



Doku defektine sahip yaraların borik asit içeren poliüretan süngerle tedavisi (Randomize çalışma)

Rana Kapukaya^{1*}, Özgür Külahçı²

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Yüreğir, Adana, Türkiye, ORCID ID orcid.org/0000-0001-9709-328X

²Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Yüreğir, Adana, Türkiye, ORCID ID orcid.org/0000-0002-6636-1840

MAKALE BİLGİSİ

Makale geçmişi:

İlk gönderi 23 Kasım 2019
Revize gönderi 18 Mayıs 2020
Kabul 27 Mayıs 2020
Online 29 Haziran 2020

Araştırma Makalesi

DOI: [10.30728/boron.650286](https://doi.org/10.30728/boron.650286)

Anahtar kelimeler:

Borik asit,
Poliüretan sünger,
Yara iyileşmesi.

ÖZET

Günümüzde yara tedavisinde çok çeşitli yöntemler uygulanmasına rağmen henüz istenilen başarılar elde edilememiştir. Bugün için yara tedavisinde Negatif Basıncılı Yara Tedavi (NPWT) sisteminden başarılı sonuçlar alınmaktadır. Ancak bu sistemi oluşturan değişkenlerinde optimum değerlerde henüz ortak bir görüş yoktur. Biz bu çalışmada, halihazırda kullanılan gümüş nitrat yerine, borikasit kullanarak yaraları tedavi ettik. Doku defektli yaraya sahip hastalar, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği ile Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniğinde borik asitli süngerler ile tedavi edildi. Yeni bir teknikte hazırlanmış bu süngerler negatif basınç üreten cihaz ile kombine (VAC) edilerek yaraların yüzeylerine uygulandı. Bu çalışmaya dahil edilen 129 hasta iki gruba bölündü. Her bir grup ise iki alt grupta incelendi. Birinci grupta (akut defektli yaraya sahip hastalar) bulunan 49 hastanın 22'sine gümüş nitratlı sünger, 27'sine ise borik asit parçacıklı süngerler kullanıldı. İkinci grupta (kronik defektli yaraya sahip hastalar) bulunan 80 hastanın 36'sına gümüş nitratlı 44'üne ise borik asit parçacıklı süngerler kullanıldı. Birinci grupta borik asitli sünger uygulanan hastaların yaş ortalaması 34,25±8,89, yara boyutu 79,26±26,04 mm idi. Gümüşlü sünger kullanan grupta ise yaş ortalaması 32,85±10,95 yıl, yara boyutu ise 85,91±26,53 mm idi. İkinci grupta ise borik asitli sünger kullanan grupta hastaların yaş ortalaması 63,76±11,94 yıl idi. Yara boyutu ise ortalama 85,26±25,40 mm idi. Gümüşlü sünger kullanan grupta ise hastaların yaş ortalaması 64,16±10,12 yıl idi. Yara boyutu ise ortalama 85,91±26,53 mm idi. Her iki grubun alt grupları arasında cinsiyet, genel alışkanlıkları, yaş ve yara boyutu ve lokalizasyonun bakımından anlamlı bir fark yoktu. Bu çalışmada borik asit parçacıklı sünger kullanılan her yaranın bütün evrelerinde kısalmalar tespit edilmiş ve biyopsilerin histopatolojik incelemelerinde özellikle 10. günden itibaren inflamatuvar, granülasyon angiogenesis ve epitelizasyon fazlarında anlamlı bir farkın olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak yaranın hem klinik özellikleri, hem de histopatolojik sonuçları dikkate alındığında asit borikli süngerlerin, yaranın her evresinde gümüşlü süngere kıyasla daha üstün bir etkiye sahip olduğu tespit edildi.

Treatment of tissue defect wounds with boric acid polyurethane sponge (Randomized study)

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 November 2019
Revised form 18 May 2020
Accepted 27 May 2020
Available online 29 June 2020

Research Article

DOI: [10.30728/boron.650286](https://doi.org/10.30728/boron.650286)

Keywords:

Boric acid,
Polyurethane sponge,
Wound healing.

ABSTRACT

Today, despite the application of various methods in wound treatment, the desired success has not been achieved yet. Today, successful results are obtained in Negative Pressure Wound Treatment (NPWT) system for wound treatment. However, there is no consensus on the optimum values of the variables that comprise this system. In this study, we treated wounds by using boric acid instead of silver nitrate that is currently used. Patients with tissue defect wounds were treated with sponges with boric acid in the Orthopedics and Traumatology Clinic and the Plastic and Reconstructive Surgery Clinic. Prepared with a new technique, these sponges were combined with negative pressure generating device (VAC) and applied to the surfaces of the wounds. 129 patients included in this study were divided into two groups. Each group was examined in two subgroups. Of the 49 patients in the first group (patients with acute defective wounds), 22 had silver nitrate sponges and 27 had boric acid sponges. Of the 80 patients in the second group (patients with chronic defective wounds), 36 used silver nitrate and 44 used boric acid sponges. In the first group, the mean age of the patients who were treated with boric acid sponge was 34.25 ± 8.89 and the wound size was 79.26 ± 26.04 mm. The mean age was 32.85 ± 10.95 years and the size of the wound was 85.91 ± 26.53 mm. In the second group, the mean age of the patients using the sponge with boric acid was 63.76 ± 11.94 years. The mean wound size was 85.26 ± 25.40 mm. In the silver sponge group, the mean age of the patients was 64.16 ± 10.12 years. The mean wound size was 85.91 ± 26.53 mm. There was no significant difference between the two groups in terms of gender, general habits, age and wound size and localization. In this study, shortening was determined in all stages of each wound using boric acid sponge and histopathological examination of biopsies revealed a significant difference especially in inflammatory, granulation angiogenesis and epithelization phases from day 10 onwards. As a result, considering both the clinical features and histopathological results of the wound, it was found that acid boric sponges had a superior effect at each stage of the wound compared to silver sponge.

*Sorumlu yazar: dr_rana@hotmail.com

1. Giriş (Introduction)

Günümüzde hücrel mekanotransduktivite özellik, yani mekanik kuvvet ve yara iyileşmesi arasındaki ilişki çok iyi anlaşıldı. Bu ilişki modern NPWT sistemlerinin doğmasına neden oldu. Günümüzde bu sistem akut ve kronik doku kusurlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [1-3]. Klinikte uygulanan bu sistemde üç önemli değişken bulunmaktadır. Bunlar, cihazın ürettiği negatif basınç, yara yüzeyi kontak materyali ve bu materyalin içerdiği kimyasaldır. Hücrelere uygulanan negatif basınç, hücrelerin proliferasyonunda ve migrasyonunda önemli bir etkiye sahiptir. Ancak bu kuvvetin optimum değerleri ve uygulanış biçimleri henüz tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır. Diğer taraftan ararım malzemesi olan süngerlerin optimal fiziko kimyasal özellikleri henüz aydınlatılamamıştır. Optimal bir şekilde tasarlanmış ararım malzemesi, aygıt performansı için kritiktir.

Günümüzde gümüş nitrat emdirilmiş poliüretan süngerler yara yüzeyi kontak materyali olarak kullanılmaktadır. Gümüş nitratın geniş spektrumlu antibakteriyel özelliğinin yanında önemli dezavantajlara sahip olması klinisyenleri endişelendirmektedir [4-6]. Çünkü gümüş nitratın doza bağımlı olmayan bazı komplikasyonları ciddi boyutlarda sorgulanır hale gelmiştir. Ayrıca hücre proliferasyonu üzerine pozitif etkisi henüz bilinmeyen diğer negatif özelliğidir.

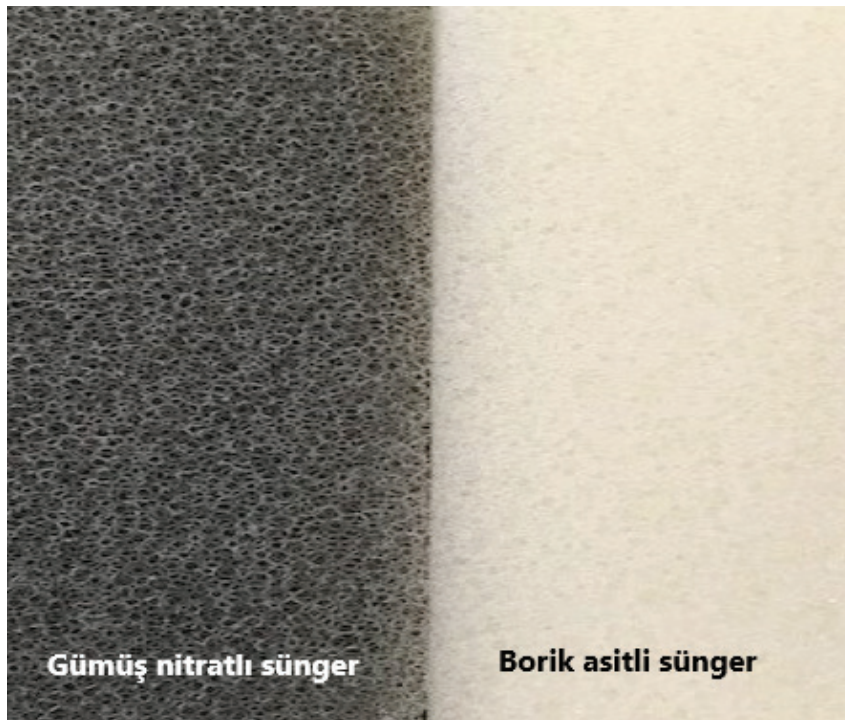
Borik asit, yapılan çalışmalarda sistemik olarak ciddi miktarlara ulaşmadığı takdirde toksik olmayan, özellikle çeşitli sistemler için yararlı olduğu kabul edilen hidrofobik bir elementtir [7-9]. Yara yüzeyi kontakt ara-

materyallerinde istenen optimum özellik, hem geniş spektrumlu antibakteriyel etki, hem de proliferatif etkinliğidir. Borik asidin her iki özelliği barındırması nedeniyle borik asit parçacık emdirilmiş süngerler, negatif basınç üreten makine ile kombine edilerek kronik yaraların tedavisinde kullanıldı. Bu süngerlerin antimikrobia, angiogenetik, makrofaj sitümülatif ve epiteli-zan etkileri, makroskopik ve histopatolojik olarak hem akut hem de kronik yaralarda araştırıldı (Şekil 1).

Bu randomize çalışmaya 129 hasta dahil edildi. Bu hastaların 58'ine gümüş nitratlı sünger, 71'ine ise borik asit parçacıklı süngerler kullanıldı. Elde edilen sonuçlar rapor edildi.

2. Malzemeler ve yöntemler (Materials and methods)

Randomize olan bu çalışmada hastalar iki ana gruba ayrıldı ve her bir ana grup kendi arasında karşılaştırıldı. Birinci grubu akut travmatik doku defektine sahip hastalar oluştururken, ikinci grubu kronik yaraya sahip hastalar oluşturmakta idi. Ayrıca her bir grup kendi arasında iki alt gruba ayrıldı. Birinci grupta bulunan 49 hastanın 22'sine gümüş nitratlı sünger, 27'sine ise borik asit içeren süngerler kullanıldı. İkinci grupta bulunan 80 hastanın 36'sına gümüş nitratlı sünger, 44'ine ise borik asitli parçacıklı süngerler kullanıldı. Hastaların genel demografik durumlarının belirlenmesinin haricinde tüm hastaların ilk müracaatında üç boyutlu yara ölçümleri yapıldı. Ayrıca genel biyokimya değerleri, idrar ve serumda asit borik seviyeleri, tam kan, tam idrar, CRP, değerleri, yara kültürleri gibi tetkikler izlem süresince gerçekleştirildi. Ayrıca hastanın alışkanlıkları ve diğer komorbidite durumları sorgulandı.



Şekil 1. Gümüş nitratlı ve borik asitli sünger görünümü (Appearance of silver nitrate and boric acid sponge).

Borik asitli süngerlerin fiziko-kimyasal özellikleri: Yara yüzeyi materyali olarak kullanılmak üzere oluşturulan bu süngerler poliüretan eterden yapılmıştır. 400-600 mikrometre porlara sahip bu köpük süngerler geniş emme yüzeyine sahiptir. Bu süngerlere ortalama %2 oranında borik asit solüsyonu emdirildi ve tüm poliüretan sünger yüzeyine eşit olarak dağıtıldı. Tüm hastalara aynı marka negatif basınç üreten cihazlar, aynı basınçta ve aynı peryotta kullanılmıştır (Şekil 2).

Gümüş nitratlı süngerlerin fiziko-kimyasal özellikleri: Biyouyumluluk standartlarına haiz amaca uygun özellikte ISO-10993-10 ve ISO10993-11'e uygun gümüş nitrat içeren hidrofobik özellikte, poliüretan tıbbi sünger kullanılmıştır.

Ortopedi ve Travmatoloji ve Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Bölümü tarafından kabul edilen hastalar bu çalışmaya dahil edildi. İlk başvuru sırasında hastaların anamnezi alınarak kapsamlı bir fizik muayeneden geçirilmiştir. Ayrıca gerekli görülen tüm olgulara gerekli olan tüm görüntüleme tetkikleri istenmiştir. Randomizasyon, çalışmadan önce bir istatistikçi tarafından rastgele oluşturulan sıralı olarak numaralandırılmış, opak, mühürlü zarflar kullanılarak gerçekleştirildi. Rapor edilen deneyler, Almanya Tuebingen Üniversitesi'nin sorumlu etik kurulunun etik standartlarına uygun olarak yapıldı. Tüm hastalardan yazılı olarak onay alındı.

Her seansta yaralarda oluşan değişiklikler kaydedildi. Bu yaralar iki şekilde değerlendirildi. Bunlardan birincisi yaranın makroskopik değerlendirilmesi. İlk olarak ilk başvuruda yaranın fotografik dökümantasyon elde edildi. Daha sonra yaranın uzunluğu, genişliği ve derinliği ölçüldü. Ayrıca her peryotta aynı ölçümler tekrarlandı ve oluşan değişiklikler kaydedildi. İkinci olarak her seansda yaranın histopatolojik değerlendirilmesi yapıldı. İlk başvurusunda yaranın periferinden alınan spesmenin histopatolojik değerlendirilmesi yapıldı ve elde edilen hücresel özellikler kayıt altına alındı. Ayrıca her

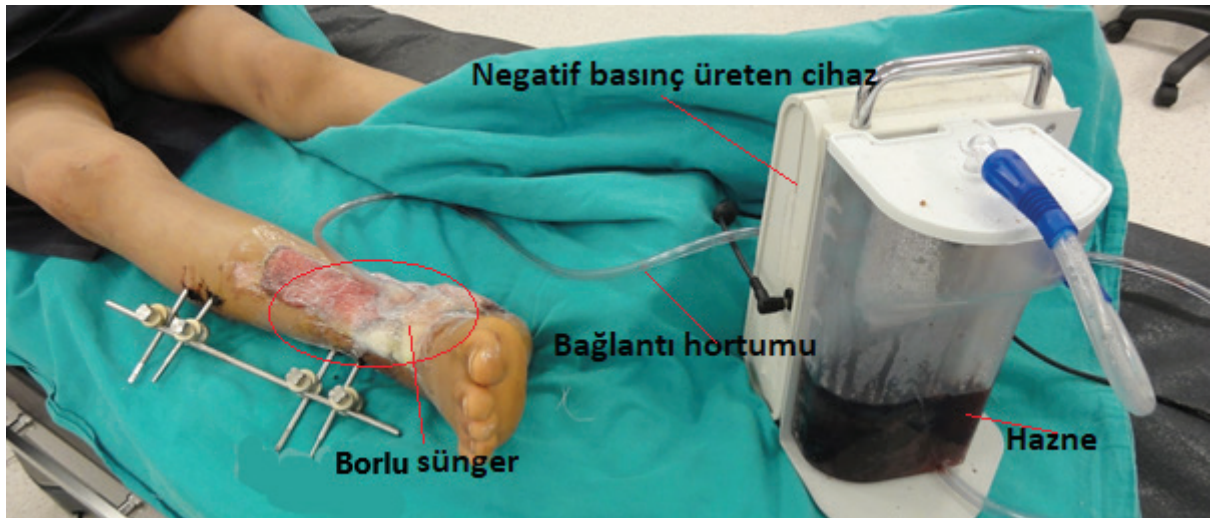
beş gün ara ile gerçekleştirilen seanslarda ise aynı incelemeler devam etti ve oluşan histolojik değişiklikler not edildi. Ayrıca birinci grupta her seans sonunda borik asitin kan ve idrar seviyeleri için kan ve idrar örnekleri alındı ve sonuçlar kayıt altına alındı.

İstatiksel analiz:

Sürekli değişkenlerin normallik kontrolü Shapiro Wilk testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk gösterdiğinden yaş ve yara boyutu ortalamalarını gümüş ve bor gruplarına göre karşılaştırmak için Student's t test kullanılmıştır. Gruplara göre cinsiyet, seans sayısı ve kültür durumu dağılımları ise Ki-Kare testi ile incelenmiştir. Reepitelizasyon, Granülasyon, İnflamatuar ve Angiogenesis oranlarının gruplara göre farklılığı incelenirken, Ki-Kare testi ve 2x2 boyutuna sahip 5'ten küçük beklenen değeri olan durumlarda Fisher Exact test kullanılmıştır. 2x2 boyutundan büyük durumlarda anlamlılık tespit edildiğinde, iki oran karşılaştırması ile bu farkın hangi durumlardan kaynaklandığı bulunmuştur. Reepitelizasyon, Granülasyon, İnflamatuar ve Angiogenesis oranlarının birinci, ikinci ve son ölçüme göre değişimleri incelenirken Marjinal homojenlik testi ve 2x2 boyutlu durumlar için Mc Nemar testi kullanılmıştır. Bütün analizlerde anlamlılık seviyesi 0,05 olarak alınmıştır.

Teknik:

Hastaların genel durumu düzeltildikten sonra ameliyatta alındı. Kronik yaralarda en önemli adım bu yaranın akut yara haline dönüştürülmesi ve bir an önce inflammatuar fazdan çıkarılması gerekir. Bunun için yaranın radikal debrütmanı gerekir. Bu işlem aynı zamanda NPWT sistemi içinde gerekli bir durumdur. Bu nedenle ilk seansta tüm hastalara radikal debrütman uygulandı. Derin kültürler ve histopatolojik değerlendirme için biyopsiler alındı. Hastaların her beş günde yara yüzey ara materyalleri (süngerler) değiştirildi. Her bir



Şekil 2. Borik asit emdirilmiş süngerin NBWT cihazı ile uygulanışı (Application of boric acid impregnated sponge with NBWT device).

seansta bu işlemler tekrarlandı. Tüm hastalara 48 saat antibiyotik veya antibiyotikler parenteral yoldan verildi.

Yaranın durumuna göre seans sayısı değişkenlik gösterdi. Seanslar, en az 3, en fazla 5 kez tekrarlandı. Hastaların histopatolojik değerlendirme kriterleri Çizelge 1'e göre yapıldı.

3. Sonuçlar (Results)

3.1. Hastaların genel demografik özellikleri (General demographic features of patients):

Bu çalışma, Ortopedi ve Travmatoloji kliniği ile Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi kliniğinde gerçekleştirilmiştir. Tedavileri sonuçlanamayan 13 hasta ise çalışma dışı bırakıldı. Kronik yaraya eşlik eden osteomyelitli olgular ile venöz yetmezliğe sekonder yaralar çalışmaya dahil edilmedi.

Birinci grup: Akut travmaya sekonder yumuşak doku defekti bulunan **49** hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların 27'sine borik asitli süngerler diğer 22 hastaya ise gümüş nitratlı süngerler kullanıldı. Bu defektif yaraların büyük bir çoğunluğu alt ekstremitede ve tibia anteriorunda lokalize idi.

- a- *Borik asitli sünger grubu: 12'si bayan 15'i erkek olan hastaların yaş ortalaması 34,25±8,89 yıl idi. Hastalarda yaraların büyük bir çoğunluğu alt ekstremitede olup kruris anteriorunda lokalize idi. Yara boyutu ise ortalama 79,26±26,04 mm idi. Bu grupta 13 hastada ilk başvuruda kültür pozitif idi. Borik asitin kan ve idrar değerleri ise tüm hastalarda negatif idi.*
- b- *Gümüş nitratlı sünger grubu: 9'u bayan 13'ü erkek olan hastaların yaş ortalaması 32,85±10,95 yıl idi. Bu grupta da yaraların büyük bir kısmı alt ekstremitede olup kruris anteriorunda lokalize idi. Yara boyutu ise ortalama 85,91±26,53 mm idi.*

İkinci grup: Kronik yaraya sahip 80 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların 44'üne borik asitli süngerler,

diğer 36 hastaya ise gümüş nitratlı süngerler kullanıldı. Bu defektif yaraların büyük bir çoğunluğu alt ekstremitede ve ayakta idi.

- a- *Borik asit parçacıklı sünger grubu: 22'si bayan 22'si erkek olan hastaların yaş ortalaması 63,76±11,94 yıl idi. Yara boyutu ise ortalama 85,26±25,40 mm idi. Bu grupta 29 hastada ilk başvuruda kültür pozitif idi. Borik asitin kan ve idrar değerleri ise tüm hastalarda ölçülemeyecek değerlerde idi. Bu grup hastaların 39'unda en az iki sistemde kronik hastalığı mevcut idi. Hastalarda yaraların büyük bir çoğunluğu sakrum ve ayak bölgesinde lokalize idi. Bu hastaların 22'sinde miks enfeksiyon mevcut idi. En sık patojen mikroorganizmalar ise *Staf aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* idi.*
- b- *Gümüş nitratlı sünger grubu: 19'u bayan, 17'si erkek olan hastaların yaş ortalaması 64,16±10,12 yıl idi. Yara boyutu ise ortalama 85,91±26,53 mm idi. Bu grupta da yaraların büyük bir kısmı alt ekstremitede olup ayak ve sakrumda lokalize idi. Bu hastaların 17'sinde kültür pozitif idi. Bu 17 hastanın ise 11'inde miks enfeksiyon tespit edildi. En sık patojen mikroorganizmalar ise *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stafilococcus aureus* idi.*

Her iki grubun alt grupları arasında cinsiyet (p=0.270), genel alışkanlıkları, yaş (p=0,943) ve yara boyutu (p=0,621) ve lokalizasyonun bakımından anlamlı bir fark yoktu. Tedavi sonunda tüm enfeksiyon belirteçleri normal seviyeye geriledi. Kan şekeri dışında diğer kan bulguları normal sınırlar içerisinde idi. Asit borik, serum ve idrarda ölçülemeyecek seviyede rapor edildi. Tedavi sonunda alınan kültürlerde her iki grupta da kültürler negatif idi.

3.2. Yaraların makroskopik ve mikroskopik görüntü özellikleri (Macroscopic and microscopic viewfeatures of wounds):

Her iki grupta tüm yaraların ilk müracaatı esnasında fotoğrafları çekildi, boyutları tespit edildi. Her hasta

Çizelge 1. Yara iyileşmesinde histopatolojik skorlama (Histopathological scoring in wound healing).

SKOR	Re-epitelizasyon	Granülasyon	İnflamatuvar hücre sayısı	Anjiogenezis
0	Dokudaki epitelial proliferasyon kaybının %70'den fazla olması	İmmatür ve inflamatuvar doku %70' den fazla	Her histolojik sahada 13-15 inflamatuvar hücre	Anjiogenezis yokluğu. Ödem,hemoraji veya konjesyon varlığı
1	Dokudaki epitelial proliferasyon kaybının %60'dan fazla olması	İmmatür ve inflamatuvar doku %60'dan fazla	Her sahada 10-13 inflamatuvar hücre	Her sahada 1-2 damar, ödem,hemoraji, konjesyon
2	Dokuda inkomplet epitelizasyon, %40'dan fazla	Remodelling %40'dan fazla	Her sahada 7-10 inflamatuvar hücre	Her sahada 3-4 damar, azalmış ödem ve konjesyon
3	Epitelial proliferasyonun dokunun %60'ından fazla olması	Kalın granülasyon tabakası, kollagen matrisin gelişiminin %60'dan fazla olması	Her sahada 4-7 inflamatuvar hücre	Her sahada 5-6 damar hafif ödem ve konjesyon
4	Dokunun tamamıyla epitelize olması	Dokunun tamamıyla onarılması	Her sahada 1-4 inflamatuvar hücre	Her sahada 7'den fazla damar

ameliyathane koşullarında operasyona alınarak yaraları debride edildi ve yaraların tümü sekonder olarak akut yara haline getirildi. Sistem ve süngerler her beş günde bir değiştirildi. Her bir seans esnasında yara makroskopik ve mikroskopik değerlendirmeye alındı. Mikroskopik kantitatif değerlendirme kriterleri Çizelge 1'e göre yapılmıştır. Bu değerlendirmede her bir seansa epitelizasyon, granülasyon, inflamatuvar hücre sayısı ve vasküler proliferasyon dikkate alındı.

Birinci grup:

Her iki grup ilk iki seans bulguları: Makroskopik olarak her iki grupta küçük nekroz odakları ve enflamasyon dikkat çekici özellikti. Yara boyutlarında önemli sayılabilecek bir küçülme bu evrede tespit edilmedi. Bu evrede her iki grupta benzer mikroskopik özellikler mevcuttu. Genel olarak eritrositlerin hasarlı endotel ve kollejenle temasının yanında arteriol ve kapillerde vazokonstriksiyon izlendi. Sahada yer yer belirgin nötrofil, polimorf artışı ve akut enfeksiyon bulguları mevcuttu. İkinci seansa yani 10. günde alınan periferik doku örneklerinde ise her iki grupta vasküler proliferasyon dikkati çeken oluşumlardı. Ancak birinci gruptaki hastalarda vasküler proliferasyon daha belirgindi.

Üçüncü ve son seanslar: Üçüncü seans ve sonrasında alınan örneklerde ve makroskopik özellikte her iki grup arasında farklılıklar dikkati çekmekte idi.

Borik asitli sünger grubu: Makroskopik olarak yara boyutunda küçülme, epitelizasyon ve granülasyon ikinci gruba göre daha belirgindi. Mikroskopik olarak ise fibroblast sayısında, kollojen sentezinde ve granülasyon dokusunda belirgin artış dikkati çekmekte idi.

Gümüş nitratlı sünger grubu: Makroskopik olarak yara boyutunda küçülme ve granülasyon bu grupta da dikkati çekmekte idi. Ancak yara boyutunda ve granülasyon dokusu yönünden daha az belirgindi. Mikroskopik olarak bu grupta fibroblast sayısında, kollojen sentezinde ve granülasyon dokusunda artış gözlemlendi. Ancak birinci gruba kıyasla daha az belirgin idi.

İkinci grup:

Birinci seans: Makroskopik olarak her iki grupta küçük nekroz odakları ve yara yüzeyleri enflame idi. Yara boyutlarında küçülme bu evrede tespit edilmedi. Bu evrede her iki grupta benzer mikroskopik özellikler mevcuttu. Genel olarak eritrosit, hasarlı endotel yanında arteriol ve kapillerde vazokonstriksiyon izlendi. Ayrıca lenfosit ve makrofaj hakimiyeti söz konusu idi.

İkinci seans: Her iki grupta vasküler proliferasyon dikkati çeken oluşumdu. Ancak borik asitli sünger grubunda bu özellik daha belirgindi.

Son seans: Makroskopik olarak borik asitli sünger grubunda, yara yatağının kanlanması daha iyi olduğu ve granülasyon dokusunun belirginleştiği ve periferden yara çapının

küçüldüğü dikkati çekmekte idi. Gümüş nitratlı sünger grubunda ise bu özellikler dikkat çekmekle birlikte daha az belirgindi. Mikroskopik olarak borik asitli sünger grubunda vasküler proliferasyon, fibroblastik aktivasyon ve granülasyon dokusu oldukça bariz bir şekilde dikkati çekerken ikinci grupta bu oluşumlar tespit edilmekle birlikte daha seyrekti.

3.3. Histopatolojik bulguların istatistiksel analizi (Statistical analysis of histopathological findings)

Birinci grup:

Gümüş ve bor grupları arasında inflamatuvar hücre oranları bakımından, birinci ölçümlerde anlamlı bir fark yoktur ($p=0,114$). İkinci ve son ölçüm oranları bakımından anlamlı bir fark vardır ($p=0,012$). Granülasyon birinci ölçüm oranları bakımından anlamlı bir fark yoktur ($p=0,967$). Ancak ikinci ve son ölçüm oranları bakımından anlamlı bir fark vardır ($p=0,006$). Angiogenesis oranları açısından birinci ölçümde anlamlı bir fark yoktur ($p=0,170$). İkinci ve son ölçüm oranları bakımından anlamlı bir fark vardır ($p=0,001$). Reepitelizasyon oranları bakımından ise birinci ölçümlerde anlamlı bir fark yoktur. İkinci ve son ölçüm oranları bakımından anlamlı bir fark vardır ($p=0,001$).

İkinci grup:

Inflamatuvar hücre oranları: Gümüş ve bor grupları arasında birinci ve ikinci ölçüm oranları açısından anlamlı bir fark yoktur ($p=0,161$, $p=0,579$). Son ölçüm oranları bakımından anlamlı bir fark vardır ($p=0,003$).

Granülasyon oranları: Gümüş ve bor grupları arasında ilk ve ikinci seans ölçüm oranları bakımından anlamlı bir fark yoktur ($p=0,076$). Son ölçüm oranları bakımından anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$).

Angiogenesis: Gümüş ve bor grupları arasında birinci, ikinci ve son ölçüm oranları bakımından anlamlı bir fark vardır ($p=0,010$, $p=0,003$, $p<0,001$ sırası ile).

Reepitelizasyon: Gümüş ve bor grupları arasında birinci ve ikinci ölçüm oranları bakımından anlamlı bir fark yoktur ($p=0,084$). Son ölçüm oranları bakımından anlamlı bir fark vardır ($p=0,001$).

4. Tartışma (Discussion)

Henüz spesifik prevelansı bilinmeyen yaralar, dünyanın en büyük ve büyüyen sorunlarından biri haline gelmektedir. Özellikle geriatik popülasyonun hızla artması, diyabetes mellitus ve diğer kronik hastalık prevelansının yükselmesi, kronik yara insidansının da yükselmesine neden olmaktadır. Ayrıca yaşam kalitesini böbrek ve kalp hastalıkları kadar etkileyebilmekte ve mortalite oranı açısından kansere rakip olma yarışındadır [10]. Diğer taraftan bu yaraların tedavisine ayrılan bütçe ciddi boyutlara ulaşmıştır [11]. ABD'lerinde,

2004 yılında yapılan maliyet analizinde kronik yara tedavisine harcanan para 9,7 milyar dolar olarak belirlenmiştir [12]. Bu oran dünya yüzünde 27 milyar dolar civarında olduğu tahmin edilmektedir.

Bugün için yaraların tedavisinde çok çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Günümüzün yara tedavi temel prensibi radikal debritleme ve sistemik ve lokal antibiyotikler uygulamalarıdır. Ayrıca özellikle kronik yaralarda hiperbarik oksijen tedavisi, granülosit uyarıcı faktörler, kök hücre enjeksiyonları gibi çok çeşitli ileri teknoloji ve ürünler de uygulanmaktadır. Ayrıca büyüme faktörleri, bir biyo-mühendislik ürünü olan suni deriler ve dermal iskelet gibi ileri yara bakımı ürünleri de uygulama alanları bulmaktadır. Ancak bu ürünler oldukça pahalı olmasına rağmen klinik etkinliği konusunda yeterli klinik veri yoktur [1]. Bugün için dünya yüzeyinde yaklaşık 1500 çeşit pansuman materyali bulunmakta ve bu çeşitlilik bir klinisyen için yıldırgancı olabilmektedir.

Son yıllarda yara iyileşme patofizyolojisinin çok iyi anlaşılması yara tedavisinin yönünü değiştirmiştir. Bir yara bölgesinde bulunan aşırı doku basıncını düşürüp, normal doku basıncının sağlanması ve gereksiz nekrotik ürünlerin ülsere bölgeden uzaklaştırılması günümüz yara bakımının temelini oluşturmaktadır. Bu amaçlara ulaşmak için negatif-basınç yara tedavi sistemleri (NPWT)  retilmiştir. Mekanik uyarıların hüresel seviyede oluşturduğu etkinin anlaşılması yara tedavisinde çığır açmış gibi görünmektedir [13-16]. Mikrodeformasyon, aslında yara yüzeyine uygulanan tensil kuvvetler neticesinde oluşur ve yara iyileşmesinde pozitif etkilidir. Bu sistemde ikinci önemli komponent, poliüretan s ngerlerdir. Ancak bu materyalin henüz optimal fiziko-kimyasal özellikleri hakkında ortak bir görüş yoktur. Özellikle gözenek sayısı ve büyüklüğü, içeriği ve mekanik özellikleri araştırılması gereken en önemli parametrelerdir.

Günümüzde süngerler, gümüş nitrat ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Gümüş, hem Gram-pozitif, hem de Gram-negatif bakterileri öldürdüğü için geniş spektrum etkinliği nedeniyle çekici bir bakterisittir. Buna karşılık proliferatif bir etkisi bulunmamaktadır. Ayrıca fizyolojik sıvılardaki gümüşün antibakteriyel seviyelerde ve özellikle de nanopartiküller şeklinde olduğunda, sitotoksik etkileri endişe verici boyuttur. Son olarak lokopeni, böbrek ve karaciğerde fonksiyon bozukluğu, nöropati ve argyria gibi çok önemli komplikasyonlar halen gümüşün çözüm bekleyen ciddi sorunlarıdır [17-21].

Diğer taraftan hüresel temelde önemli etkileri olan bor bileşikleri uzun süredir tıbbi amaçla göz ve kulak enfeksiyonlarında, kadın hastalıklarında ve yüzeyel yara tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca borik asit, bakteri, maya ve mantarlara karşı kayda değer antimikrobiyal etkiler göstermesinin yanı sıra hüresel proliferasyon, makrofaj migrasyonu, büyüme faktörü ve dermal hücrelerin gen ekspresyon seviyele-

rini önemli ölçüde arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [22-27]. Ancak bu çalışmaların tamamı invitro veya invivo çalışmalar şeklinde-dir. Borik asit hem geniş spektrumlu antimikrobik özelliği, hem de yara iyileşmesinden sorumlu olan hücelere pozitif etki oluşturması

nedeni ile bu elementi poliüretan süngerlere kombine ederek NPWT sistemi ile beraber kullandık. Borik asit emdirilmiş süngerlerin antimikrobiyal, angiogenetik, makrofaj sit m latif ve epitelizan etkileri klinik makroskopik ve histopatolojik olarak araştırıldı ve sonuçlar rapor edildi.

Borik asit özellikle antibakteriyel, antikandidal ve antifungal aktivite gösterir. Antibakteriyel olarak *Stafilococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Aspergillus Niger*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakterilere etkin bir ajan olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [28,29]. Bu klinik çalışmada, borik asit içeren sünger kullanılan toplam 71 hastanın 35'inde en az bir mikroorganizma  retilti. *Stafilococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* en sık patojenler idi. Her iki grupta da son seansta alınan kültürlerin hiç birinde mikroorganizma üretilmedi. Bu yara tedavi sisteminde, uygulanan antibiyotikler, negatif basınç sistemi ve borik asit antibakteriyel etkiye sahip komponentlerdir. Bu komponentler içerisinde en kuvvetli antimikrobik etkiyi borik asidin oluşturduğunu düşünmekteyiz. Çünkü tüm olgularda antibiyotik tedavisine sadece 2 gün devam edildi. İki gün süre ile verilen antibiyotiğin ciddi bir etkisinden söz etmek genel kurallara aykırı bir görüş olur. Diğer taraftan negatif basınç sistemi ise direk antibakteriyel etki oluşturmaz. Ancak negatif basınç ile yara bölgesinde bulunan bakteri yükünü azaltarak diğer antibakteriyel ajanlara yardımcıdır. Borik asidin mikroorganizmalara etki mekanizması henüz tam olarak bilinmiyor. Ancak antibakteriyel etkinlik açısından borik asitli süngerlerin payının büyük olduğunu söylemek yanlış olmaz. Çünkü hem direk bakterisit özelliği, hem de hüresel proliferasyon bu elementte artık kabul edilen bir gerçek olup bu çalışmadan alınan sonuçlarda bu tezi desteklemektedir.

Yaraların özellikle kronik yaraların patofizyolojisi son yıllarda çok iyi anlaşılmiştir. Bir yaranın iyileşmesi için yara tamirinden sorumlu olan tüm hücrelerin çoğalması, migrasyonu ve farklılaşması gerekir. NPWT sistem, her bir hücrede meydana getirdiği mikrodeformasyon olayı ile, hücre fonksiyonlarında önemli değişiklere yol açmakta ve özellikle migrasyonu ve farklılaşmayı hızlandırmaktadır. Özellikle vasküler endotelial (VEGF) ve Fibroblastik Büyüme Faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleri ile ESM proteinleri, yara iyileşmesinde çok önemli iki parametredir [30-33]. Hem akut, hem de kronik yaralara sahip hastalar üzerinde yapılan bu çalışmada, ilk seans biyopsilerinde gümüşlü ve borlu sünger grupları arasında inflamatuvar hücre sayısı benzer iken, bor ile çalışılan grupta inflamatuvar hücelerde te-

davinin ilerleyen dönemlerinde belirgin azalma dikkat çekmiştir. Gümüş ile çalışılan grupta inflamatuvar hücrelerde geç dönemde bile hala dikkat çekici azalma görülmemiştir. İkinci ve üçüncü seansta alınan örneklerde ise bor ile çalışılan grupta daha erken dönemde ve daha geniş alanlarda kollajen oluşumunun başladığı belirgin olarak görülmüştür. Gümüş ile çalışılan grupta daha geç dönemde kollajen oluşumu başlamakta ve fokal birkaç alanda izlenmektedir. Ayrıca borlu sünger uygulanan yaralarda, erken evrede başlayan vasküler proliferasyon ve kollojen sentezi ilerleyen seanlarda daha da artmaktadır. Gümüş ile çalışma yapılan grupta vasküler proliferasyon daha az belirgin ve fokal olarak izlenmektedir. Son seanlarda alınan örneklerde ise reepitelizasyon her iki grupta epitelizasyonun başladığı ve bor ile yapılan çalışmada epitelizasyonun daha belirgin olduğu dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak yara yatağında kapiller damarların oluşması ve avaskülerize bölgede oksijenasyon, yaranın iyileşmesinden primer sorumlu oluşumlardır. Bu çalışma ile borik asidin angiogenesis üzerine etkisi hakkında net ifadeler kullanmak zordur. Çünkü bu süngerler ile beraber kullanılan negatif etkili sistemin angiogenetik etkiye sahip olduğu bilinen bir gerçektir. Bu çalışmada borik asit parçacıklı sünger kullanılan her yaranın bütün evrelerinde kısalmalar tespit edilmiş ve biyopsilerin histopatolojik incelemelerinde 10. günden itibaren angiogenesis belirtileri gözlemlenmiştir. Ayrıca her iki grup arasında angiogenesis oranında anlamlı bir farkın olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Sonuç olarak yaranın hem klinik özellikleri, hem de histopatolojik inceleme sonuçlarını göz önünde bulundurduğumuzda borik asitli emdirilmiş süngerlerin, yaranın her evresinde pozitif bir etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.

Teşekkür (Acknowledgement)

Bu çalışmanın bütün aşamalarında desteğini esirgemedi bize sunan Adana Şehir Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ahmet KAPUKAYA hocama katkılarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kaynaklar (References)

- [1] Huang C., Leavitt T., Bayer L. R., Orgill D. P., Effect of negative pressure wound therapy on wound healing, *Current Problems in Surgery*. 51 (7), 301-31, 2014.
- [2] Putnis S., Khan W. S., Wong J. M. L., Negative pressure wound therapy – A review of its uses in orthopaedic trauma, *Open Orthop*, J., 8, 142-147, 2014.
- [3] Orgill D. P., Manders E. K., Sumpio B.E., Lee R. C., Attinger C. E., Gurtner G. C., Ehrlich H. P., The mechanisms of action of vacuum assisted closure: More to learn, *Surgery*, 146 (1), 40-51, 2009.
- [4] Gaisford S., Beezer A. E., Bishop A. H., Walker M., Parsons D., An in vitro method for the quantitative determination of the antimicrobial efficacy of silver-containing

- wound dressings, *Int. J. Pharm.*, 336 (1-2), 111-6, 2008.
- [5] Sigel H. J., Herrera D. F. Silver negative pressure dressing with vacuum-assisted closure of massive pelvic and extremity wounds, *Clin. Orthop. Relat. Res.* 472, 830–835, 2014.
- [6] McDonnell G., Russell A. D., Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance, *Clin. Microbiol. Rev.*, 12 (1), 147-179, 1999.
- [7] Borrelly J., Blench M. F., Grosdidier G., Martin T. C., Haertemann P., Contribution of a 3% solution of boric acid in the treatment of deep wounds with loss of substance, *Ann Chir Plast Esthet.* 36 (1), 65-9, 1991.
- [8] Tepedelen B. E., Soya E., Korkmaz M., Boric acid reduces the formation of DNA double strand breaks and accelerates wound healing process, *Biol. Trace Elem. Res.*, 174 (2), 309-318, 2016.
- [9] Nzietchueng R. M., Douset B., Franck P., Benderdorff M., Nabet P., Hess K., Mechanisms implicated in the effects of boron on wound healing, *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 16 (4), 239-44, 2002.
- [10] Bickers D. R., Lim H. W., Margolis D., Weinstock M. A., Goodman C., Faulkner E., Gould C., et al., The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 55, 490-500, 2006.
- [11] Hopman W. M., Harrison M. B., Coe H., Friedberg E., Buchanan M., VanDenKerkhof E. G., Associations between chronic disease, age and physical and mental health status, *Chronic Dis. Can.*, 29, 108-116, 2009.
- [12] Armstrong D. G., Wrobel J., Robbins J. M., Guest Editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? *Int. Wound J.*, 4:286-287, 2007.
- [13] Orgill D. P., Manders E. K., Sumpio B. E., Lee R. C., Attinger C. E., Gurtner G. C., et al., The mechanisms of action of vacuum assisted closure: More to learn, *Surgery*, 146 (1), 40–51, 2009.
- [14] Scherer S. S., Pietramaggiori G., Mathews J. C., Prsa M. J., Huang S., Orgill D. P., The mechanism of action of the vacuum-assisted closure device, *Plast. Reconstr. Surg.*, 122 (3), 786–797, 2008.
- [15] Ingber D. E., The mechanochemical basis of cell and tissue regulation, *Mech. Chem. Biosyst.*, 1 (1), 53–68, 2004.
- [16] Scherer S., Pietramaggiori G., Mathews J., Prsa M. J., Huang S., Orgill D. P., The mechanism of action of the vacuum assisted closure device, *Plast. Reconstr. Surg.*, 122, 786-97, 2008.
- [17] Sudmann E., Vik H., Rait M., Todnem K., Andersen K. J., Julsham K., et al. Systemic and local silver accumulation after total hip replacement using silver-impregnated bone cement, *Med. Prog. Technol.*, 20, 179–84, 1994.
- [18] Trop M., Novak M., Rodl S., Hellbom B., Silver-coated dressing acticoat caused raised liver enzymes and argyria-like symptoms in burn patient, *J. Trauma*, 60 (3), 648-52, 2006.

- [19] Chung I. S., Lee M. Y., Shin D. H., Jung H. R., Three systemic argyria cases after ingestion of colloidal silver solution, *Int. J. Dermatol.* 49, 1175–1177, 2010.
- [20] Wan A. T., Conyers R. A., Coombs C. J., Masterton J. P., Determination of silver in blood, urine, and tissues of volunteers and burn patients, *Clin. Chem.*, 37, 1683–1687, 1991.
- [21] Drake P. L., Hazelwood K. J., Exposure-related health effects of silver and silver compounds: A review, *Ann. Occup. Hyg.*, 49, 575–585, 2005.
- [22] Samman S., Foster M., Hunter D., The role of boron in human nutrition and metabolism, CRC Press, New York, 2011.
- [23] Borrelly J., Blech M., Grosdidier G., Martin-Thomas C., Hartemann P., Contribution of a 3% solution of boric acid in the treatment of deep wounds with loss of substance, *Ann. Chir. Plast. Esthet.*, 36:65–69, 1990.
- [24] Nzietchueng R. M., Dousset B., Franck P., Benderdour M., Nabet P., Hess K., Mechanisms implicated in the effects of boron on wound healing, *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 16 (4), 239–244, 2002
- [25] Chebassier N., Ouijja E. H., Viegas I., Dreno B. Stimulatory effect of boron and manganese salts on keratinocyte migration. *Acta Derm Venereol* 84:191–194, 2004.
- [26] Doğan A., Demirci S., Cağlayan A. B., Kılıç E., Gnal M.Y., Uslu U., Cmbl A., Őahin F., Sodium pentaborate pentahydrate and pluronic containing hydrogel increases cutaneous wound healing in vitro and in vivo, *Biol. Trace Elem. Res.* 162, 72–79, 2014.
- [27] Demirci S., Doğan A., KarakuŐ E., Halıcı Z., Topçu A., Demirci E., Őahin F, Boron and poloxamer (F68 and F127) containing hydrogel formulation for burn wound healing, *Biol. Trace Elem. Res.* 168, 169–180, 2015.
- [28] Őzcan K. M., Sitesi Y., Blok A., The efficacy of boric acid in otomycosis: An in vitro study, *Mediterr. J. Otol.* 2,1–4, 2005.
- [29] Yılmaz M.T., Minimum inhibitory and minimum bactericidal concentrations of boron compounds against several bacterial strains. *Turk J. Med. Sci.* 42,1423–1429, 2012.
- [30] Jacobs S., Simhaee D. A., Marsano A., Fomovsky G. M., Niedt G., Wu J. K., Efficacy and mechanisms of vacuum-assisted closure (VAC) therapy in promoting wound healing: A rodent model, *JPRAS*, 62 (10), 1331-1338, 2009.
- [31] Eginton M. T., Brown K. R., Seabrook G. R., Towne J. B., Cambria R.A., A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds, *Ann. Vasc. Surg.* 17, 645-9, 2003.
- [32] Yusuf E., Jordan X., Clauss M., Borens O., Mader M., Trampuz A., High bacterial load in negative pressure wound therapy (NPWT) foam used in the treatment of chronic wounds, *Wound Repair Regen.*, 21 (5), 677–68, 2013.
- [33] Joseph E., Hamori C. A., Bergman S., Roaf E., Swann N. F., Anastasi G. W., A prospective, randomized trial of vacuum-assisted closure versus standard therapy of chronic nonhealing wounds, *Wounds*, 12, 60–67, 2000.