

## YARA İYİLEŞMESİNDE GÜMÜŞ NİTRAT İYONTOFOREZİN ROLÜ

Hasan Acar\* Osman Akata\*\*

Vücudun dış veya iç yüzündeki herhangi bir organ veya dokuda, travma, ameliyat veya diğer birçok nedenlerle meydana gelen doku defektlerine yara denir. Yara iyileşmesi, bütün organizmalarda oluşan hücresel, fizyolojik ve biyokimyasal olayların bütünleşmiş bir serisidir.

Organizmada yara iyileşmesini hızlandıran ve geciktiren birtakım faktörler vardır. Proteinden zengin diyet, A,C,D,E, vitaminleri, Bakır, Demir gibi bazı eser elementler yara iyileşmesini hızlandırır. Buna karşın steroidler, sitotoksik ilaçlar, radyasyon, dolaşım bozukluğu, anemi, enfeksiyon yara iyileşmesini geciktiren faktörlerdir.

Bizim bu çalışmada amacımız, deneysel olarak gümüşün antibakteriyel özelliğinden faydalanabilmek için, doku içerisine değişik durumlarda penetrasyonunun nasıl sağlanabileceğini araştırmaktır.

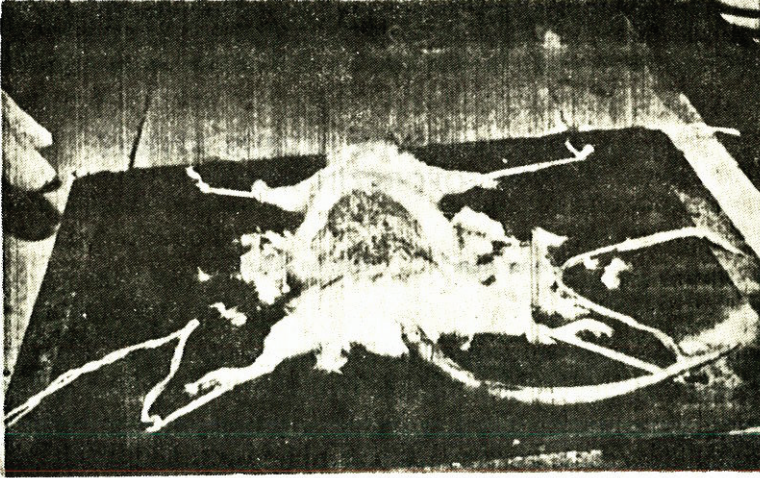
### MATERYEL VE METOD

Çalışmamızda Mus-musculus albino cinsi fareler kullanılmıştır (Şekil - 1). Fareler 4 gruba ayrıldı. Her grupta deney grubunda 8 kontrol grubunda 8 fare kullanıldı.

- A Grubu Fareler : Deney grubu : 8 fare  
Kontrol grubu : 8 fare  
B Grubu Fareler : Deney grubu : 8 fare  
Kontrol grubu : 8 fare  
C Grubu Fareler : Deney : Deney grubu : 8 fare  
Kontrol grubu : 8 fare  
D Grubu Fareler : Deney grubu : 8 fare  
Kontrol grubu : 8 fare

\* G.A.T.A. Araştırma - Geliştirme Enstitüsü.

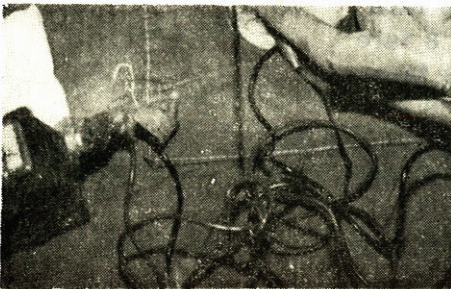
\*\* A.Ü.T.F. Genel Cerrahi Anabilim Dah Profesörü.



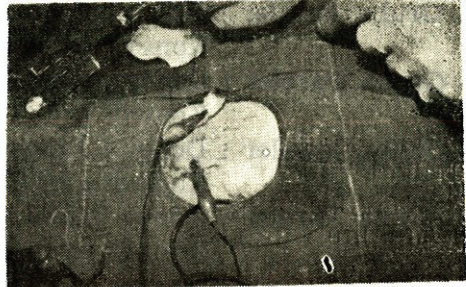
Şekil 1 : Çalışmamızda kullanılan Mus - Musculus Albino Cinsi Fareler

Çalışmada % 1 lik gümüş nitrat (GN) çözeltisi ve 8 miliamperlik doğru akım stimülatörü (DAS) kullanıldı (Şekil - 2).

A grubu fareler pentotal ile uyutulduktan sonra sırt tüyleri temizlendi. Deney grubundaki farelerin sırt derisinin her iki tarafındaki tüyleri temizlenmiş deri alanına iki kat spanç örtüp % 1 lik GN ile ıslatıldı. Farelerin arka bacağına iletkenliği sağlanması için sodyum klorür solüsyonu ile ıslatılmış bir spanç ile doğru akım stimülatörünün katoduna bağlandı. Stimülatörün anod uçları ise, GN solüsyonu ile ıslatılmış deri yüzeyine iki taraflı olarak tutturuldu (Şekil - 3). 10 dakika aralıklarla spançlar ıslatılmaya devam edildi. Uygulamaya 1 saat devam edildi.



Şekil 2 : Çalışmada Kullanılan 8 mili amperlik doğru akım stimülatörü



Şekil 3 : Doğru Akım Stimülasyonu ile gümüşnitrat iyontoforezinin uygulanması.

Kontrol grubu farelerde ise doğru akım stimülasyonu yapılmaksızın 1 saat süreyle topik olarak GN solüsyonu uygulandı.

Deney grubu ve kontrol grubundaki fareler öldürülerek, sırtlarından tüm deri katlarını kapsayacak şekilde deri parçaları alındı. Parçalar formol solüsyonuna konularak, A.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalında incelemeye gönderildi. Burada deri parçalarından kesitler alınarak hematoksilen-eosin ile boyandı ve ışık mikroskopu ile incelendi.

B grubu farelerde derinin epidermis tabakası sıyrıldı. Deney ve kontrol grubundaki farelere A grubu farelerdeki uygulamaların aynısı yapıldı.

C grubundaki farelerin sırt derisindeki deri tabakaları iki taraflı olarak çıkarılıp fareler 5 gün bekletildi. 6. gün yara yerlerine kontrol grubu ve deney grubuna, A grubu farelerdeki uygulamalar yapıldı. Uygulamalardan sonra yara yerlerinden kesitler alınıp incelemeler yapıldı.

D grubu farelerde sırt derisinden deri parçaları çıkarıldıktan sonra yara yerleri patojen staphylococlarla enfekte edildi. Deney grubundaki 8 fareye inokülasyondan sonra 5 gün geçtikten sonra, 5 gün süreyle GN iyontoforez 1 saat süreyle uygulandı. Bu gruptaki farelerden bir tanesi inokülasyondan 3 gün sonra öldü. Kontrol grubundaki 8 fareye inokülasyondan 5 gün sonra, 5 gün süreyle topik olarak GN solüsyonu günde 1 saat uygulandı. Bu gruptaki bütün fareler öldürülerek, yara yerlerinden kesitler, alınıp, hematoksilen eosin ile boyandı. Işık mikroskopu ile incelendi.

## BULGULAR

Bulgular toplu olarak (Tablo - 1) de gösterilmiştir.

A grubu farelerin GN iyontoforez uygulanan Deney grubundaki 8 farenin yapılan deri kesitlerinde çok az miktarda gümüş granülleri tespit edildi (Şekil - 4). Kontrol grubundaki farelerde ise tespit edilemedi (Şekil - 5).

B grubu farelerden Deney grubundaki 8 farenin yapılan deri kesitlerinde bol miktarda gümüş granülleri tespit edildi (Şekil - 6).

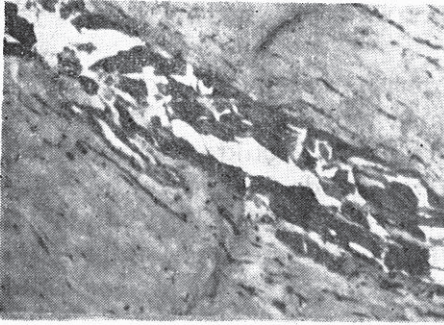
Kontrol grubundaki farelerde ise tespit edilemedi.

C grubunda Deney grubundaki farelerden alınan kesitlerde bol miktarda gümüş granülleri tespit edildi. Kontrol grubundaki farelerde tespit edilemedi.

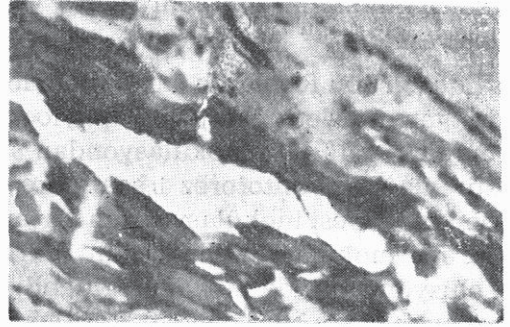
Tablo 1 - Deney grubu ve kontrol grubu farelerde deri ve yara yerinden alınan kesitlerde doku içerisinde gümüş granüllerinin ışık mikroskobunda görülme dağılımı.

(+—) : Çok Az, (+) : Görülüyor, (—) : Görülüyor.

|         |            | 1. Fare | 2. | 3. | 4. | 5. | 6. | 7. | 8.  |
|---------|------------|---------|----|----|----|----|----|----|-----|
| A Grubu | Deney G.   | +—      | +— | +— | +— | +— | +— | +— | +—  |
|         | Kontrol G. | —       | —  | —  | —  | —  | —  | —  | —   |
| B Grubu | Deney G.   | +       | +  | +  | +  | +  | +  | +  | +   |
|         | Kontrol G. | —       | —  | —  | —  | —  | —  | —  | —   |
| C Grubu | Deney G.   | +       | +  | +  | +  | +  | +  | +  | +   |
|         | Kontrol G. | —       | —  | —  | —  | —  | —  | —  | —   |
| D Grubu | Deney G.   | +       | +  | +  | +  | +  | +  | +  | EKS |
|         | Kontrol G. | —       | —  | —  | —  | —  | —  | —  | —   |



Şekil 4 : A Grubu Farelerden deney grubundaki 8 farenin birinden yapılan deri kesiti.



Şekil 5 : A grubu farelerde kontrol grubundaki farelerden birinde deri testi.

D grubunda Deney grubundaki farelerden birisi inokülasyondan 3 gün sonra eksitus oldu. Diğer 7 farenin yara yerlerinden alınan kesitlerde bol miktarda gümüş granülleri tespit edildi. Kontrol grubundaki farelerde tespit edilemedi (Şekil - 7).

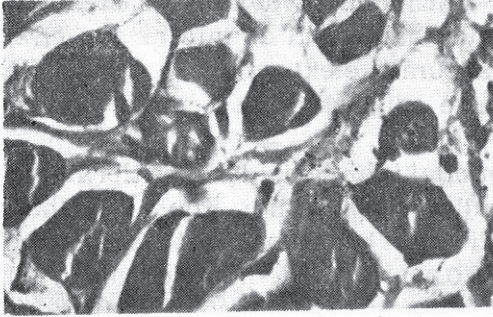
Bulgular A.Ü.T.F. İstatistik Anabilim Dalında bilimsel olarak değerlendirildi. Ki-kare testi ile yapılan değerlendirmeler :

A Grubu farelerde deney grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $P > 0.05$ ).

B Grubu farelerde deney grubu ile kontrol grubu fareler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $P < 0.001$ ).

C Grubu farelerde deney grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $P < 0.001$ ).

D Grubu farelerde deney grubu ile kontrol grubu fareler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $P < 0.001$ ).



Şekil 6 : B grubu farelerden deney grubundaki 8 farenin birinden yapılan deri kesiti.



Şekil 7 : D grubunda deney grubundaki farelerden birinde deri kesiti.

## TARTIŞMA

Yara iyileşmesini hızlandırmak için yapılan çalışmalar insanlık tarihi kadar eskidir. Hazırlanan değişik bazı maddeler yaralara sürülerek yara iyileşmesi hızlandırılmaya çalışılmıştır. 1900 yıllarında meşhur cerrah Alexis Carrel embryonik dokulardan elde ettiği ekstreleri fibroblast kültürlerine uyguladığında mitotik aktivitelerinin arttığını göstermiştir (2). Carrel'den sonra bu konuda birçok bilimsel çalışma yapılmasına rağmen, sadece Prudde'nin ortaya koyduğu bir madde olan, kıkırdak tozlarının yara yerine uygulanması yönteminin yara iyileşmesini hızlandırabildiği gözlenmiştir (5). Daha sonra yapılan çalışmalarda kıkırdak tozundaki bu aktif maddenin N-acetyl-glucosamine olduğu gösterilmiştir (4). Ancak bu maddenin etki mekanizmasının halen ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Yara iyileşmesinde gerilme direncinin kazanılmasını hızlandıran diğer bir olay, solunan havadaki oksijen konsantrasyonunun artmasıdır (6). Fakat ne yara yerine N-acetyl-glucosamine uygulaması nede solunan havadaki oksijen basıncının artırılması, her zaman yara yerinde iyileşmede yeteri kadar hızlanmaya yol açmamaktadır.

Yara iyileşmesini geciktiren ; beslenme bozukluğu, iskemi, anemi, gibi sistemik faktörlerin yanında enfeksiyonların da yara iyileşmesinin enflamasyon evresini uzatarak yara iyileşmesini geciktirdiği bilinmektedir. Kronik enfekte yaraların iyileşmesinde öncelikle enfeksiyonun ortadan kaldırılması çok önemli bir faktördür. Bu amaçla Werhahn tarafından gümüş elektrotlar kullanılarak bazı çalışmalar ya-

pılmıştır (7). Werhahn bizim çalışmamızda olduğu gibi doğru akım stimülasyonu uygulayarak dokunun içerisine gümüşün penetrasyonunu sağlamış, gümüşün bakterisid etkisinden faydalanmak istemiştir. Çalışmaların sonunda anlamlı ölçüde bakterisid etkinin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Biz çalışmamızda gümüş elektrodlardan ziyade GN solüsyonu kullanıp, gümüşün iyonize edilerek doku içerisine penetre edilmesini amaçladık.

A grubu farelerde deney grubundaki farelerin deri kesitlerinin incelenmesinde çok az gümüş granülleri tespit edildi. Kontrol grubundaki farelerde ise tespit edilemedi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $P > 0.05$ ). Bu nedenle epidermin gümüşün penetrasyonuna önemli ölçüde engel olduğu söylenebilir.

B grubu farelerde deney grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede gümüş penetrasyonunun tesbit edilmesi, epidermis tabakası olmadığında bol miktarda gümüş iyontoforezinin sağlanabileceğini göstermiştir (Şekil-6) da görüldüğü gibi derinin yüzeye yakın tabakalarında gümüş granülleri daha fazla derine gidildikçe ise azalmaktadır. Hiç şüphe yokki DAS ile GN iyontoforezine devam edildikçe gümüşün penetrasyonundan artış devam edecektir.

C grubu farelerde deney grubunda gümüş granülleri granülasyon dokusu içerisinde tespit edilebilmiştir. Kontrol grubu farelerde ise görülemez. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu bulgulara göre granülasyon dokuları içerisinde gümüş, iyontoforez yolu ile rahatlıkla penetre edilebilir.

D grubu farelerde patojen staphylococlarla yapılan yara enfeksiyonu mevcut dokularda, deney grubundaki farelerde kontrol grubu farelere göre anlamlı ölçüde gümüşün penetre edilebilmesi, enfeksiyona karşı gümüşün bakterisid etkisinin dokunun derinliklerine kadar iyontoforez yöntemiyle etkili olunabileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda yara iyileşmesinin hızlanmasında engelleyici rolü olan enfeksiyonun gümüşün bakterisid etkisi ile ortadan kaldırılması yanında klinikte 4 hasta üzerinde yaptığımız uygulamalarda da başarılı sonuçlar elde ettik. Kronik enfekte yaralarda gümüşün bakterisid etkisi yanında doğru akım stimülasyonunun da yara bölgesinde yara iyileşmesini hızlandırıcı bazı değişiklikler yaratabileceği düşünülmektedir. Özkan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum fizyolojik ve bakteri emülsiyonunda elektroliz uygulanmış anada komşu bölgelerden alınan örneklerden kültür yapılmış ve herhangi bir üreme tespit edilememiştir (3). Anoda bağlı bölgede elektroliz sonucunda pH 1.93 olarak tespit edilmiştir. E. Coli'nin yaşayabildiği pH aralığı :

5 - 7.5 olduğundan, anod civarında bakterilerin ölme nedeni pH değişikliği olarak değerlendirilmiştir. İn vivo ortamlarda kan dolaşımı ve doku tampon sistemleri nedeni ile pH değişikliklerinin bu denli büyük ölçüde olmayacağı düşünülse de, DAS ile GN iyontoforez uygulamalarında görülen bakterisid etkide pH değişikliklerinin önemide akla gelmektedir. Aynı yazarlar deneysel olarak yaptıkları çalışmada tümör hücrelerinde biyoelektrolizin etkilerini tespit amacı ile sıçanlarda invivo organ biyoelektrolizi yapmışlar ve canlı dokularda katod tarafında daha çok olmak üzere 500 - 2000 mikron kalınlığında elektrolize bağlı hücre değişiklikleri tespit etmişlerdir.

DAS nunun gümüşün iyontoforezi veya diğer yollarla sağladığı bakterisid etkisi dışında, yara iyileşmesinin bir veya birden fazla fazını etkileyerek yara iyileşmesini hızlandırma olasılığında mevcuttur. Elektrostimülasyonun en sık uygulandığı cerrahi alan olan pseudo-artroz tedavisinde kırık yerinde elektronegatif iyonların çok bulunması gözleminden hareket edilerek yola çıkılmış ve olayın moleküler seviyede kırık iyileşmesini olumlu olarak etkilediği kesin olarak kanıtlanmıştır. Halen etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen uygulama rutine girmiştir (1).

Yara iyileşmesinin hücre sel fazında rol oynayan fibroblastların yara yerine göçünde en önemli rolü oynayan biyolojik olarak aktif birçok peptidlerin, özellikle  $PGE_1$  ve  $PGE_2$  nin DAS ile lokal olarak dokularda fazlaca ortaya çıkmasının, DAS ın yara iyileşmesine olumlu etkilerinde rolü olabilir. İleride yapılacak araştırmalarda kronik yaralarda DAS uygulaması öncesi ve sonrasında bu peptidlerin miktarının saptanması ile ilgili elde edilecek sonuçlar, konunun aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

### ÖZET

Yara iyileşmesinde doğru akım stimülasyonu ile gümüş nitrat iyontoforezin rolü araştırılmıştır. Çalışmada 4 grup Mus-musculus albino cinsi fareler kullanılmış, her grup fareler, 8 kontrol 8 deney grubuna ayrılmıştır.

A grubu farelerde derinin epidermisi sağlam bırakılmış, B grubu farelerde epidermis sıyrılmış, C grubu farelerde deride yara açılmış, D grubu farelerde ise yara enfekte edilmiştir. Deney gruplarında DAS ile GN iyontoforez uygulanmış, kontrol gruplarında sadece topik olarak GN uygulanmıştır.

Deney grubu ve kontrol grupları arasındaki bulgu farkları Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. A grubu dışındaki deney ve kontrol gru-

bu farelerde elde edilen bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.

DAS ile GN iyontoforez yönteminin yara iyileşmesinde olumlu rolü olabilecek bir yöntem olabileceği görüşüne varılmıştır.

### SUMMARY

#### Silver Nitrate Iontophoresis With Direct Current Stimulation on Wound Healing

In this study effect of silver nitrate iontophoresis with direct current stimulation on wound healing is investigated.

In this study 4 group Mus-musculus albino rats were used, each group is divided to two subgroup (one experimental one controll with 8 individuals each.

In A group rats skin epidermis was left intact, in B group rats epidermis is scratched, in group C a wound was opened and in D wound was infected. In experimental groups silver nitrat iontophoresis with direct current stimulation was applied, in control groups only topically silver nitrate was applied.

Differences in experimental findings between test and control groups were evaluated using x square test.

Except for group A, there was a statistically meaningful difference between test and control groups. As a result it can be concluded that silver nitrate iontophoresis with direct current stimulation could be a positive method in wound healing.

### KAYNAKLAR

1. Çakırgil, G.S., Yazar, T. : Kırık kaynama yokluğunda ve gecikmesinde elektrostimülasyon tipleri ve mukayesesi, A.Ü.T.F. Mec., 38 : 2, 1985.
2. Madden, J.W. : Textbook of Surgery, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1986. p : 210.
3. Özkan, A.U., Güner, Z., Gürses, H. ve ark. : Biyoelektroliz (Kas dokusu ve tümör dokusu üzerine uygulama) Doğa Bilim Dergisi, 2 : 4, 1978.
4. Prudden, J.F., Migel, P., Hansin, P. : The discovery of a potent pure chemical wound healing accelerator. Am. J. Surg. 119 : 560, 1970.
5. Prudden, J.F., Wabarsky, E.P., Balarsa, L. : The acceleration of healing Surg. Gynec. Obs. 128 : 321, 1969.
6. Stevens, F.O., Hunt, T.K. : Effect of changes in inspired oxygen and carbon-dioxide tensions on wound tensile strenght : An experimental study. Ann Surg., 173 : 515, 1971.
7. Werhahn, C., Weigert, M. : The influence of electric potentials on plateled bones. Clin. Orth. 124 : 20, 1979.