului diabetic, printr-o analiză amplă a literaturii de specialitate, completată de prezentarea unui caz clinic relevant – un abces plantar profund, neglijat, cu evoluție severă și risc crescut de amputație.

4.2. Metodologia revizuirii literaturii

Căutarea literaturii a fost realizată în PubMed, incluzând studii relevante despre utilizarea PRP în ulcerale piciorului diabetic (meta-analize, RCT-uri, review-uri), publicate în limba engleză între 2010–2025. Selecția s-a făcut în două etape (titlu/rezumat și text integral), de către doi evaluatori independenți, conform ghidurilor PRISMA. Au fost incluse studii care analizau eficiența PRP (vindecare, reducerea plăgii, infecție, risc de amputație), iar cele fără relevanță sau fără detalii metodologice au fost excluse.

4.3. Rezultate și sinteza dovezilor din literatura de specialitate

Au fost incluse 35 de studii eligibile (11 meta-analize, 15 review-uri și 9 studii clinice)[40,41], toate evaluând utilizarea PRP în ulcerale piciorului diabetic. Majoritatea studiilor clinice au demonstrat beneficii semnificative, precum accelerarea vindecării, reducerea dimensiunii plăgii și stimularea țesutului de granulație, deși rezultatele au variat în funcție de severitatea leziunii și de tehnica de aplicare.

Studiile analizate	Rezultate principale	Observatii
Yang HA et al (2025) Smith J. et al (2024) Peng Y. et al (2024) Su YN et al. (2023) Qu W et al. (2021) Sridharan K et al. (2018)	PRP asociat cu tratamentul convențional accelerează vindecarea plăgilor	S-a observat reepitelizare îmbunătățită și creșterea ratei de închidere a plăgilor

Perussolo J. et al (2025) Fang X. et al (2024) Izzo P et al. (2023)	PRP și plasma bogată în factori de creștere (PRGF) reduc dimensiunea plăgii și accelerează vindecarea	PRGF a demonstrat beneficii antiinflamatorii suplimentare
Yin XL et al (2023) Vicenti G et al (2018)	PRP este eficient și sigur în vindecarea ulcerelor piciorului diabetic	Nu au fost raportate reacții adverse severe; profil de siguranță favorabil
Gomez PT. et al (2024)	PRP asociat cu tratamentul standard determină rezultate superioare față de tratamentul standard utilizat izolat	Studiu clinic randomizat; îmbunătățire semnificativă a ratei de vindecare în grupul tratat cu PRP
OuYang H et al. (2024)	PRP reduce rata amputațiilor și reacțiile adverse	Scade necesitatea de amputație la pacienții cu risc crescut
OuYang H et al. (2024)	PRP asociat cu terapia cu presiune negativă (NPWT) este mai eficient pentru vindecarea completă a ulcerelor comparativ cu tratamentul standard	Terapia combinată a demonstrat un efect sinergic asupra procesului de vindecare
Wong AYW et al. (2024) Fang X. et al (2024)	PRP reduce evenimentele adverse asociate ulcerelor (de exemplu, infecțiile)	Rate mai scăzute de infecție și îmbunătățirea mediului local al plăgii
Fang X. et al (2024) Deng J et al (2023)	PRP are potentialul de a reduce riscul de amputație	S-a raportat scăderea ratei amputațiilor majore și preservarea pe termen lung a membrului afectat

Tabel 4.1- Principalele studii care au evaluat eficacitatea PRP în managementul plăgilor cronice, evidențiind rezultate concordante.

Meta-analizele au confirmat eficiența PRP ca adjuvant la tratamentul convențional, evidențiind inclusiv reducerea ratelor de amputație, mai ales atunci când este combinat cu terapia cu presiune negativă. De asemenea, PRP s-a dovedit sigur, cu un profil redus de reacții adverse și efecte favorabile asupra controlului infecției.

4.4. Discuții

Cercetările actuale sugerează că PRP are un potențial terapeutic important în managementul ulcerelor piciorului diabetic, prin stimularea regenerării tisulare, angiogenezei și modularea inflamației. Totuși, rezultatele nu sunt uniforme, eficiența variind în funcție de caracteristicile pacientului, tipul plăgii și metoda de preparare și aplicare. PRP poate fi administrată injectabil sau topic și acționează inclusiv asupra biofilmului bacterian, având

efecte antimicrobiene și antiinflamatorii, ceea ce contribuie la îmbunătățirea mediului local al plăgii.

Studiile clinice și meta-analizele arată, în majoritate, o accelerare a vindecării și reducerea dimensiunii plăgii, iar unele sugerează chiar un rol în scăderea riscului de amputație, mai ales când PRP este asociată cu alte terapii, precum NPWT. Cu toate acestea, impactul asupra amputațiilor rămâne uneori neconcludent în studiile individuale, deși analizele pe loturi mari indică beneficii globale[26]. Lipsa standardizării protocoalelor și variabilitatea metodologică explică aceste discrepanțe și subliniază necesitatea unor studii suplimentare[42].

În practică, integrarea PRP într-o abordare multimodală, alături de debridare chirurgicală și terapii avansate, poate duce la rezultate clinice semnificative, inclusiv salvarea membrului în cazuri severe. Astfel, PRP se conturează ca o terapie adjuvantă promițătoare, dar care necesită validare suplimentară pentru a fi standardizată și aplicată pe scară largă[43].

Cazul prezentat a implicat un abces plantar profund la un pacient diabetic, cu evoluție severă și complicații sistemice, în care amputația era considerată probabilă. Printr-o abordare multimodală – debridări chirurgicale, NPWT și infiltrații cu PRP – s-a obținut controlul infecției și vindecarea progresivă a plăgii, evitând pierderea membrului. Acest exemplu evidențiază rolul valoros al PRP ca terapie adjuvantă în managementul plăgilor complexe ale piciorului diabetic[44].

PRP poate modula inflamația cronică în plăgile diabetice prin citokine antiinflamatorii, contribuind la un mediu favorabil vindecării și posibil la reducerea durerii neuropatice și a cicatrizării patologice. Totuși, dovezile clinice rămân limitate, în special în ceea ce privește comparația între diferitele tipuri de PRP (ex. L-PRP vs. P-PRP), majoritatea datelor provenind din studii preclinice[45].

Eficiența PRP este variabilă, fiind influențată de factori precum stresul oxidativ, hiperglicemia și mediul inflamator, care pot chiar induce efecte citotoxice și reduce viabilitatea celulară. În diabet, mecanisme precum lipotoxicitatea și disfuncția metabolică pot compromite efectul terapeutic al PRP[46].

În ciuda acestor limitări, PRP rămâne o opțiune promițătoare, iar optimizarea tehnicilor de preparare și utilizarea biomaterialelor ar putea îmbunătăți rezultatele. Sunt necesare studii clinice mai ample și standardizate pentru validarea eficacității și siguranței.

Capitolul V. Studiul 2 – Managementul plăgilor cronice în România: evaluarea practicilor clinice și a eficienței PRP printr-un studiu de tip chestionar

5.1. Introducere

Plăgile cronice sunt caracterizate prin blocarea procesului de vindecare în faza inflamatorie, iar lipsa unei reduceri semnificative a dimensiunii plăgii după câteva săptămâni de tratament indică necesitatea schimbării strategiei terapeutice. Managementul acestora este complex și variabil, incluzând îngrijire standard (debridare, pansamente, controlul infecției), dar și intervenții chirurgicale în cazurile avansate. În acest context, terapiile regenerative, precum PRP, au atras interes datorită potențialului de a stimula regenerarea tisulară, însă utilizarea lor este încă limitată de factori logistici și de access [47–49]

Impactul plăgilor cronice este frecvent subestimat, deși acestea sunt asociate cu comorbidități majore și generează o povară semnificativă asupra sistemului de sănătate. În România, deși există ghiduri internaționale, implementarea lor este inconsistentă, din cauza integrării insuficiente în practica clinică și a lipsei de suport sistemic[41]

În acest context, studiul își propune să analizeze practicile curente de tratament, diferențele de abordare între specialități și percepțiile medicilor asupra terapiilor regenerative, în special PRP, precum și necesitatea dezvoltării unor protocoale naționale standardizate pentru optimizarea îngrijirii plăgilor cronice.

5.1. Materiale și metode

Studiul a fost conceput ca unul observațional transversal, având ca scop evaluarea practicilor actuale de management al plăgilor cronice în România și identificarea variațiilor în funcție de specialitate și abordarea terapeutică inițială. Un obiectiv secundar a fost analiza percepției medicilor asupra utilizării PRP și a necesității unor protocoale standardizate.

Datele au fost colectate printr-un chestionar online structurat (37 de întrebări), completat de 240 de medici din specialități relevante (chirurgie plastică, generală, vasculară, dermatologie), activi în sistemul public. Participarea a fost voluntară și anonimă, iar respondenții au fost selectați pe baza experienței clinice și implicării directe în tratamentul plăgilor cronice.

Analiza a inclus împărțirea participanților în trei grupuri, în funcție de strategia terapeutică inițială (conservator, chirurgical sau individualizat), iar datele au fost evaluate statistic utilizând teste adecvate tipului de variabile, cu un prag de semnificație de $p < 0,05$.

5.2. Rezultate

Analiza a evidențiat o variabilitate importantă în practicile clinice privind managementul plăgilor cronice, cele mai frecvente fiind ulcerele de presiune, diabetice și venoase. Majoritatea medicilor preferă inițial abordarea conservatoare, iar absența unui protocol standardizat este frecvent raportată.

Evaluarea plăgilor se bazează în principal pe examen clinic și anamneză, în timp ce investigațiile avansate (ex. ABI, imagistică) sunt utilizate mai ales de medicii care optează pentru tratament chirurgical precoce. În managementul infecțiilor, antibioterapia este de regulă ghidată de antibiogramă, însă utilizarea culturilor bacteriene variază, fiind mai frecventă în grupul chirurgical, unde se întâlnesc mai des infecții cu germeni rezistenți.

Utilizarea PRP este încă limitată (aprox. un sfert dintre respondenți), dar interesul este crescut, eficiența fiind percepută ca moderată, iar accesul la echipamente reprezentând principala barieră. Un rezultat relevant este dorința majorității medicilor de a implementa protocoale naționale standardizate, considerate esențiale pentru creșterea calității și consistenței îngrijirii.

5.3. Discuții

Studiul evidențiază că managementul plăgilor cronice este marcat de o variabilitate semnificativă, influențată de specialitatea și experiența medicului[50]. În general, majoritatea clinicienilor preferă inițial abordarea conservatoare, rezervând intervenția chirurgicală pentru cazurile refractare, însă medicii orientați chirurgical tind să realizeze evaluări diagnostice mai riguroase (imagistică, ABI, culturi), ceea ce susține o planificare terapeutică mai precisă. În schimb, abordarea conservatoare se bazează mai mult pe evaluarea clinică, existând riscul subutilizării unor investigații esențiale, în special a evaluării vasculare.

Controlul infecției este gestionat diferit: abordarea conservatoare evită supratratarea colonizării, în timp ce cea chirurgicală prioritizează identificarea și reducerea bioburden-ului, reflectând necesitatea unui echilibru între cele două strategii. Deciziile terapeutice, inclusiv

utilizarea grefelor, sunt adaptate caracteristicilor plăgii și obiectivelor clinice, confirmând importanța selecției corecte a pacienților.

Deși PRP are un raționament biologic solid și un nivel moderat de încredere din partea medicilor, utilizarea sa rămâne limitată, în principal din cauza barierelor logistice și a lipsei standardizării. În paralel, terapiile moderne precum PRG sunt promițătoare, dar insuficient implementate [49,51].

Un rezultat central este necesitatea clară de standardizare: medicii susțin introducerea unor protocoale naționale și a unor sisteme uniforme de evaluare, care ar putea reduce variabilitatea și îmbunătăți rezultatele. Totuși, aceste protocoale trebuie să păstreze flexibilitatea necesară adaptării la particularitățile fiecărui caz.

În final, studiul subliniază că optimizarea managementului plăgilor cronice nu depinde doar de progresul terapeutic, ci și de integrarea ghidurilor în practică, accesul la resurse, educația medicală și implicarea pacientului, inclusiv prin instrumente moderne precum telemedicina și îngrijirea la domiciliu.

Capitolul 6. Studiul 3 – Aplicarea plasmei îmbogățite cu trombocite și a transferului autolog de țesut adipos în managementul plăgilor cronice: studiu prospectiv

6.1. Introducere

Plăgile cronice reprezintă leziuni care nu parcurg în mod adecvat etapele fiziologice ale vindecării și sunt definite clinic prin lipsa reducerii semnificative a dimensiunii în primele săptămâni sau absența epitelizării complete în aproximativ trei luni. Cu o prevalență de circa 2,5% în Europa și SUA, acestea constituie o problemă majoră de sănătate publică, cu impact important asupra calității vieții și costurilor sistemelor medicale. Deși predomină la populația vârstnică, incidența este în creștere și la pacienții mai tineri, în corelație cu comorbidități precum diabetul zaharat, obezitatea și boala vasculară periferică. Cronicizarea este determinată de o interacțiune complexă între factori locali (ischemie, infecție, necroză) și sistemici (status metabolic, imunosupresie, nutriție), fiind frecvent întreținută de colonizarea bacteriană și formarea biofilmului, care perpetuează inflamația și împiedică regenerarea tisulară [52–54].

Managementul acestor plăgi necesită o abordare multidisciplinară și individualizată, în care terapiile regenerative emergente capătă un rol tot mai relevant. Plasma îmbogățită cu trombocite (PRP) furnizează un aport concentrat de factori de creștere implicați în angieneză, proliferare celulară și remodelare tisulară, facilitând tranziția de la inflamație la vindecare. În paralel, transferul autolog de țesut adipos acționează prin mecanisme complexe, incluzând stimularea angiogenezei, modularea răspunsului imun și susținerea matricei extracelulare. Studiul de față evaluează eficacitatea acestor terapii, utilizate individual sau combinat, în cadrul unui protocol care include debridări seriate și îngrijire standardizată, utilizând reducerea suprafeței plăgii ca indicator principal al răspunsului therapeutic [55].

6.2. Materiale și metode

Studiul a avut un design observațional prospectiv și a fost realizat între septembrie 2024 și martie 2025 într-o unitate specializată de îngrijire a plăgilor. Au fost incluși 35 de pacienți cu plăgi cronice persistente de peste șase săptămâni, toți beneficiind de debridări chirurgicale seriate și îngrijire locală standardizată, urmate de tratament cu PRP și/sau transfer autolog de țesut adipos. În funcție de necesitatea acoperirii chirurgicale, pacienții au fost

împărțiți în două grupuri: unul asistat prin grefare de piele (STSG) asociată terapiilor regenerative și unul tratat exclusiv prin metode regenerative. Criteriile de includere și excludere au vizat selectarea unui lot omogen, fără infecții sistemice active sau contraindicații pentru procedurile autologe.

Evaluarea clinică a inclus colectarea de date demografice și parametri relevanți (comorbidități, etiologie, dimensiunea și vechimea plăgii), monitorizarea evoluției prin măsurători seriate și documentare fotografică. Obiectivul principal a fost reducerea procentuală a suprafeței plăgii, iar obiectivele secundare au inclus vindecarea completă, rata infecțiilor și necesitatea terapiilor adjuvante. În cazurile suspecte de infecție, au fost efectuate culturi microbiologice conform standardelor EUCAST. PRP a fost obținut prin centrifugare standardizată și administrat perilezional, iar grefarea de grăsime a fost realizată prin tehnică minim traumatică, cu procesare mecanică pentru obținerea microgrăsimii injectabile. Alegerea terapiei a fost individualizată, iar în cazuri selectate cele două metode au fost combinate în aceeași ședință.

Pentru pacienții care au necesitat acoperire chirurgicală, s-au utilizat grefe de piele de grosime parțială recoltate cu dermatom electric, aplicate pe un pat de plagă pregătit și îngrijite conform protocoalelor standard. Toți pacienții au beneficiat de pansamente regulate și monitorizare clinică atentă. Analiza statistică a fost realizată utilizând IBM SPSS Statistics v.25, cu evaluarea distribuției datelor prin testul Shapiro–Wilk și utilizarea testelor adecvate (Mann–Whitney, Fisher, t-Student) în funcție de tipul variabilelor. Pragul de semnificație statistică a fost stabilit la $p < 0,05$.

6.3. Rezultate

Lotul a inclus 35 de pacienți (54,3% bărbați), cu o vârstă medie de aproximativ 59 de ani, fără diferențe semnificative între grupuri. S-au remarcat însă diferențe relevante: pacienții care au necesitat grefă de piele au avut un indice de masa corporală semnificativ mai mare, în timp ce fumatul a fost mai frecvent în grupul tratat exclusiv regenerativ. Din punct de vedere clinic, majoritatea plăgilor au fost de etiologie venoasă sau diabetică, localizate predominant la nivelul membrului inferior. Plăgile din grupul grefat au fost semnificativ mai mari și mai vechi, sugerând o severitate crescută a cazurilor selectate pentru acoperire chirurgicală.

În ceea ce privește tratamentul, majoritatea pacienților au beneficiat de o singură ședință de PRP, iar o proporție mai mică a primit și transfer autolog de țesut adipos. Terapia prin presiune negativă a fost utilizată mai frecvent în grupul grefat, fără diferențe semnificative în durata totală a tratamentului între grupuri. Comorbiditățile au fost comparabile, deși insuficiența venoasă cronică a fost mai frecventă la pacienții grefați. Din punct de vedere microbiologic, *Pseudomonas aeruginosa* a fost cel mai frecvent agent izolat și a fost semnificativ mai prevalent în grupul grefat, ceea ce reflectă probabil complexitatea și cronicitatea mai mare a acestor plăgi.

Evoluția clinică a arătat un progres median al vindecării de 90%, fără diferențe semnificative între grupuri, iar rata de vindecare completă a fost similară (aproximativ 45%). Totuși, un procent notabil de pacienți nu a prezentat ameliorare. Markerii inflamatori nu au diferit între grupuri, însă utilizarea antibioterapiei a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu grefă de piele, deși durata tratamentului antibiotic a rămas similară. Per ansamblu, rezultatele sugerează o eficiență comparabilă a strategiilor terapeutice, în ciuda severității inițiale mai mari a cazurilor grefate.

6.4. Discuții

Rezultatele acestui studiu susțin rolul util al terapiilor regenerative autologe în managementul plăgilor cronice, în special al plasmei îmbogățite cu trombocite (PRP), ca metodă flexibilă, sigură și ușor de integrat în practica clinică[56]. Cohorta a fost formată în principal din pacienți de aproximativ 59 de ani, predominant de sex masculin, profil frecvent întâlnit în literatura dedicată plăgilor cronice. Analiza a evidențiat că pacienții din grupul grefat aveau un IMC semnificativ mai mare, ceea ce sugerează legătura dintre obezitate și severitatea crescută a plăgilor, în timp ce fumatul a fost mai frecvent în grupul non-grefat, aspect care poate reflecta o eligibilitate chirurgicală mai redusă și confirmă rolul negativ al fumatului asupra vindecării. Aceste date subliniază că succesul tratamentului nu depinde exclusiv de intervenția locală, ci și de controlul factorilor sistemici, precum statusul metabolic, greutatea corporală și fumatul.

Majoritatea plăgilor au fost localizate la nivelul membrelor inferioare, iar etiologiile predominante au fost cele venoase și diabetice, în acord cu datele din literatura internațională. Plăgile din grupul grefat au fost semnificativ mai mari și mai vechi, ceea ce indică un grad

mai ridicat de complexitate și justifică necesitatea unor intervenții reconstructive suplimentare. Terapia prin presiune negativă a fost utilizată mai frecvent în aceste cazuri complexe, iar PRP a fost administrat predominant într-o singură ședință, cu rezultate clinice încurajatoare. Transferul autolog de țesut adipos a fost rezervat mai ales plăgilor extinse și refractare, unde a fost folosit ca adjuvant cu potențial de stimulare a angiogenezei, remodelării matricei extracelulare și regenerării locale. Faptul că durata totală a tratamentului nu a diferit semnificativ între grupuri sugerează că utilizarea acestor terapii avansate nu prelungește inutil procesul terapeutic, chiar și în cazurile mai severe.

Din punct de vedere al eficienței, progresul median al vindecării a fost de 90%, iar aproape jumătate dintre pacienți au obținut vindecare completă, fără diferențe semnificative între grupul grefat și cel non-grefat. Acest aspect sugerează că terapiile regenerative pot contribui la obținerea unor rezultate comparabile chiar și în plăgi mai severe, susținând ideea că ele pot ameliora diferențele prognostice dintre leziunile moderate și cele complexe. Colonizarea cu *Pseudomonas aeruginosa* a fost mai frecventă în grupul grefat, reflectând probabil cronicitatea și severitatea mai mare a acestor plăgi, iar utilizarea mai frecventă a antibioterapiei în acest grup a urmat un model justificat clinic, fără prelungirea excesivă a duratei tratamentului. În același timp, lipsa diferențelor semnificative ale markerilor inflamatori sistemici susține profilul de siguranță al PRP și al transferului autolog de țesut adipos, sugerând că aceste intervenții modulează inflamația locală fără a induce dezechilibre sistemice relevante.

În ansamblu, rezultatele susțin includerea PRP și a transferului autolog de țesut adipos în protocoalele de tratament ale plăgilor cronice, mai ales în formele refractare sau complexe. Beneficiile observate sunt în concordanță cu mecanismele biologice cunoscute ale acestor terapii, care includ stimularea angiogenezei, proliferarea fibroblastelor, recrutarea celulelor reparatoare, reglarea inflamației și susținerea regenerării tisulare. Totuși, interpretarea concluziilor trebuie făcută cu prudență, având în vedere dimensiunea redusă a lotului, designul observațional, lipsa unui grup control și heterogenitatea clinică a cazurilor. În plus, variabilitatea protocoalelor de preparare a PRP și de procesare a țesutului adipos poate influența reproductibilitatea rezultatelor. Pentru viitor, sunt necesare studii randomizate controlate, pe loturi mai mari, cu brațe terapeutice clar separate și protocoale standardizate,

completate de analize biologice, evaluări ale microvascularizației și studii de cost-eficiență, pentru a susține integrarea acestor terapii în ghiduri și protocoale clinice standardizate [57].

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Teza a evaluat rolul terapiilor regenerative autologe, în special PRP și transferul autolog de țesut adipos, în tratamentul plăgilor cronice în România și a arătat că acestea pot îmbunătăți semnificativ vindecarea atunci când sunt integrate într-o abordare terapeutică complexă și individualizată.

Obiectivele au fost atinse printr-o abordare multidimensională, care a inclus analiza literaturii privind PRP în piciorul diabetic, un studiu de tip chestionar asupra practicilor clinice din România și un studiu clinic prospectiv privind eficiența PRP și a grefei de grăsime. Rezultatele au evidențiat că PRP are potențialul de a accelera vindecarea, de a favoriza formarea țesutului de granulație și de a reduce timpul până la închiderea plăgii, iar studiul clinic a confirmat o rată de vindecare completă de 45,7% și o reducere semnificativă a suprafeței plăgii. Asocierea PRP cu transferul autolog de țesut adipos s-a dovedit superioară abordărilor convenționale în ceea ce privește accelerarea epitelizării, reducerea inflamației locale, scăderea necesarului de antibioterapie și îmbunătățirea calității patului plăgii. În plus, studiul de tip chestionar a arătat un interes crescut al medicilor pentru terapiile regenerative, dar și o mare variabilitate a practicilor clinice, explicată prin lipsa unui protocol național standardizat, accesul inegal la resurse și absența infrastructurii necesare.

Principalele avantaje ale acestor terapii derivă din caracterul lor autolog, care le conferă un profil bun de siguranță și tolerabilitate, precum și din capacitatea de a acționa direct asupra mecanismelor biologice implicate în cronizarea plăgilor. Totuși, implementarea lor este limitată de lipsa standardizării protoalelor de preparare și aplicare, de costurile ridicate, accesul redus la echipamente și lipsa decontării în sistemul public. În plus, heterogenitatea studiilor, lipsa unor cercetări multicentrice randomizate și datele limitate privind eficiența pe termen lung împiedică formularea unor recomandări ferme.

În concluzie, lucrarea susține necesitatea standardizării protoalelor pentru PRP, realizării de studii multicentrice de amploare, integrării biomarkerilor în evaluarea răspunsului la tratament și efectuării de analize cost-eficiență. Toate acestea sunt esențiale pentru includerea terapiilor regenerative în ghidurile naționale și pentru dezvoltarea unei abordări integrate, interdisciplinare și personalizate în managementul plăgilor cronice.

Contribuțiile personale

1. **Realizarea unui studiu de tip chestionar privind practicile medicilor din România în managementul plăgilor cronice** (Capitolul 5), prin care au fost evidențiate lipsa unor protocoale terapeutice standardizate, interesul crescut pentru utilizarea PRP, precum și principalele bariere de implementare a terapiilor regenerative în practica clinică.
2. **Realizarea unui review sistematic asupra utilizării PRP în piciorul diabetic** (Capitolul 4), constând în analiza critică și sinteza datelor din literatura de specialitate, corelată cu prezentarea și interpretarea unui caz clinic complex, relevant pentru aplicabilitatea practică a acestor terapii.
4. **Realizarea unui studiu clinic prospectiv privind eficiența PRP și a grefei autologe de țesut adipos** (Capitolul 6), care a evidențiat eficiența terapiilor regenerative și a demonstrat superioritatea terapiei combinate PRP + țesut adipos în anumite tipuri de plăgi cronice. *Contribuție practică relevantă pentru chirurgia reconstructivă.*
5. **Identificarea limitărilor reale ale implementării terapiilor regenerative în România (Capitolul 5 și 6.5)**, prin analiza corelată a datelor obținute din studiul de tip chestionar și din experiența clinică proprie. Această contribuție a evidențiat principalele bariere care împiedică utilizarea pe scară largă a acestor terapii, incluzând lipsa protocoalelor standardizate, variabilitatea metodelor de aplicare, costurile asociate echipamentelor și consumabilelor, precum și accesul limitat în sistemul public de sănătate. *Contribuție strategică pentru politici de sănătate.*
6. **Propunerea unor direcții de standardizare națională** (Capitolul 6.5) reprezintă o contribuție orientată spre aplicabilitatea practică a rezultatelor obținute, având ca scop uniformizarea managementului plăgilor cronice în România. Reprezintă fundament pentru dezvoltarea unor ghiduri clinice.
7. **Publicarea rezultatelor cercetării în reviste indexate internațional (3 articole ISI)** reprezintă o validare externă a valorii științifice a studiilor realizate, prin acceptarea acestora în jurnale recunoscute și indexate în baze de date relevante. În același timp, publicarea în reviste indexate contribuie la creșterea vizibilității cercetării și susține caracterul valid, reproductibil și comparabil al rezultatelor prezentate.

Bibliografie

- [1] Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human skin wounds: A major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair and Regeneration* 2009;17:763–71. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x>.
- [2] Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2015;4:560–82. <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0635>.
- [3] Gould L, Abadir P, Brem H, Carter M, Conner-Kerr T, Davidson J, et al. Chronic Wound Repair and Healing in Older Adults: Current Status and Future Research. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:427–38. <https://doi.org/10.1111/jgs.13332>.
- [4] Posnett J & Franks PJ. The costs of skin breakdown and ulceration in the UK. In *Skin Breakdown: The Silent Epidemic*, . M Pownett (Ed) Hull: Smith & Nephew Foundation 2007.
- [5] Graves N ZH. Modelling the direct health care costs of chronic wounds in Australia. *Wound Pract Res* 2014;20–33.
- [6] Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound Healing: An Overview. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:1e-S-32e-S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000222562.60260.f9>.
- [7] Bowers S, Franco E. Chronic Wounds: Evaluation and Management. *Am Fam Physician* 2020;101:159–66.
- [8] Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol* 2020;10:200223. <https://doi.org/10.1098/rsob.200223>.
- [9] Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol* 1994;130:489–93.
- [10] Hunt M, Torres M, Bachar-Wikstrom E, Wikstrom JD. Cellular and molecular roles of reactive oxygen species in wound healing. *Commun Biol* 2024;7:1534. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-07219-w>.

- [11] Lee CF, Qiao M, Schröder K, Zhao Q, Asmis R. Nox4 is a Novel Inducible Source of Reactive Oxygen Species in Monocytes and Macrophages and Mediates Oxidized Low Density Lipoprotein–Induced Macrophage Death. *Circ Res* 2010;106:1489–97. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.215392>.
- [12] R Pai D. Techniques in Chronic Wound Management: Review of the Literature and Recent Concepts. *J Nov Physiother* 2013;03. <https://doi.org/10.4172/2165-7025.1000134>.
- [13] Legendre C, Debure C, Meaume S, Lok C, Golmard JL, Senet P. Impact of protein deficiency on venous ulcer healing. *J Vasc Surg* 2008;48:688–93. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.04.012>.
- [14] Rojas AI, Phillips TJ. Patients with Chronic Leg Ulcers Show Diminished Levels of Vitamins A and E, Carotenes, and Zinc. *Dermatologic Surgery* 1999;25:601–4. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.1999.99074.x>.
- [15] Sen CK. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2021;10:281–92. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0026>.
- [16] Stotts NA, Rodeheaver GT, Thomas DR, Frantz RA, Bartolucci AA, Sussman C, et al. An Instrument to Measure Healing in Pressure Ulcers: Development and Validation of the Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M795–9. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.12.M795>.
- [17] Dowett C, Ayello E. TIME principles of chronic wound bed preparation and treatment. *British Journal of Nursing* 2004;13:S16–23. <https://doi.org/10.12968/bjon.2004.13.Sup3.15546>.
- [18] Chairat S, Chaichulee S, Dissaneewate T, Wangkulangkul P, Kongpanichakul L. AI-Assisted Assessment of Wound Tissue with Automatic Color and Measurement Calibration on Images Taken with a Smartphone. *Healthcare* 2023;11:273. <https://doi.org/10.3390/healthcare11020273>.

- [19] Zhang J, Zhou M, Li X, Fan Y, Li J, Lu K, et al. Recent advances of fluorescent sensors for bacteria detection-A review. *Talanta* 2023;254:124133. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.124133>.
- [20] Withycombe C, Purdy KJ, Maddocks SE. Micro-management: curbing chronic wound infection. *Mol Oral Microbiol* 2017;32:263–74. <https://doi.org/10.1111/omi.12174>.
- [21] Hawksworth JS, Stojadinovic A, Gage FA, Tadaki DK, Perdue PW, Forsberg J, et al. Inflammatory Biomarkers in Combat Wound Healing. *Ann Surg* 2009;250:1002–7. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b248d9>.
- [22] Moreira ME, Markovchick VJ. Wound Management. *Emerg Med Clin North Am* 2007;25:873–99. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2007.06.008>.
- [23] O’Meara S, Cullum NA, Nelson EA. Compression for venous leg ulcers. In: O’Meara S, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000265.pub2>.
- [24] Sussman G. An update on wound management. *Aust Prescr* 2023;46:29–35. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2023.006>.
- [25] Philbeck TE, Whittington KT, Millsap MH, Briones RB, Wight DG, Schroeder WJ. The clinical and cost effectiveness of externally applied negative pressure wound therapy in the treatment of wounds in home healthcare Medicare patients. *Ostomy Wound Manage* 1999;45:41–50.
- [26] Orban Y, Soliman M, Hegab Y, Alkilany M. Autologous Platelet-rich Plasma vs Conventional Dressing in the Management of Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Wounds* 2022;34:36–42. <https://doi.org/10.25270/wnds/2022.3642>.
- [27] Jurk K, Kehrel BE. Platelets: Physiology and Biochemistry. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:381–92. <https://doi.org/10.1055/s-2005-916671>.
- [28] Barrientos S, Brem H, Stojadinovic O, Tomic-Canic M. Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2014;22:569–78. <https://doi.org/10.1111/wrr.12205>.

- [29] Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, Eskander F. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Ann Vasc Surg* 2017;38:206–11. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.04.023>.
- [30] Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, Ayerdi E, Cabezas AI, Orive G, et al. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2008;84B:415–21. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30886>.
- [31] Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet Quantification and Growth Factor Analysis from Platelet-Rich Plasma: Implications for Wound Healing. *Plast Reconstr Surg* 2004;1502–8. <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000138251.07040.51>.
- [32] Marx RE. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? *Implant Dent* 2001;10:225–8. <https://doi.org/10.1097/00008505-200110000-00002>.
- [33] Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human Adipose Tissue Is a Source of Multipotent Stem Cells. *Mol Biol Cell* 2002;13:4279–95. <https://doi.org/10.1091/mbc.e02-02-0105>.
- [34] Nie C, Yang D, Xu J, Si Z, Jin X, Zhang J. Locally Administered Adipose-Derived Stem Cells Accelerate Wound Healing through Differentiation and Vasculogenesis. *Cell Transplant* 2011;20:205–16. <https://doi.org/10.3727/096368910X520065>.
- [35] Dung TN, Han VD, Tien GN, Lam HQ. Autologous Adipose-Derived Stem Cell (Adsc) Transplantation In The Management Of Chronic Wounds. *Ann Burns Fire Disasters* 2021;34:343–50.
- [36] Lee SH, Jin SY, Song JS, Seo KK, Cho KH. Paracrine Effects of Adipose-Derived Stem Cells on Keratinocytes and Dermal Fibroblasts. *Ann Dermatol* 2012;24:136. <https://doi.org/10.5021/ad.2012.24.2.136>.
- [37] James PB. Indications for oxygen therapy and the Undersea and Hyperbaric Medical Society. *Med Gas Res* 2023;13:219. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.372064>.
- [38] Thompson JT, Marks MW. Negative Pressure Wound Therapy. *Clin Plast Surg* 2007;34:673–84. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2007.07.005>.

- [39] Boateng J, editor. Therapeutic Dressings and Wound Healing Applications. Wiley; 2020. <https://doi.org/10.1002/9781119433316>.
- [40] O'Callaghan S, Galvin P, O'Mahony C, Moore Z, Derwin R. 'Smart' wound dressings for advanced wound care: a review. *J Wound Care* 2020;29:394–406. <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.7.394>.
- [41] Peters EJG, Lipsky BA. Diagnosis and Management of Infection in the Diabetic Foot. *Medical Clinics of North America* 2013;97:911–46. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.04.005>.
- [42] Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Król W, Wielkoszynski T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:417–20. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.89B3.18491>.
- [43] Yang H-A, Hsu R-J, Jheng W-L, Weng F-J, Lee J-J. Comparative Efficacy of Regenerative Therapies for Diabetic Foot Ulcers. *Ann Plast Surg* 2025;94:S24–32. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000004192>.
- [44] Ohura N, Kimura C, Ando H, Yuzuriha S, Furukawa M, Higashita R, et al. Efficacy of autologous platelet-rich plasma gel in patients with hard-to-heal diabetic foot ulcers: a multicentre study in Japan. *J Wound Care* 2024;33:484–94. <https://doi.org/10.12968/jowc.2023.0088>.
- [45] Riza S-M, Porosnicu A-L, Sinescu RD. A Comprehensive Literature Review on the Therapeutic Potential of Platelet-Rich Plasma for Diabetic Foot Management: Insights from a Case of a Neglected Deep Plantar Abscess. *Healthcare* 2025;13:1130. <https://doi.org/10.3390/healthcare13101130>.
- [46] Alhawari H, Jafar H, Al Soudi M, Ameereh LA, Fawaris M, Saleh M, et al. Perilesional injections of human platelet lysate versus platelet poor plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A <scp>double-blinded</scp> prospective clinical trial. *Int Wound J* 2023;20:3116–22. <https://doi.org/10.1111/iwj.14186>.

- [47] Malekpour Alamdari N, Shafiee A, Mirmohseni A, Besharat S. Evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma on healing of clean diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial in Tehran, Iran. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2021;15:621–6. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.03.005>.
- [48] Ligresti C, Bo F. Wound bed preparation of difficult wounds: an evolution of the principles of TIME. *Int Wound J* 2007;4:21–9. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2006.00280.x>.
- [49] Yammine K, Assi C. A Meta-Analysis of the Outcomes of Split-Thickness Skin Graft on Diabetic Leg and Foot Ulcers. *Int J Low Extrem Wounds* 2019;18:23–30. <https://doi.org/10.1177/1534734619832123>.
- [50] Yammine K, Ghanimeh J, Jil Agopian S, Assi C, Hayek F. PRP Versus Standard of Care for Venous leg Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Comparative Studies. *Int J Low Extrem Wounds* 2025;24:260–72. <https://doi.org/10.1177/15347346221094424>.
- [51] Riza S-M, Porosnicu A-L, Hariga C-S, Sinescu R-D. Chronic Wound Management in Romania: A Survey on Practices, Protocols, and PRP Efficacy. *Medicina (B Aires)* 2025;61:1085. <https://doi.org/10.3390/medicina61061085>.
- [52] Mohammadi MH, Molavi B, Mohammadi S, Nikbakht M, Mohammadi AM, Mostafaei S, et al. Evaluation of wound healing in diabetic foot ulcer using platelet-rich plasma gel: A single-arm clinical trial. *Transfusion and Apheresis Science* 2017;56:160–4. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.10.020>.
- [53] Bowers S, Franco E. Chronic Wounds: Evaluation and Management. *Am Fam Physician* 2020;101:159–66.
- [54] Carter MJ. Economic Evaluations of Guideline-Based or Strategic Interventions for the Prevention or Treatment of Chronic Wounds. *Appl Health Econ Health Policy* 2014;12:373–89. <https://doi.org/10.1007/s40258-014-0094-9>.

- [55] Riedel K, Ryssel H, Koellensperger E, Germann G, Kremer T. Pathophysiologie der chronischen Wunde. *Der Chirurg* 2008;79:526–34. <https://doi.org/10.1007/s00104-008-1501-2>.
- [56] Peña OA, Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2024;25:599–616. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00715-1>.
- [57] Riza S-M, Porosnicu A-L, Cepi P-A, Parasca SV, Sinescu R-D. Integrating Regenerative Medicine in Chronic Wound Management: A Single-Center Experience. *Biomedicines* 2025;13:1827. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13081827>.
- [58] Naderi N, Griffin MF, Mosahebi A, Butler PE, Seifalian AM. Adipose derived stem cells and platelet rich plasma improve the tissue integration and angiogenesis of biodegradable scaffolds for soft tissue regeneration. *Mol Biol Rep* 2020;47:2005–13. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05297-7>.