



The use of a polylactide-based copolymer as a temporary skin substitute in deep dermal burns: 1-year follow-up results of a prospective clinical noninferiority trial

Harald F. Selig, MD^{1,2,3*}; Maike Keck, MD^{1*}; David B. Lumenta, MD²; Martina Mittlböck, PhD⁴;
Lars P. Kamolz, MD, PhD, MSc²

1. Vienna Burn Center, Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Department of Surgery, Medical University of Vienna, Vienna, Austria,
2. Division of Plastic, Aesthetic and Reconstructive Surgery, Department of Surgery, Medical University Graz, Graz, Austria,
3. Department of Hand, Plastic and Reconstructive Surgery with Burn Unit, Eberhard-Karls-University of Tuebingen, BG Trauma Center
Tuebingen, Tuebingen, Germany, and
4. Informatics and Intelligent Systems, Section for Clinical Biometrics, Medical University Vienna, Vienna, Austria
[Correction added after online publication 1-May-2013: Author affiliations have been updated.]

Reprint requests:

Dr. H.-F. Selig, Department of Hand,
Plastic and Reconstructive Surgery,
Burn and Trauma Center,
Eberhard-Karls-University of Tuebingen,
Schnarrenbergstr. 95, 72076 Tuebingen,
Germany.
Tel: +49-17661986634;
Fax: +43 1 25330333729;
Email: selighf@gmail.com

*Equal contribution.

Manuscript received: August 26, 2012
Accepted in final form: January 30, 2013

DOI:10.1111/wrr.12050

ABSTRACT

Deep dermal burns can be covered with different kind of materials and techniques; one of them is a polylactide-based temporary skin substitute. The aim of this study was to intraindividually compare its 1-year outcome with the results obtained by use of autologous skin grafts in patients suffering from deep dermal burns. A prospective noninferiority trial was designed in order to assess skin quality and scar formation by use of subjective (Vancouver Scar Scale; Patient and Observer Scar Assessment Scale) and objective (noninvasive cutometry) burn scar assessment tools. All items of the Patient and Observer Scar Assessment Scale, except vascularity, were found to be noninferior in the areas covered with the temporary skin substitute vs. autologous skin. Results of objective scar evaluation showed comparable viscoelastic parameters without reaching noninferiority. Overall, the outcome of deep dermal burns covered with a polylactide-based temporary skin substitute revealed satisfactory results in terms of scar formation and skin quality as compared with autologous skin. This paper supports its use in deep dermal burns, where autologous skin donor sites require either to be reserved for coverage of full-thickness skin defects in severe burns or to be saved for reduction of additional morbidity in selected patient collectives.

During the past decades, the field of tissue engineering has produced a vast number of skin replacements.¹⁻³ Notwithstanding this development, autologous skin grafts represent the gold standard for coverage of excised deep burn wounds today.⁴ Artificial engineered synthetic skin substitutes have so far not been able to mimic the properties of actual human skin, and have therefore been deemed inferior to the use of autologous skin grafts. However, severely burned patients above 60% TBSA only have limited availability of donor sites, and this lack can in part be overcome by the use of more sophisticated skin expansion techniques.⁵ In order to additionally tackle this donor site-related limitation, the burn wound extent and depth-adapted use of skin substitutes have proven to be an additional surgical asset in an integrated treatment concept for extensive burn injuries.⁶ One group of these skin substitutes comprises synthetic materials for temporary wound coverage based on copolymer.

Historically, degradable copolymers have been widely used or are still under investigation in surgery (e.g., sutures), pharmacology (e.g., hydrogels), and tissue engineering (e.g., porous matrices).⁷ Polylactide-based derivatives, due to their biodegradability and complete absorption, have also been applied for screw/plate fixation in pediatric craniofacial⁸ or maxillofacial surgery.⁹ In burn surgery, a polylactide-based temporary substitute, Suprathel (PolyMedics Innovations

GmbH, Denkendorf, Germany), has become available. This material is a cellular, biodegradable, synthetic copolymer for temporary wound coverage. Its exact mechanism of action is still unknown, but a potential to support wound healing and reepithelialization is attributed.¹⁰ In partial-thickness burns and skin graft donor sites, the material has already been successfully applied.¹⁰⁻¹⁸ Pointing to deep dermal burns, however, only limited data of long-term results have become available.¹¹ Preliminary results in deep dermal burns revealed a prolonged time to healing and no statistically significant differences in scar formation as compared with autologous skin grafts in a 3-month follow-up.¹⁹ Because hypertrophic scar formation occurs over a period of 12 months and prolonged epithelial closure is associated to its increased development,²⁰ long-term results are of major importance in this context. In the present study we analyze the polylactide-based temporary substitute in comparison with autologous meshed split-thickness skin grafts (STSGs) in deep dermal burns in a 1-year follow-up prospective clinical trial.

METHODS

Following the design of a prospective, open, nonblinded, controlled, intraindividual, noninferiority trial, the protocol was endorsed by the institutional review board (EK-Nr. 877/2009)

Derin dermal yanıklarda geçici deri eşdeğeri olarak polilaktit esaslı kopolimer kullanımı: Klinik non-inferiority deneyinin 1 yıllık takip sonuçları

Harald F. Selig, MD^{1,2,3*}; Maïke Keck, MD^{1*}; David B. Lumenta, MD²; Martina Mittlböck, PhD⁴; Lars P. Kamolz, MD, PhD, MSc

1. Viyana Yanık Merkezi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Bölümü, Genel Cerrahi Bölümü, Viyana Tıp Üniversitesi, Viyana, Avusturya
2. Plastik, Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahi Bölümü, Genel Cerrahi Bölümü, Graz Tıp Üniversitesi, Graz, Avusturya
3. El, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Bölümü ve Yanık Ünitesi, Tuebingen Eberhard-Karls-Üniversitesi, Tuebingen BG Travma Merkezi, Tuebingen, Almanya, ve
4. Bilişim ve Akıllı Sistemler, Klinik Biyometrik Bölümü, Viyana Tıp Üniversitesi, Viyana, Avusturya

ÖZET

Derin dermal yanıklar değişik materyal ve tekniklerle kapatılabilmektedir. Bunlardan bir tanesi polilaktit esaslı geçici deri eşdeğeri. Bu çalışmanın amacı, bu materyalin, derin dermal yanıklarla gelen hastalarda uygulanan deri grefti ile 1 yıl sonundaki sonuçlarının karşılaştırılmasıdır. Bu sebeple, sübjektif (Vancouver Skar Skalası, Hasta ve Gözlemci Skar Değerlendirmesi) ve objektif yanık değerlendirme araçlarıyla (non-invaziv kutometri) deri kalitesi ve skar oluşumunun değerlendirilebilmesi için non-inferiority deneyi tasarlanmıştır. Vaskülarite dışında, tüm hasta ve gözlemci skar değerlendirme ölçülerinin karşılıklı olarak geçici deri eşdeğeri ile deri grefti kullanılan alanlarda non-inferior olduğu gözlenmiştir. Objektif skar değerlendirmelerinin viskoelastik parametrelerinin, non-inferiority hattına gelmeden karşılaştırılabilir sonuçlar verdiği görülmüştür. Genel olarak, polilaktit bazlı geçici deri eşdeğeri ile kaplanan derin dermal yanıkların, deri grefti ile karşılaştırıldığında, deri kalitesi ve skar oluşumu bakımından başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür. Bu makale, mevcut otologöz greft alanlarının tam kalınlıkta deri hasarları bulunan bölgelerde kullanılmak üzere veya ek morbiditenin azaltılması amacıyla muhafaza edilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Geçtiğimiz yıllarda, doku mühendisliği her ne kadar çok miktarda deri eşdeğeri¹⁻³ üretmişse de, eksiz derin dermal yanıklarda otologöz deri grefti kullanımı halen altın standart olarak alınmaktadır⁴. Yapay olarak geliştirilen bu ürünler şimdiye kadar gerçek insan derisini taklit edememiş ve bu sebeple de otologöz deri greftine kıyasla non-inferior olarak görülmüştür. Ancak, 60% TBSA üzerinde yanıklarla gelen hastalarda mevcut greft donör alanları sınırlı olmakta ve bu eksiklik bir ölçüde daha sofistike deri genişletme teknikleri kullanılarak kapatılabilmektedir.⁵ Geniş alana yayılmış yanıkların entegre tedavisinde, "yetersiz greft alanı" kaynaklı bu kısıtlamanın üstesinden gelebilmek için yara büyüklüğü ve derinliğine göre bu tip deri eşdeğerlerinin kullanılmasının cerrahi açıdan önemli olduğu kanıtlanmıştır.⁶ Bu deri eşdeğerlerinin bir bölümü, geçici yara kapamasında kullanılmak amacıyla kopolimer tabanlı sentetik malzemeler içermektedir.

Tarhisel olarak, indirgenabilir kopolimerler sıkça kullanılmakta veya cerrahide (örn:sütürler), farmakolojide (örn:hidrojeller), ve doku mühendisliğinde (örn:gözenekli matrisler) halen inceleme altında bulunmaktadır.⁷ Polilaktit tabanlı türevler, biyo-indirgenabilirlikleri ve tamamen emilebilir özellikte olmaları sebebiyle pediatrik craniofacial⁸ veya maxillofacial⁹ cerrahisinde plak/vida sabitlenmesinde kullanılmaktadır. Yanık tedavisinde ise, polilaktit esaslı geçici deri eşdeğeri olan Suprathel (PolyMedics Innovations GmbH, Denkendorf, Almanya) temin edilebilmektedir. Suprathel geçici yara kapamada kullanılan selüler, biyo-indirgenabilen, sentetik kopolimerden oluşan bir materyaldir. Kesin etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte yara iyileşmesini ve epitelizasyonu desteklemektedir¹⁰. Kısmi kalınlıkta yanıklar ve deri greft donör sahalarda hali hazırda başarıyla uygulanmaktadır.¹⁰⁻¹⁸ Ancak, derin dermal yanıklarda uzun vadeli sonuçları gösteren veriler kısıtlıdır. Derin dermal yanıklardan elde edilen sonuçlar göstermektedir ki, otologöz deri grefti ile karşılaştırıldığında iyileşme daha uzun sürede gerçekleşmekte ve 3 aylık takip süresi içerisinde skar oluşumu bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli sayılamayacak kadar fark görülmektedir.¹⁹ Hipertrofik skarlar 12 aylık süre içerisinde gelişirler, ve bu gelişim şiddeti epitelyal yara kapanma süresi ile bağdaştırılmaktadır, bu sebeptendir ki uzun vadeli sonuçlar önemlidir²⁰. Bu çalışmamızda, 1 yıllık süre içerisinde, polilaktit içerikli geçici deri eşdeğerini otologöz, split kalınlıkta deri greftini (STSG) derin dermal yanıklardaki karşılaştırmak suretiyle etkisini analiz etmekteyiz.

METOTLAR

İleriye dönük, açık, kontrollü non-inferiority deneyinin tasarlanmasından sonra teftiş heyeti tarafından onaylanmış (EK-Nr. 877/2009) ve clinicaltrials.gov adresine kaydedilmiştir (NCT01454310). Her bir katılımcının rızası alınmıştır.

Çalışmaya, 1 Kasım 2009 ila 30 Haziran 2010 tarihleri arasında 18 hasta kaydolmuştur. Hasta durumları daha önceki yazımızda verilmiştir¹⁹. Çalışmaya katılan hastalar 18 yaş üstü, derin dermal yanıklarla hastanemize gelen hastalar arasından seçilmiştir. Yanık derinlikleri ameliyat esnasında kanlanma durumlarına göre belirlenmiş ve müteakiben tanjansiyel eksizyonla beraber histolojik olarak çalışma bölgeleri teyit edilmiştir. Histolojik analiz için 3mm çapında alınan biyopsiler klinik olarak en derin yer olduğundan şüphe edilen yerden alınmıştır. Hastalarda bulguları gözlenen bağışıklık kaynaklı aktif neoplastik hastalık, gebelik şüphesi veya ABSI²¹ yüzdesi 13'ün üstünde olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Cerrahi müdahaleden önce, yara derinliğinin değerlendirilebilmesi için, polyheksanid 0,04% (Lavasorb, Fresenius Kabi Austria GmbH, Graz, Avusturya) kullanılarak yıkanarak günlük pansuman değişimi yapılmış ve kloreheksidin esasata batırılmış parafinli tül (Bactigras, S&N) ile kapatılmıştır. Operasyon tek bir deneyimli cerrah tarafından genel anestezi altında yapılmıştır. Travmadan 4-5 gün (bkz şekil S1B,E) sonra gerçekleştirilen tanjansiyel eksizyonun (Goulian el dermatomu, Weck and Co., New York, NY) ardından, yaralar üzerinde direk karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla eş (≤ 100 cm²) bölgeler 0.1 mm split kalınlıkta deri grefti ve geçici deri eşdeğeri ile kaplanmıştır. Deri greftleri bacağın ön yüzünden alınmış (Mesh Dermatome Zimmer, Zimmer, Dover, OH), 1:1,5 oranında meş edilere tamamen genişletildikten sonra yara yatağına stapler vasıtası ile sabitlenmiştir (bkz şekil S1C). Geçici deri eşdeğeri ise yara yatağına uyacak şekilde kesildikten sonra herhangi bir sabitleme kullanılmadan yara yüzeyine yerleştirilmiştir (bkz şekil S1F). Her iki çalışma alanı da parafinli tül ile kapatılmıştır. Yüzeysel yara örtüsü değişimleri 2 günde bir veya klinik gereksinimler uyarınca gerçekleştirilmiştir. Derin yara örtü değişimleri (parafinli tülün çıkartılması) deri greftinde post-op 5. günde, deri eşdeğerinde ise iyileşmeyi müteakiben (post-op 10-15. gün) yara yüzeyinden kaldırılmıştır. Daha önce de belirtildiği üzere yara kapanma oranlarının değerlendirmesi post-op 15 ve 30. günlerde yapılmıştır¹⁹.

Her çalışma Vancouver Skar Skalası kullanılarak derecelendirilmiştir (VSS)²². VSS şu öğelerden oluşmaktadır: "pigmentasyon" (aralık 0-3), "esneklik" (aralık 0-5), "yükseklik" (aralık 0-3), ve "vaskülarite" (aralık 0-3). "0" hastanın sağlıklı derisini temsil etmektedir. "acı" (aralık 0-2) ve "kaşıntı" (aralık 0-2) 'da kayda alınan değerler arasındadır. Hipertrofi, yükseklik değerinin 1'den yüksek olduğu durumlar için tanım bulmuştur.

Buna ek olarak, hasta ve gözlemci perspektifinden yapılan değerlendirmelerde hasta ve gözlemci skar değerlendirme skalası (POSAS) kullanılmıştır. Hasta skalası 6 öğeden oluşmakta olup, acı, kaşıntı, renk, esneklik, kalınlık ve rölyef (**esnanlamış: yüzey bozuklukları**) parametrelerini incelemektedir. Gözlemci skalası ise "vaskülarite", "pigmentasyon", "kalınlık", "rölyef" ve "esneklik" öğelerini değerlendirmektedir. Her iki skala da 1'den 10'a kadar puanlama yapmakta, "1" normal deriyi temsil ederken, "10" oluşabilecek en şiddetli skar'ı temsil etmektedir. Her iki skala da, elde edilen her bir değer birbiriyle toplanmasıyla elde edilir (hasta skalası 5-50 puan, gözlemci skalası 6-60 puan). Bu skalalarda "hipertrofi" kalınlık değerinin 2'yi aştığı durumlarda tanım bulmuştur.

Deri elastikiyetinin her iki çalışma alanında da objektif olarak değerlendirilebilmesi için Cutometer Deri Elastikiyet Ölçüm Cihazı (Courage and Khazaka Elektronik GmbH, Cologne, Almanya) kullanılmıştır. Cihaz, skar dokusu üzerinde 1 saniye boyunca emiş oluşturmakta ve takip eden saniyede bırakmakta ve bu hareketi 10 defa arka arkaya tekrarlayarak ölçüm yapmaktadır. Temassız optik bir sistem deri deformasyonunu ölçerek değişik deri elastikiyet parametreleri ("Ua"-esnetilebilirlik, "Ue"- elastikiyet, "Ur"-geri çekilme, "Uv"-viskoelastikiyet, "Uf"- uzama) vasıtasıyla çeşitli oranlar ("Ur/Uf"-brüt elastikiyet, "Ur/Ue"-elastik fonksiyon, "Ua/Uf"-biyolojik elastikiyet, "Uv/ Ue"-Viskoelastikiyet oranı) üretmektedir.²⁴⁻²⁵ Çalışmamızda, komşu çalışma alanlarındaki ve eşdeğer bölgelerdeki sağlıklı derinin (yara almamış) mutlak viskoelastik parametrelerini değerlendirdik ve daha önceki yazımızda belirtildiği üzere, her iki çalışma alanından elde edilen değerlerin oransal hesaplamalarını yaptık. Takip süresi içerisinde yapılan tüm ölçümler, standartlaştırılmış ortamda gerçekleştirilmiştir.

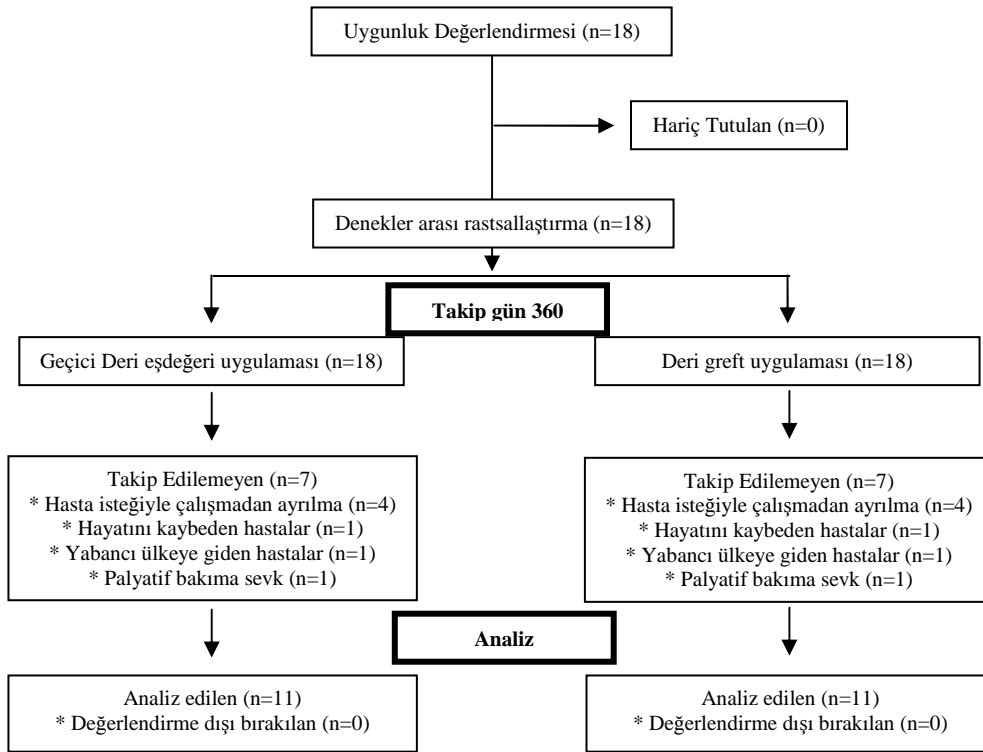
Bu non-inferiority denemelerin raporlanmasında, Raporlanan Denemelerin Konsolide Standartları'nın (CONSORT) talimatları izlenmiştir. Non-inferiority deneyleri, yeni bir tedavinin standart tedavi kadar verimli olup olmadığının değerlendirmesini yapmaktadır. Üstünlük (Superiority) deneylerinde ise denklik veya non-inferiority önemsiz farklılıklar olarak sonuçlandırılmamaktadır. Bu sebeple, klinik olarak kanıtlanmış tedavi metodu (sentetik geçici deri eşdeğeri) ile standart tedavinin (STSG) kalite denetimi bakımından karşılaştırılmasında en uygun metodun non-inferiority deneyi

olduğuna karar verdik. Deneyimlere dayanarak ve bağımsız klinik eksperlerin desteği ve yanık yaralanmalarının daha önceki klinik deneylerinin eksikliğinde Keck et al.'ın non-inferiority marjınlerini kullandık. Sonuç değerlendirmesinde çift taraflı 95% güvenirlilik aralığı (Confidence Interval (CI)) kullanılmıştır. Çalışmanın birincil bitiş noktası, kısa vadeli sonuç olan "yara iyileşme sũresi"dir. Bu sonuç Keck et al. yazısında ikincil parametrelerin kısa vadeli sonuçlarıyla birlikte rapor edilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Toplanan bũtũn veriler (Excel, Microsoft, Seattle, WA) SPSS 17.0.2 (SPAA Inc., Chicago, IL) ve SAS (Sũrũm 9.2,SAS Institute Inc., Cary, NC). kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Rakamlar, ordinal ve sũrekli parametrelerde medyan (minimum - maksimum) olarak verilmiştir.

Posas değerlerinin, geçici deri eşdeğeri ile kaplanan alanlarda, deri grefti uygulanan alanlar ile karşılaştırıldığında, hesaplanan değerin 1'den az olduğu durumlarda için her iki çalışma sahasında ũst değerin (Geçici deri eşdeğeri ile deri greftinin mutlak ortalama farkları) 95% güven değerini (CI) olduğunda non-inferior olduğu kabul edilmiştir. Geçici deri eşdeğerinin, deri grefti uygulanan sahalara gũre, çift taraflı hesaplanan (Deri grefti - sağlıklı doku ve Geçici deri eşdeğeri - sağlıklı doku arasındaki viskoelastik parametre oranının yũzdesel olarak nispi ortalama farkı) 95% CI değerinin 10% 'un altında olduğu durumlarda non-inferior olduğu kabul edilmiştir. Buna ek olarak, bariz ũstũnlũk olduğu durumda, eşleşmiş t testlerine dayanan p-değerleri verilmiş ve VSS ("pliability", "vaskũlerite" ve "pigmentasyon") değerlerinin ordinal skorlarının değerlendirilebilmesi için simetri için test hesaplaması yapılmıştır. Bũtũn p değerleri çift taraflıdır ve ≤ 0.05 'lik p değerini istatistiksel olarak önemli olarak kabul edilmiştir.



şekil1. Hasta seçimi, dağılımları ve takip edilemeyen hastalara yũnelik akış şeması. şahsi sebeplerle hastanın itirazı, transfer yapılamaması, açıklanamayan sebeplerle irtibat bilgilerinin kaybı, STSG, split kalınlıkta deri grefti.

SONUÇLAR

11 hasta üzerinde gerçekleştirilen 1 yıllık takip sonlandırılmıştır; takip edilemeyen hastalarla ilgili detaylı bilgi Şekil 1'de listelenmiştir.

Toplam medyan VSS greft uygulanan alanlarda 3 (0-6), geçici deri eşdeğeri uygulanan alanlarda ise 2(1-3) olarak verilmiştir. VSS öğelerinin dağılım aralıkları (esneklik, vaskülarizasyon ve pigmentasyon) tablo 1'de verilmiştir. STSG alanlarında esneklik ve pigmentasyon değerleri daha yüksek değerlere eğilim göstermiş (p=0.8912 ve p=0.2381), geçici deri eşdeğeri ile kaplanan alanlar ise, önemlilik değerine (p=0.1718) ulaşmamak suretiyle daha yüksek vaskülarite değerleri göstermiştir. Yükseklik bakımından ise herhangi bir fark görülemedi.

Toplamda, hasta değerlendirmelerine göre, geçici deri eşdeğeri uygulanan alanların 36.4%'ünde ve greft uygulanan alanların 9.1%'inde kaşıntı tespit edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların hiçbirisi, her iki uygulama alanında da acıyla ilgili bir bildirimde bulunmamıştır. 360ncı günde yapılan değerlendirmede greft uygulanan hastaların tamamında (11/11 100%) karma veya hiperpigmentasyon görülmüş, geçici deri eşdeğeri uygulanan alanlarda ise 11'den 9'unda (81.8%) hypopigmentasyon rapor edilmiştir.

Hasta skalası toplam medyanı (POSAS) STSG uygulanan alanlarda 13(6-32) deri eşdeğeri uygulanan alanlarda ise 9 (6-16) olarak kaydedilmiştir. Gözlemci skalası toplam medyanı (POSAS) STSG uygulanan alanlarda 12(6-27) deri eşdeğeri uygulanan alanlarda ise 9 (7-14) olarak kaydedilmiştir. Bir yıllık takip süresi sonunda vakülarizasyon dışındaki tüm POSAS öğeleri geçici deri eşdeğerinin non-inferiority deney kriterlerini geçmiştir (Şekil 2A,B). Gözlemci skar skalasında "rölyef" ve "esneklik" öğeleri ve hasta skar skalasında "elastikiyet" öğelerinin deri eşdeğerinde daha üstün olduğu görülmüştür. (p=0.036, p=0.019 ve p=0.024). Şekil 3A-C'de klinik örnek mevcuttur (ayrıca bkz. Şekil S1,S2,S3).

Ameliyattan sonraki 1 yıl sonunda yapılan incelemede, viskoelastik parametrenin gözlemlenen farklılığının non-inferiority kriterini karşılamadığı görülmüştür. "elastikiyet" parametresine göre (Ue), geçici deri eşdeğerinin, istatistiksel öneme yetişmemekle birlikte, daha yüksek değerler gösterme eğiliminde olduğu görülmüştür. (Şekil 5). Sadece 38 yaşındaki bir hastada her iki çalışma sahasında da, üst uzuvlarda hipertrofik skar oluşumu gözlenmiştir (STSG - Deri eşdeğeri karşılaştırması (sırasıyla): VSS 6 - 3, Hasta skalası (POSAS) 32 - 16, Gözlemci skalası (POSAS) 27 - 14). Bu hastada yara iyileşmesi (reepitelizasyon) ameliyattan sonraki 15nci günde tamamlanmıştır. Toplamda, çalışma yapılan sahaların hiçbirinde başka bir komplikasyon görülmemiştir.

Tablo 1. Vancouver skar skalasının 360. günde yüzdesel olarak dağılımı. (n=11)

		Vancouver skar skalası (VSS) (Post Op 360. gün)				
		Geçici Deri Eşdeğeri				
STSG	VSS_esneklik	0	1	2	3	4
	0	54.5%	—	—	—	—
	1	36.4%	—	—	—	—
	2	9.1%	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	—
		Geçici Deri Eşdeğeri				
STSG	VSS_vaskülerite	0	1	2	3	
	0	54.5%	46.5%	—	—	
	1	—	—	—	—	
	2	—	—	—	—	
	3	—	—	—	—	
		Geçici Deri Eşdeğeri				
STSG	VSS_pigmentasyon	0	1	2	3	
	0	9.1%	27.3%	—	—	
	1	—	9.1%	—	—	
	2	—	27.3%	—	—	
	3	—	9.1%	9.1%	9.1%	

Gri alanlar VSS oranlamalarının her iki çalışma alanında da eşit olduğunu gösterir. Gri diyagonal alanların altında kalanlar STSG için daha iyi oranları üstünde kalanlar ise geçici deri eşdeğeri için daha iyi oranları içerir. ("**esneklik**": 0=normal, 1=esnek, 2=yüksek, 3=sıkı, 4=halatımsı, 5=kontraktür; "**vaskülarite**": 0=normal, 1=pembe, 2=kırmızı, 3=mor; "**pigmentasyon**": 0=normal, 1=hypopigmentasyon, 2=karma hypo/hiperpigmentasyon, 3=hiperpigmentasyon; "**yükseklik**": --- tabloda gösterilmemektedir: 0=normal, 1=2mm'nin altında, 2=2-5mm arasında, 3=5mm'den fazla). STSG, split kalınlıkta deri grefti.

TARTIŞMA

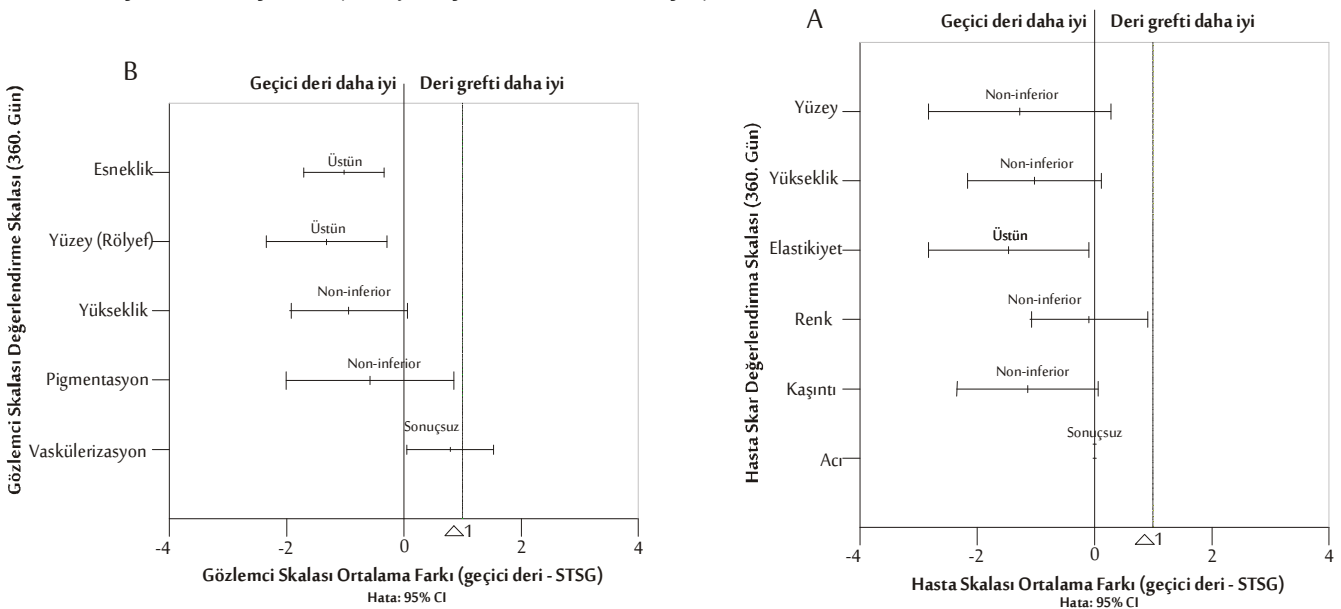
Şu ana kadar, polilaktid esaslı geçici deri eşdeğerinin derin dermal yanıklarda kullanımı hakkında yapılan çalışmalar sadece eskiden edinilmiş bilgilere dayanarak yapılmıştır.¹¹ Bu makale, bu materyalin, otolog deri grefti ile karşılaştırmak suretiyle non-inferiority deneyinin yapılması konusunda bir yıllık takip sonuçlarını vermektedir. Deri kalitesi ve hipertrofik skar oluşum riski bakımından, daha önceki çalışmalarda polilaktid esaslı deri eşdeğerinin kullanıldığı alanlarda yara iyileşme süresini uzattığı rapor edilmesine rağmen, karşılaştırılabilir sonuçlar gösterdiğini ortaya çıkardık.

Seçilen çalışma tasarımı, belirli bir değerlendirme eğiliminin, çalışmanın perdelenebilmesindeki zorluklar sebebiyle tam anlamıyla elimine edilmesine izin vermemektedir. Zaten, bu çalışmanın perdelenebilmesi, greft uygulanan sahaların yapısal şekli itibarıyla hem gözlemci hem de hastalar tarafından kolayca ayırt edilebilmesi sebebiyle mümkün olamamaktadır. Verilerin objektifliğinin ve subjektif skar değerlendirmesinin (VSS, POSAS) sağlanması için, viskoelastik parametrelerin değerlendirilmesinde geçerli bir yöntem olan kutometri kullanılmıştır.

Bu çalışmanın en önemli bulgularından bir tanesi, çalışmaya dahil olan hastaların iyileşme süresinin uzamasına rağmen artan bir skar oluşum riski göstermemiş olmalarıdır. Her iki çalışma alanında da skar oluşumu tespit edilen tek hasta da, 15nci günde tam yara kapanması görülmüştür. Bu örnekleyici gözlem, hipertrofik skar oluşumunun karmaşıklığını göstermektedir. Bu sebepten ki, hipertrofik skar oluşumunda, uzun iyileşme sürecinin dışında etken olan diğer sebeplerin de belirlenmesi gerekmektedir.

Gerçekleştirilen subjektif skar değerlendirmelerine göre (VSS, POSAS) geçici deri eşdeğerinin daha düşük değerlere (skar oluşumunda eşit veya daha iyi sonuç) sahip olduğu görülmektedir. POSAS'tan elde edilen veriler ışığında vaskülarite dışında tüm değerlerde deri eşdeğerinin non-inferior olduğunu gösterdik. Kırmızılık değerlendirilerek belirlenen vaskülarite'nin geçici deri eşdeğeri uygulanan sahalarda, greft uygulanan sahalara göre daha uzun sürdüğü ve zamanla azaldığı görülmüştür. Üzerinde durulması gereken önemli bir öğe ise yara yüzeyidir (rölyef). Geçici deri eşdeğerinde bu değer greft uygulanan sahalara nazaran daha üstün olduğu görülmüştür. Rölyef, yüzey bozukluklarını tanımlamaktadır. Greftlerin, mesh edilerek genişletildiği göz önünde bulundurulduğunda, greft ile kaplanan alanlarda balık ağı görünümü, deri eşdeğerinin pürüzsüz yüzeyi ile karşılaştırılmış ve sonuçlar da bu yönde deri eşdeğerinin lehinde gerçekleşmiştir.

Kutometri (non-invasive suction cutometry) sonuçlarına bakıldığında tüm viskoelastik parametrelerinin, non-inferiority bakımından neticesiz olduğu görülmüştür. Bu durumun, takip çalışmasının zayıf olduğundan kaynaklandığı düşünülebilir. Çoğu uzun vadeli takip çalışmasında bir miktar çalışmadan ayrılma oranı kabul edilmelidir. Bu çalışmaya katılan bazı hastalar uzak mesafeden, hatta bir kısmı başka ülkelerden tedavi için geldiklerinden 1 yıllık sonuçların takibi için kliniğimizde başvuramamışlardır (detaylar Şekil 1'de belirtilmiştir).



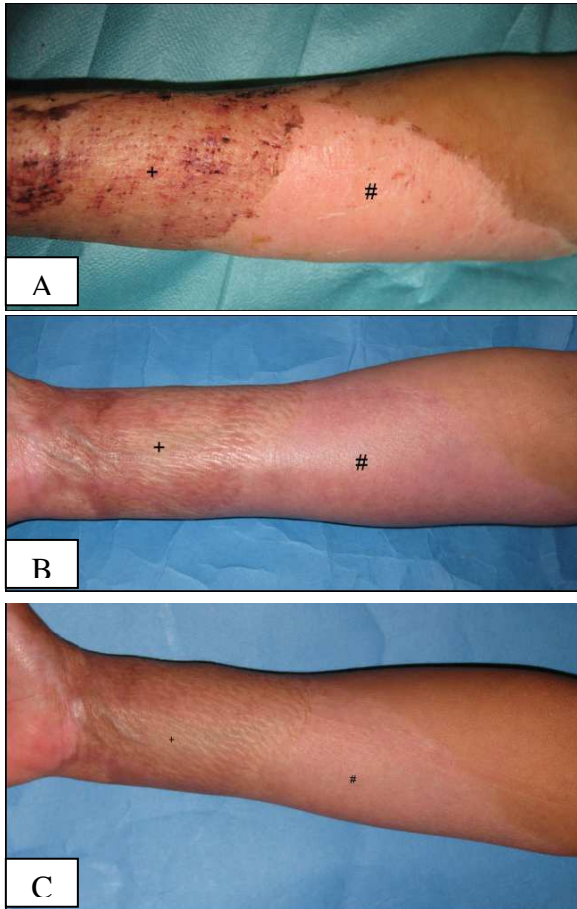
Şekil 2: (A) Hasta skar değerlendirme için post-op 360ncü günde gözlemlenen farklılıklar (Geçici deri eşdeğeri kaplanan alanların skorları - STSG) (n=11). Hata çubukları çift taraflı 95% güven aralığı (CI) göstermektedir. "rölyef", "yükseklik", "renk", "kaşıntı" ve "acı" skorları Δ 'nın solunda ve "sıfır" içermektedir, bu sebeple geçici deri eşdeğeri kaplanan alanlar non-inferior olmakla birlikte üstün değildir. "esneklik" skoru tamamen sıfır noktasının solunda kalmaktadır, dolayısıyla üstün olduğunu göstermektedir. (B) Gözlemci skar değerlendirme için post-op 360ncü günde gözlemlenen farklılıklar (Geçici deri eşdeğeri kaplanan alanların skorları - STSG) (n=11). Hata çubukları çift taraflı 95% güven aralığı (CI) göstermektedir. "rölyef" ve "esneklik" skorları sıfır noktasının solunda yer almaktadır, bu durum üstün olduğunu göstermektedir. "esneklik" skoru tamamen sıfır noktasının solunda kalmaktadır, dolayısıyla üstün olduğunu göstermektedir. "yükseklik" ve "pigmentasyon", skorları Δ 'nın solunda ve "sıfır" içermektedir, bu sebeple geçici deri eşdeğeri kaplanan alanlar non-inferior olmakla birlikte üstün değildir. "vaskülarite" öğesinin CI değeri non-inferiority sınırı içermekte (Δ), bu da farkın önemsiz ve sonucun tamamlanamaz olduğunu göstermektedir. Eğer CI $\Delta=1$ sınırını içerir ve tamamen sıfır'ın sağ tarafında yer alıyorsa, fark istatistiksel olarak önemlidir ancak sonuç Δ büyüklüğü veya daha kötünün üstünlüğü bakımından sonuç "tamamlanamaz" niteliktedir. Ancak, bu CI değeri tamamlanamaz nitelikte olmakla beraber aynı zamanda, gerçek tedavi farkının Δ 'dan az olması sebebiyle akla yatkındır. Ancak yeni tedavi standart tedaviden önemli ölçüde kötüdür. STSG. Split kalınlıkta deri grefti.

Geniş alana yayılmış yanıklarla gelen hastalarda greft sahaları sınırlı olması sebebiyle, ideal bir deri eşdeğeri için araştırmalar sürdürülmektedir. Derin dermal yanıkların kaplanması için birtakım seçenekler mevcuttur: biyolojik örtüler^{29,23}; gliserolize veya krio-prezerve allogreftler³⁴; ve deri eşdeğerleri^{2,3}. Gelecekte, Avrupa genelinde doku bankası açma ve işletme gereklilikleri sıkılaştırılacak ve münhasır olarak birkaç merkez tarafından yürütülecektir. Sonuç olarak, yapay deri eşdeğerlerinin kullanımı daha ümit vaat edici ve legal olarak daha az problemlili bir yaklaşım olacaktır.

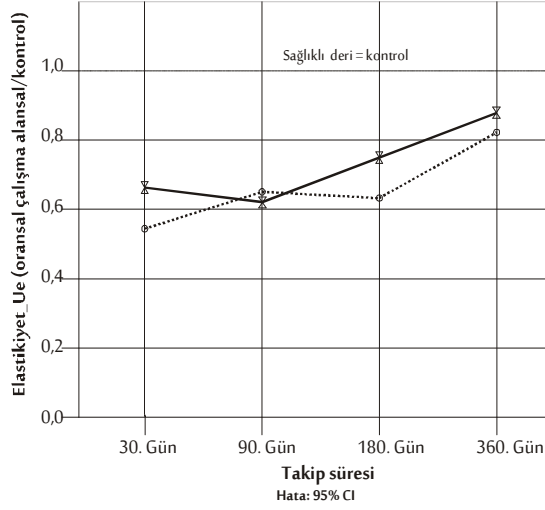
Acının azaltılması ve sargı değişimlerinin seyrekleşmesi gibi avantajlar, polilaktid esaslı geçici deri eşdeğerinin kısmi kalınlıktaki yanıklarda kullanımına ilişkin olarak rapor edilmiştir. Derin dermal yanıklarda ise temel dezavantaj, epitelizasyonun daha geç tamamlanması olarak ifade edilebilir. Ürün maliyetleri de bu uygulamaları kısıtlayabilmektedir. Ancak, doku bankasının finansal ve yönetsel külfetleri eklendikten sonra yapılacak bir karşılaştırmada, sargı değişimlerinin azalması, acı ve ağrı kontrolü ve her an erişilebilirliği göz önünde bulundurulduğunda, deri eşdeğerlerinin metrekare başına daha maliyet-etkin bir yaklaşım sağladığı düşünülebilir. Bu aşamada, mevcut çalışmalara ek olarak maliyet-etkinlik analizi konusunda yapılacak bir çalışma uygun olacaktır.

Test edilen materyalin tam etki mekanizması halen netleşmemiştir. Gözenekli yapısının yara eksudasını drene etmesi ve normal deriye benzer su buharı geçirgenliği sağlamanın epitelizasyonu hızlandırdığı düşünülmektedir. Ürün etkinliği için gereken bir ön koşul, yara yüzeyinde, derin dermal yanıklarda olduğu gibi, bir miktar sağlıklı dermis dokusunun mevcudiyetidir. Bu sebeptir ki, gerçekleştirilen eksizyonun oranı önemli rol oynamaktadır; fazla agresif gerçekleştirilmiş bir eksizyon yarayı tam kalınlıkta yaraya dönüştürebilir ve bunun da sonuç olarak greft uygulanarak tedavi edilmesi gerekecektir. Avantaj olarak belirtilebilecek bir diğer faktör ise, uygulama protokolümüzde de belirtildiği üzere, geçici deri eşdeğeri ile kaplanan yanık alanlarına sargı değişimleri için daha seyrek müdahale edilmesi sebebiyle yara iyileşmesinin kesintisiz gerçekleşmesidir.

Geçici deri eşdeğerinin bir başka özelliği ise antiseptik etkisidir.^{11,12,15,35} Polilaktid-asit özellikleri sayesinde yara bölgesindeki PH değerini düşürmektedir, ancak bu durum in-vitro olarak gözlenememiştir. Aynı çalışma grubu, geçici deri eşdeğeri için daha uygun bir in-vitro potansiyeli olan, geçici deri eşdeğerinin bakterisit özellikler taşıyan asetik asit solüsyonuyla kombine kullanımını çalışmıştır. Bu bilgi, gelecekte yapılacak klinik çalışmalarda daha sofistike bir yaklaşım sağlayabilir.



Şekil 3. (A) Ön kolun iç kısmında bulunan derin dermal yanığın distal (+) bölümü STSG ile kaplanmış, proksimal (#) kısmında ise geçici deri eşdeğeri uygulanmıştır; post-op 10ncu gün. Her iki alan da tamamen epitelize oldu. (B) Ön kolun iç kısmında bulunan derin dermal yanığın distal (+) bölümü STSG ile kaplanmış, proksimal (#) kısmında ise geçici deri eşdeğeri uygulanmıştır; post-op 180nci günde greft uygulanan alanda hiperpigmentasyon, deri eşdeğeri uygulanan alanda hipopigmentasyon görülmektedir. (C) Ön kolun iç kısmında bulunan derin dermal yanığın distal (+) bölümü STSG ile kaplanmış, proksimal (#) kısmında ise geçici deri eşdeğeri uygulanmıştır; post-op 360nci günde greft uygulanan alanda hiperpigmentasyon, deri eşdeğeri uygulanan alanda hipopigmentasyon görülmektedir.



Şekil 5. Geçici deri eşdeğeri ve greft uygulanan bölgelerdeki 30,90,180 ve 360ncı günlerdeki deri elastikiyeti. Geçici deri eşdeğeri/STSG kaplanan alanlarda, sağlıklı deri ile oransal hesaplamalarda geçici deri eşdeğerinin 30,180 ve 360ncı günlerde daha yüksek ortalama skorlar verdiği görülmektedir.

Emilebilen geçici deri eşdeğeri ile ilgili olarak, etki mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi amacıyla daha de fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Bunun dışında, derin dermal yanıklarda mevcut dokuları daha fazla desteklemesi amacıyla sentetik materyallerle büyüme/iyileştirme faktörlerinin entegrasyonu bilimsel olarak mercek altına alınabilir. Buna ek olarak da, ortak sonuç parametrelerinin doğru seçiminden sonra yanık vakalarının oluşmasındaki nispi düşüşün kusurlarını gösteren, neticede katılımcı tüm deneme merkezlerinde uygulanabilecek olan, geleceğe yönelik çok merkezli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma, polilaktid içerikli geçici deri eşdeğerinin, greft donör alanlarının tam kalınlıktaki deri defektleri için muhafaza edilmesi gerektiği şiddetli ve geniş alana yayılmış yanıklarda (örn: >60% TBSA) kullanımını desteklemektedir.

or to be saved for reduction of additional morbidity in selected patient collectives (e.g. extremes-of-age patients).

ACKNOWLEDGMENTS

Meetings at which parts of the paper were presented:

- 49th Annual Congress of ÖGPÄRC/42nd Annual Congress of DGPRÄC, September 30, 2011, Innsbruck, Austria
- 44th Annual Meeting American Burns Association, April 25, 2012, Seattle, WA, USA
- 30th Annual Meeting of the German Working Group for Burn Therapy January 14, 2012, Naßfeld, Austria

Conflict of Interest: There is no conflict of interest or any financial disclosure reported by the authors. There was no external funding for this investigation.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

HFS: study design, conduct of study, data analysis, manuscript preparation

MK: study design, conduct of study, data analysis, manuscript preparation

DBL: conduct of study, manuscript preparation

MM: data analysis, manuscript preparation

LPK: study design, conduct of study, data analysis, manuscript preparation

REFERENCES

1. Bottcher-Haberzeth S, Biedermann T, Reichmann E. Tissue engineering of skin. *Burns* 2010; 36: 450–60.
2. Kamolz LP, Lumenta DB, Kitzinger HB, Frey M. Tissue engineering for cutaneous wounds: an overview of current standards and possibilities. *Eur Surg* 2008; 40: 19–26.
3. Beier JP, Boos AM, Kamolz L, Vogt PM, Koller R, Horch RE. [Skin tissue engineering—from split skin to engineered skin grafts?]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2010; 42: 342–53.
4. Sheridan R. Closure of the excised burn wound: autografts, semipermanent skin substitutes, and permanent skin substitutes. *Clin Plast Surg* 2009; 36: 643–51.
5. Kreis RW, Mackie DP, Hermans RR, Vloemans AR. Expansion techniques for skin grafts: comparison between mesh and Meek island (sandwich-) grafts. *Burns* 1994; 20 (Suppl. 1): S39–42.
6. Lumenta DB, Kamolz LP, Frey M. Adult burn patients with more than 60% TBSA involved-Meek and other techniques to overcome restricted skin harvest availability—the Viennese Concept. *J Burn Care Res* 2009; 30: 231–42.
7. Vert M. Degradable polymers in medicine: updating strategies and terminology. *Int J Artif Organs* 2011; 34: 76–83.
8. Gosain AK, Song L, Corrao MA, Pintar FA. Biomechanical evaluation of titanium, biodegradable plate and screw, and cyanoacrylate glue fixation systems in craniofacial surgery. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 582–91.
9. Enislidis G, Pichorner S, Kainberger F, Ewers R. Lactosorb panel and screws for repair of large orbital floor defects. *J Craniomaxillofac Surg* 1997; 25: 316–21.
10. Uhlig C, Rapp M, Hartmann B, Hierlemann H, Planck H, Dittel KK. Suprathel—an innovative, resorbable skin substitute for the treatment of burn victims. *Burns* 2007; 33: 221–9.
11. Uhlig C, Rapp M, Dittel KK. [New strategies for the treatment of thermally injured hands with regard to the epithelial substitute Suprathel]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2007; 39: 314–9.
12. Schwarze H, Küntscher M, Uhlig C, Hierlemann H, Prantl L, Ottomann C, Hartmann B. Suprathel, a new skin substitute, in the management of partial-thickness burn wounds: results of a clinical study. *Ann Plast Surg* 2008; 60: 181–8.
13. Schwarze H, Küntscher M, Uhlig C, Hierlemann H, Prantl L, Noack N, Hartmann B. Suprathel, a new skin substitute, in the management of donor sites of split-thickness skin grafts: results of a clinical study. *Burns* 2007; 33:850–4.
14. Rahmanian-Schwarz A, Beiderwieden A, Willkomm LM, Amr A, Schaller HE, Lotter O. A clinical evaluation of Biobrane(®) and Suprathel(®) in acute burns and reconstructive surgery. *Burns* 2011; 37: 1348–8.
15. Merz KM, Sievers R, Reichert B. *Suprathel® for coverage of superficial dermal burns of the face*. 2011. doi: 10.3205/vmed000008. Available at <http://www.egms.de/static/de/journals/vmed/2011-4/vmed000008.shtml> (accessed April 2, 2013).
16. Kaartinen IS, Kuokkanen HO. Suprathel(®) causes less bleeding and scarring than Mepilex(®) Transfer in the treatment of donor sites of split-thickness skin grafts. *J Plast Surg Hand Surg* 2011; 45: 200–3.
17. Markl P, Prantl L, Schreml S, Babilas P, Landthaler M, Schwarze H. Management of split-thickness donor sites with synthetic wound dressings: results of a comparative clinical study. *Ann Plast Surg* 2010; 65: 490–6.
18. Highton L, Wallace C, Shah M. Use of Suprathel(®) for partial thickness burns in children. *Burns* 2013; 39: 136–41.
19. Keck M, Selig HF, Lumenta DB, Kamolz LP, Mittlbock M, Frey M. The use of suprathel® in deep dermal burns: first results of a prospective study. *Burns* 2012; 38: 388–95.
20. Deitch EA, Wheelahan TM, Rose MP, Clothier J, Cotter J. Hypertrophic burn scars: analysis of variables. *J Trauma* 1983; 23: 895–8.
21. Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. *Ann Emerg Med* 1982; 11: 260–2.
22. Baryza MJ, Baryza GA. The Vancouver Scar Scale: an administration tool and its interrater reliability. *J Burn Care Rehabil* 1995; 16: 535–8.
23. Draaijers LJ, Tempelman FR, Botman YA, Tuinebreijer WE, Middelkoop E, Kreis RW, et al. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 1960–5; discussion 6–7.
24. Draaijers LJ, Botman YA, Tempelman FR, Kreis RW, Middelkoop E, van Zuijlen PP. Skin elasticity meter or subjective evaluation in scars: a reliability assessment. *Burns* 2004; 30: 109–14.
25. Rennekampff HO, Rabbels J, Reinhard V, Becker ST, Schaller HE. Comparing the Vancouver Scar Scale with the cutometer in the assessment of donor site wounds treated with various dressings in a randomized trial. *J Burn Care Res* 2006; 27: 345–51.
26. Kim YJ, Kim MY, Lee PK, Kim HO, Park YM. Evaluation of natural change of skin function in split-thickness skin grafts by noninvasive bioengineering methods. *Dermatol Surg* 2006; 32: 1358–63.
27. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006; 295: 1152–60.
28. Brusselsaers N, Pirayesh A, Hoeksema H, Verbelen J, Blot S, Monstrey S. Burn scar assessment: a systematic review of objec-

- tive scar assessment tools. *Burns* 2010; 36: 1157–64.
29. Haslik W, Kamolz LP, Lumenta DB, Hladik M, Beck H, Frey M. The treatment of deep dermal hand burns: how do we achieve better results? Should we use allogeneic keratinocytes or skin grafts? *Burns* 2010; 36: 329–34.
 30. Atiyeh BS, Gunn SW, Hayek SN. State of the art in burn treatment. *World J Surg* 2005; 29: 131–48.
 31. Koller R, Bierochs B, Meissl G, Rab M, Frey M. The use of allogeneic cultivated keratinocytes for the early coverage of deep dermal burns—indications, results and problems. *Cell Tissue Bank* 2002; 3: 11–4.
 32. Alvarez-Diaz C, Cuenca-Pardo J, Sosa-Serrano A, Juarez-Aguilar E, Marsch-Moreno M, Kuri-Harcuch W. Controlled clinical study of deep partial-thickness burns treated with frozen cultured human allogeneic epidermal sheets. *J Burn Care Rehabil* 2000; 21: 291–9.
 33. Yanaga H, Udoh Y, Yamauchi T, Yamamoto M, Kiyokawa K, Inoue Y, et al. Cryopreserved cultured epidermal allografts achieved early closure of wounds and reduced scar formation in deep partial-thickness burn wounds (DDB) and split-thickness skin donor sites of pediatric patients. *Burns* 2001; 27: 689–98.
 34. Leon-Villalpos J, Eldardiri M, Dziewulski P. The use of human deceased donor skin allograft in burn care. *Cell Tissue Bank* 2010; 11: 99–104.
 35. Ryssel H, Gazyakan E, Germann G, Hellmich S, Riedel K, Reichenberger MA, Radu CA. Antiseptic therapy with a polylactic acid-acetic acid matrix in burns. *Wound Repair Regen* 2010; 18: 439–44.
 36. Ryssel H, Germann G, Riedel K, Reichenberger M, Hellmich S, Kloeters O. Suprathel-acetic acid matrix versus acticoat and aquacel as an antiseptic dressing: an in vitro study. *Ann Plast Surg* 2010; 65: 391–5.
 37. Ryssel H, Kloeters O, Germann G, Schafer T, Wiedemann G, Oehlbauer M. The antimicrobial effect of acetic acid—an alternative to common local antiseptics? *Burns* 2009; 35: 695–700.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at the publisher's web-site:

Figure S1. Deep dermal burn of the dorsal aspect of the right distal forearm (A) and of the dorsal aspect of the right proximal forearm (D) preoperatively, after tangential excision (B, E) and after wound coverage by meshed split-thickness skin graft (C) of study area A and by temporary skin substitute (F) of study area B.

Figure S2. Deep dermal burn of the dorsal aspect of the right forearm covered by STSG in the distal area (+) and by temporary skin substitute in the proximal area (#) postoperative day 180 showed mixed hyper-/hypopigmentation in both study areas without any hypertrophic scarring. The proximal area (#) showed a tendency of increased vascularization.

Figure S3. Deep dermal burn of the dorsal aspect of the right forearm covered by STSG in the distal area (+) and by temporary skin substitute in the proximal area (#) postoperative day 360 showed mixed hyper-/hypopigmentation in both study areas without any hypertrophic scarring. The typical fishnet-like appearance in the distal area (+) is apparent.