



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학박사 학위논문

산소 혹은 산소 및 생리식염수 주입을
병용한 주기적 음압 창상치료의 효과

The efficacy of
alternating infusion of oxygen
with or without normal saline on
cyclic negative pressure wound therapy

울 산 대 학 교 대 학 원

의 학 과

김 훈

산소 혹은 산소 및 생리식염수 주입을
병용한 주기적 음압 창상치료의 효과

지도교수 홍준표

이 논문을 의학박사 학위 논문으로 제출함

2019년 12월

울산대학교대학원

의학과

김훈

김훈의 의학박사 학위 논문을 인준함

심사위원 최종우 인

심사위원 홍준표 인

심사위원 고경석 인

심사위원 엄진섭 인

심사위원 정윤규 인

울 산 대 학 교 대 학 원

2019년 12월

국문요약

산소 혹은 산소 및 생리식염수 주입을 병용한 주기적 음압 창상치료의 효과

음압 창상치료 (Negative pressure wound therapy 이하 NPWT)는 1980년대 후반 그 개념이 도입된 후, 1995년 FDA 승인(KCI VAC®)을 거쳐 상용화가 되었다. 이후 전통적인 드레싱으로 단기간에 치료하기 어려운 외상, 개방성 창상, 압박성 궤양, 당뇨발, 정맥성 궤양 등의 급 만성 개방성 창상치료에 널리 사용되고 있다. 그러나 NPWT를 적용하면 상처 및 상처 주변 치유 (wound & peri-wound healing)에 도움을 주는 듯 보이지만, 음압이 적용되는 상처 부위가 압력을 받아 혈관 직경이 줄어들며 혈류의 속도가 증가할 뿐, 실제로는 관류량 (perfusion) 저하를 유발하여 오히려 상처 및 상처주변의 허혈 상태를 악화시킬 수 있다는 논란이 제기되어 왔다. 이에 상처 및 상처 주변으로의 관류량 감소를 최소화하기 위한 방법으로 음압을 일정한 간격으로 가해주고 풀어주는 간헐적 음압 창상치료 (intermittent NPWT), 음압의 강도를 설정된 범위 내에서 주기적으로

변화시키는 주기적 음압 창상치료 (cyclic NPWT), 음압의 변화에 따라 세척액 주입을 주기적으로 병행하는 세척 병행 음압 창상 치료 (NPWT with instillation 이하 NPWTi) 등이 널리 사용되고 있다. 그러나 상기의 NPWT 모드 (intermittent, cyclic, NPWTi) 모두 상처 및 상처 주변의 관류량 변화에 관한 명백한 실험실적 증거는 없는 상태이다. 본 연구에서는 기존의 cyclic NPWT 요법에 상처 치유 과정 중 세포 기능의 향상과 신생혈관 생성을 통해 육아 조직을 형성하고 상피화를 돕는 것으로 알려진 산소를 단독 혹은 생리 식염수와 병용 투입하여 상처 및 상처 주변의 관류량의 변화 및 상처 치유에의 영향을 검증하고자 하였다. 20-25 kg 의 8 주령 Yorkshire 돼지 4 마리의 등에 5cm 간격으로 5 x 5 cm 면적의 전층 피부결손을 좌 우로 총 6 부위 생성시킨 후, cyclic NPWT 를 대조군으로, cyclic NPWT 에 산소를 주입하는 그룹, cyclic NPWT 에 산소와 생리 식염수를 교대로 주입하는 그룹을 고안하여 각각 2 부위의 상처에 적용하였다. 주 2 회씩 드레싱 후 수술 2 주 경과 시 inSight® (eKare Inc. USA)로 수술 부위의 3차원적 상처 측정 및 상처와 상처 주변의 관류량 (Perfusion amount)을 PeriScan

PIM 3 System 을 이용하여 상처를 포함, 상처치유에 중요한 역할을 하는 상처주변 (peri-wound) 영역까지 총 6 x 6 cm 까지 측정하였다. 실험군에서 대조군에 비해 2 주 후 상처의 면적과 부피가 통계적으로 유의하게 감소한 결과를 보였으나, 상처와 상처 주변의 관류량은 세 그룹간 유의한 차이를 보이지 않았다. H&E, Masson' s trichrome 염색 및 ki67, CD31 면역 형광염색을 통한 조직학적 소견에서 대조군이 불안정한 염증성 육아조직 및 표피의 혈청층 (plasma crust) 내 콜라겐 부재, 성장 세포 및 내피세포 비율 저하를 보인 반면, 두 실험군에서는 공히 콜라겐이 표피층까지 균일하게 자라 들어갔으며, 상처 치유 세포의 증식 및 내피 세포 생성이 동반된 안정적인 상피화를 확인할 수 있었다.

결론적으로 산소 혹은 산소 및 생리식염수를 교대 주입하는 cyclic NPWT 치료는, 상처로의 관류량 증감과 무관하게 상처의 면적과 부피를 감소시키고 조직학적으로 안정적인 상처 치유를 유도함을 확인하였다.

중심단어 : 음압 창상치료, 싸이클릭 모드, 산소, 생리식염수, 상처치유, 관류량

목차

국문요약	i
표 목차	v
그림목차	vi
서론	1
연구 재료 및 방법	4
연구결과	27
고찰	44
결론	55
참고문헌	56
영문요약	84

표 목차

표 1. 실험군의 구성	9
표 2. 실험 기간 및 드레싱 교체 주기와 평가 요소	21
표 3. Group 별 최종 상처의 깊이, 면적, 부피	32
표 4. Group 별 최종 상처의 관류량의 평균값과 표준편차	38

그림 목차

그림 1. 수술 전 전신 마취 후의 엎드린 자세	6
그림 2. 실험 돼지별 창상의 무작위 배치	7
그림 3. 창상의 작성	8
그림 4. NPWT cyclic mode 의 작동 방식 및 작동 시간	13
그림 5. 3M™ Ioban™ 2 Antimicrobial Incise Drape (3M, USA)을 사용한 음압 창상 치료의 1차 필름 드레싱	15
그림 6. Group 별 주입구 생성	17
그림 7. Group별 사전 프로그램된 NPWT모드의 연결	18
그림 8. Cyclin NPWT 치료 시 산소 및 생리식염수 교대주입 개념도	19
그림 9. Cyclic NPWT 치료 시 산소 및 생리 식염수 주입 주기	20
그림 10. A:1 번 돼지 수술 직후, B:1 번 돼지 실험 종료시 육안소견	27

그림 11. A:2 번 돼지 수술 직후, B:2 번 돼지 실험 종료시 육안소견	28
그림 12. A:3 번 돼지 수술 직후, B: 3 번 돼지 실험 종료시 육안소견	28
그림 13. A:4 번 돼지 수술 직후, B: 4 번 돼지 실험 종료시 육안소견	29
그림 14. 실험 종료시 Group I (C) 상처의 길이, 폭, 깊이, 면적, 부피 (A – Fig 1, B – Fig 2, C – Fig 3, D – Fig 4)	30
그림 15. 실험 종료시 Group II (Sal O2) 상처의 길이, 폭, 깊이, 면적, 부피 (A – Fig 1, B – Fig 2, C – Fig 3, D – Fig 4)	30
그림 16. 실험 종료시 Group II (Sal O2) 상처의 길이, 폭, 깊이, 면적, 부피 (A – Fig 1, B – Fig 2, C – Fig 3, D – Fig 4)	31
그림 17. Group 별 최종 상처의 면적	33
그림 18. Group 별 최종 상처의 부피	34
그림 19. PeriScan PIM 3 system (Perimed AB, Stockholm, Sweden)으로 측정 한	

1~4번 돼지 Group I (C) 상처의 관류량	35
그림 20. PeriScan PIM 3 system (Perimed AB, Stockholm, Sweden)으로 측정 한	
1~4번 돼지 Group II (O2) 상처의 관류량	36
그림 21. PeriScan PIM 3 system (Perimed AB, Stockholm, Sweden)으로 측정 한	
1~4번 돼지 Group III (Sal O2) 상처의 관류량	37
그림 22. H&E staining of Group I (C), Group II (O2), Group III (Sal O2)	39
그림 23. MT staining of Group I (C), Group II (O2), Group III (Sal O2)	40
그림 24. CD31 staining of Group I (C), Group II (O2), Group III (Sal O2)	42
그림 25. Ki 67 staining of Group I (C), Group II (O2), Group III (Sal O2)	43

서론

음압 창상치료 (Negative pressure wound therapy 이하 NPWT)는 500 μm 내외의 미세한 세공 (pore)을 지닌 폴리우레탄 폼 (Polyurethane foam 이하 PUF)을 상처부위에 적용한 후 음압을 가하여 상처표면에 물리적 자극을 유발하고, 가해진 음압을 통해 부종 및 분비물을 제거하여 신생혈관 형성을 촉진함으로써 궁극적으로 육아조직 형성을 통해 상처 치료를 유도한다.¹⁻⁴

NPWT는 1980년대 후반 Louis Argenta와 Michael Morykwas에 의해 그 개념이 도입된 후, 1995년 FDA 승인(KCI VAC®)을 거쳐 상용화가 되었으며¹⁻⁴ 이후 다양한 급 만성 상처의 치료목적 혹은 상처의 치료 토대 마련(Wound bed preparation)를 위해 광범위하게 사용되어 왔다.⁵⁻⁹⁹ 그러나 높은 수준의 NPWT 사용의 근거 (High level evidence)는 부족하였는데, 이는 부분적으로 절단된 당뇨발 상처에서 NPWT를 사용하면 재질단율을 줄일 수 있다는 Armstrong 등의

다기관 무작위 대조 연구 (Randomized controlled trial, 이하 RCT)³⁰ 전후로 많은 RCT 가 수행되며^{32-33, 36-38, 40, 42, 62, 69} 그 사용의 과학적 근거가 마련되며 극복되고 있다.

최근에는 전통적인 드레싱으로 단기간에 치료하기 어려운 다양한 외상, 창상 열개, 압박성 궤양, 당뇨발, 정맥성 궤양 등의 급/만성 개방성 창상치료 뿐만 아니라 수술 후 봉합상처에 이르기까지 널리 사용되고 있다.^{14-69, 71-99} 그러나 NPWT 를 적용하면 실제로는 음압이 적용되는 상처 부위가 압력을 받아 혈관 직경이 줄어들며 혈류의 속도가 증가할 뿐, 실제로는 관류량 저하를 유발하여 오히려 상처 및 상처주변의 허혈 상태를 악화시킬 수 있다는 비판도 제기되어 왔다.⁴³⁻⁴⁸ 이에 상처 및 상처 주변으로의 관류량 감소를 최소화하기 위한 방법으로 음압을 간헐적으로 가해주고 풀어주는 방식의 간헐적 음압 창상치료 (intermittent mode NPWT 이하 intermittent NPWT), 혈류량 감소를 예방하고 압력 변화시의 통증을 경감하기 위한 방법으로 음압의 강도를 설정된 범위

내에서 주기적으로 변화시키는 주기적 음압 창상치료 (cyclic mode NPWT 이하 cyclic NPWT), 세척액 주입을 주기적으로 병행하여 폴리우레탄 폼 (Polyurethane foam 이하 PUF)에 잔존하는 생균수 (Bioburden)를 줄여 발생할 수 있는 세균 감염을 예방하고 창상을 보다 신속하게 치유하는 것으로 알려진 세척 병행 음압 창상 치료(NPWT with instillation 이하 NPWTi) 등이 널리 사용되고 있다.⁴⁹⁻⁶²

그러나 상기의 NPWT 모드 (intermittent, cyclic, NPWTi) 역시 상처 및 상처 주변의 관류량 변화와 상처 치유 향상 여부와 관련된 실험실적 증거는 없는 상태이다.

이에 본 연구에서는 음압의 주기적 변화 범위를 창상 치유에 가장 효과적인 영역대로 설정한 기존의 cyclic NPWT 치료를 기반으로, 음압의 변화시 압력차가 발생하는 기간에 상처 치유 과정 중 세포 기능의 향상과 신생혈관 생성을 통해 육아 조직 형성을 촉진하고 상피화를 돕는 것으로 알려진 산소를 단독 혹은

생리 식염수와 병용 투입하면 상처 치유를 촉진시킬 것이라는 가설을 세우고 이를 전층 피부 결손 동물 모델 실험을 통해 검증하고자 하였다.

연구 재료 및 방법

가) 연구 재료

본 연구의 실험 동물로 20-25 kg의 8 주령 Yorkshire 돼지 4 마리를 사용하였다.

실내 온도는 약 22~23 °C를 유지하고 서울아산병원 연구소 동물 사육실의

관리하에 멸균 사료를 제공하였다. 모든 실험은 아산생명과학연구원

동물실험윤리위원회 (IACUC)의 허가 하에 진행하였고, 규정에 따라 실험 동물을

관리하였다.

나) 수술 방법

본 연구에서는 돼지를 1 주일 동안 순화한 후 실험을 진행하였다. 수술이나 처치 전에는 최소 12 시간 금식하였다. 수술이나 처치 전 Atropine 0.1mg/kg IM, Zoletil® 50(Tiletamine/zolazepam, Virbac, France) 0.1ml/kg IM 과 Rompun®(xylazine, Bayer Korea, Korea) 2.2mg/kg IM 으로 진정시킨 후 수술실로 옮겨 수술대 위에서 바로 누운 자세로 기관 삽관을 시행하였다. 마취 기계는 Dräger-Fabius ventilator (Dräger Medical AG & Co. KG, Lübeck, Germany)를 사용하였고 용적 조절 모드(volume-controlled mode)와 enflurane 2~5% vol.로 기계 환기를 실시하였다. 동물의 상태는 심전도와 맥박 산소 측정기를 사용하여 지속적으로 관찰하였다. 수술 처치를 위해 동물을 엎드린 자세 (Prone position)으로 돌리며 지혈을 위해 필요한 전기 소작기 보비의 사용을 위한 플레이트를 젤리를 발라 복부에 깔아 접촉되게 하였다. (그림 1)



그림 1. 수술 전 전신 마취 후의 옆드린 자세.

Glucuronic acid chlorhexidine (Microshield; Johnson & Johnson, USA)액으로 등을 세척한 후, 드레싱 재료들의 부착을 용이하게 하기 위해 등과 둔부의 털을 면도기를 이용하여 모두 깎은 다음 생리식염수로 세척하고 betadine 으로 소독한다. 마취 후 창상은 각 개체의 등 척추를 기준으로 6개 구획으로 나누어 각 구획에 5.0 x 5.0 cm²의 크기로, 각각의 구획간 5cm 간격으로 도안하였다. (그림 2) 창상유도는 도안을 따라 절개를 가하여 근막층 위의 조직을 모두 제거하여 전층 피부결손 창상을 작성하였다. (그림 3)

창상의 배치는 각 치료 mode 에 따른 산소 분압 및 생리식염수의 간섭효과를 최소화하고 각 군별 동일조건하에 데이터를 수집하기 위해 무작위 방식(Randomized distribution)으로 실험 돼지별로 달리 배치하였다. (그림 2)

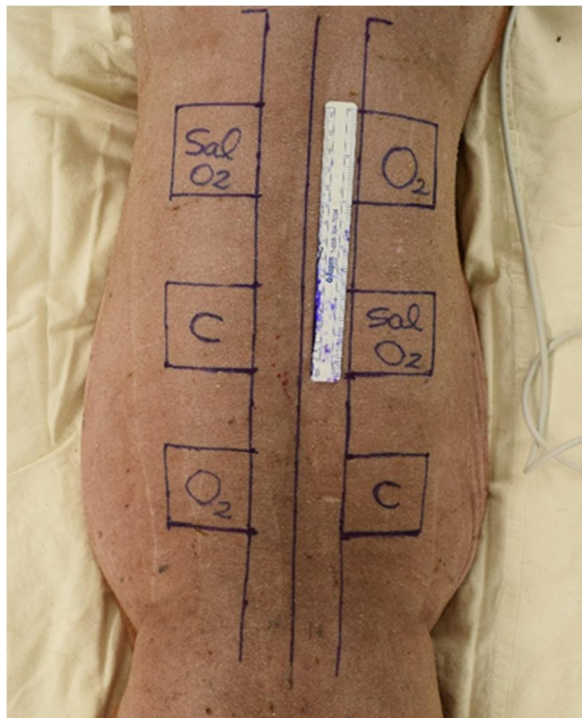


그림 2. 실험 돼지별 창상의 무작위 배치. 수술 후 음압 창상 드레싱 필름의 부착을 용이하게 하고 음압의 누출을 방지하기 위해 제모를 실시하였다. 실험군별로 생성할 창상을 무작위로 배치하였다.

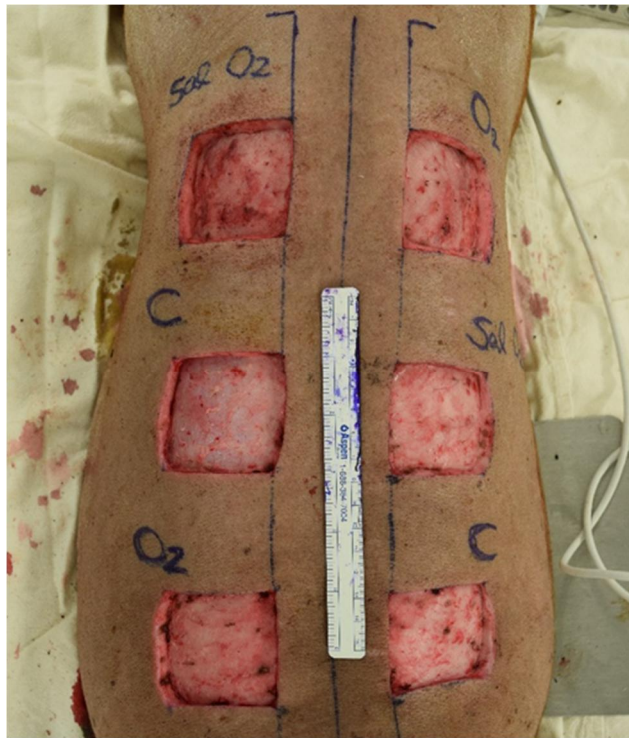


그림 3. 창상의 작성. 창상은 각 개체의 등 척추를 기준으로 6 개 구획으로 나누어 각 구획에 5.0 x 5.0 cm²의 크기로, 각각의 구획간 5cm 간격으로 도안하였다. 창상유도는 도안을 따라 절개를 가하여 근막층 위의 조직을 모두 제거하고 전층 피부결손 창상을 작성하였다. 보비를 사용하여 출혈 부위를 지혈하였다.

다) 실험군의 구성

평가군은 세 군으로 분류하며, 첫번째 군은 고식적인 음압창상치료법 중 본 실험에서 검증하고자 하는 세척액 산소 교대 주입 음압창상치료법과 작동원리가 유사한 cyclic NPWT로서 이를 Control 군 (이하 C)으로 하고, 나머지 두 군은 각각 cyclic NPWT with oxygen infusion 군 (이하 O2), cyclic NPWT with alternate infusion with oxygen and normal saline (이하 Sal O2)군으로 나뉘어진다.

표 1. 실험군의 구성

Group	NPWT mode and infusion
Group I (C)	Cyclic NPWT
Group II (O2)	Cyclic NPWT with Oxygen
Group III (Sal O2)	Cyclic NPWT with Oxygen & Normal saline

라) 군별 상처

평가 군별 6 사이트를 기준으로 실험을 진행한다. 총 4 마리, 24 개의 상처 부위,
각 Group 별 8 사이트를 진행한다.

Group I (C, n=8) : Cyclic mode NPWT

Group II (O₂, n=8) : Cyclic mode NPWT with Oxygen infusion

Group III (Sal O₂, n=8) : Cyclic mode NPWT with alternate infusion of Oxygen &

Normal saline

마) 군별 음압 창상치료 모드 설정

각 군별 치료모드는 치료기간 동안 각각 다음과 같이 작동하도록 프로그램 된
CuraVAC[®] (Daewoong CGBio, Republic of Korea)을 유닛으로 별도 제작하여
사용하였다. 드레싱 처치 후 각 군별 해당되는 흡인기와 연결하여 설정하도록
하였다.

Group I (C) : Cyclic NPWT

Control 군은 Cyclic mode 를 적용하며, mode 설정 음압의 범위는 창상 치유에 가장 적합하다고 보고된 -125mmHg ~ -50mmHg 으로 설정하였다.

Group II (O2) : Cyclic NPWT with Oxygen

창상의 면적과 깊이에 따라 정해진 양의 산소를 주입 및 배출시킨다.⁶⁶
실험동물의 복지를 고려하여 취침시간 10 시간을 제외한 14 시간 동안 총 7 회, 5 분에 걸쳐 산소를 주입 후 배출될 수 있도록 작동시킨다. 정해진 양의 산소가 모두 소모된 후에는 Cyclic mode(-125mmHg ~ -50mmHg)로 전환하게 된다.

Group III (Sal O2) : Cyclic mode NPWT with Oxygen & Normal saline

창상의 면적과 깊이에 따라 정해진 양의 생리식염수와 산소를 각각 5 분간 창상에 교대로 주입하는 시스템으로 실험동물의 복지를 고려하여 취침시간 10 시간을 제외한 14 시간 동안 총 7 회, 5 분에 걸쳐 산소 및 생리 식염수 세척액을 교대로 주입 후 배출될 수 있도록 작동시킨다. 주입 순서는 산소-식염수-산소-식염수-산소-식염수-산소 순서로 산소 총 4 회, 식염수 세척액 총 3 회로 설정하며, 교대 주입하는 산소 및 생리식염수의 정해진 양이 모두 소모된 이후에는 Cyclic mode(-125mmHg ~ -50mmHg)로 전환하게 된다.

바) 군별 음압 창상 치료 및 드레싱

Group I (C)은 상처 치유에 최적화된 음압 범위로 알려진 CuraVAC cyclic mode (-125mmHg ~ -50mmHg) 의 사용방법을 따른다

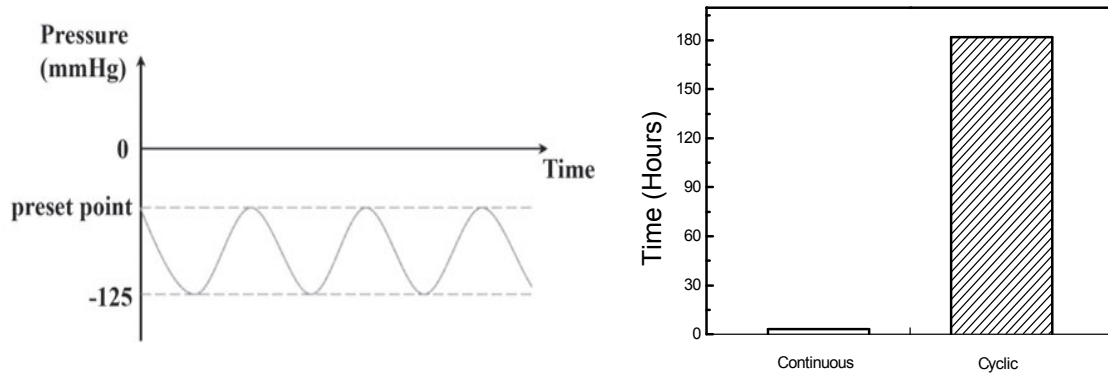


그림 4. NPWT cyclic mode 의 작동 방식 및 작동 시간

Cyclic mode NPWT 는 그림 3 과 같이 설정된 최대, 최소압력 범위내에서 기기가 작동하여 적용된 창상에 반복적인 압력차를 동반한 음압을 제공하게 된다. 이를 통해 음압 치료 효능을 극대화시키는 것으로 알려져 있으며, 특히 육아조직형성 측면에서 Cyclic mode 는 Continuous mode 에 비해 약 20~30% 높은 치료효율을 보인다. 특히 Cyclic mode 의 경우는 음압을 체크해 모터의 on/off 제어를 하기

때문에 삼출물이 많은 상처, 면적이 넓은 상처등 음압창상치료를 사용하는 모든상처에 적용할 수 있어 활용도가 매우 높다.

Group II (O₂)와 Group III (Sal O₂)에 NPWT 적용 시에는 아래의 방법을 따른다.

폴리우레탄 폼 (Polyurethane foam 이하 PUF)의 폭은 상처크기에 맞도록 디자인하였고, 높이는 음압의 누출을 최소화하기 위해 1/2 높이로 재단하였다.

PUF 을 상처면에 고정하고 각 상처의 구획별로 1차 필름 드레싱을 시행하였다.

1차 필름 드레싱은 쓰리엠 아이오반 3M™ Ioban™ 2 Antimicrobial Incise Drape

(3M, USA)을 사용하여 상처간의 간섭에 의한 실험결과의 오차를 최소화하였다.



그림 5. 3M™ Ioban™ 2 Antimicrobial Incise Drape (3M, USA)을 사용한 음압 창상 치료의 1차 필름 드레싱

Group 별로 아이오반 1차 필름 드레싱과 PUF 에 서로 다른 수의 주입구를 생성하였다. 즉, Group I (C)은 음압 주입구 1 개, Group II (O2)는 음압 주입구

1개와 산소 주입구 1개 총 2개의 주입구를, Group III (Sal O2)는 음압 주입구 1개, 산소 주입구 1개와 생리 식염수 주입구 1개 총 3개의 주입구를 생성하였다.

공급튜브 주입구와 흡입헤드 주입구가 일치되도록 부착 후 공급 튜브 부착 부위는 각각의 CuraVAC®용 필름 드레싱으로 음압 유출을 방지하기 위해 2차 접착 밀폐하였다. 모든 필름 접착은 다른 실험군의 필름 드레싱과 겹쳐지지 않도록 유의하였다.



그림 6. Group 별 주입구 생성. Group 별로 1차 필름 드레싱과 PUF 이 부착된 상태에서 각 그룹의 모드에 맞게 서로 다른 수의 주입구를 생성하였다. Group I (C)은 음압 주입구 1 개, Group II (O2)는 음압 주입구 1 개와 산소 주입구 1 개 총 2 개의 주입구를, Group III (Sal O2)는 음압 주입구 1 개, 산소 주입구 1 개와 생리 식염수 주입구 1 개 총 3 개의 주입구를 생성하였다.



그림 7. Group 별 사전 프로그램된 NPWT 모드의 연결. 각 군별로 사육실의 우리 가림막에 고정해 놓은 해당 음압, 산소, 생리 식염수 공급튜브와 CuraVAC® 공급튜브를 연결한 후 기계를 동시에 작동시켰다. 설정대로 기계가 작동하는지와 음압, 산소, 생리 식염수의 환부 혹은 튜브 및 이음새 부위에 누출이 없음을 확인하였다.

각 군별로 음압, 산소, 생리 식염수 공급튜브와 연결하여 프로그램화한 설정대로 기계가 작동되는 지와 음압의 누출이 발생하지 않는지 확인하였다.

Group II (O₂)와 Group III (Sal O₂)의 작동 개념 및 작동 시간은 그림 8, 그림 9 와 같다.

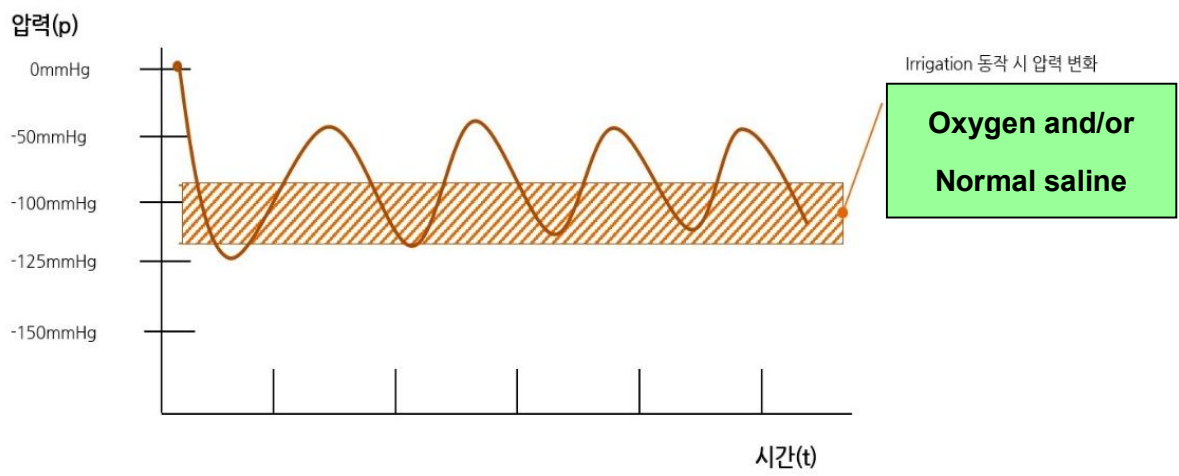


그림 8. Cyclin NPWT 치료 시 산소 및 생리식염수 교대주입 개념도

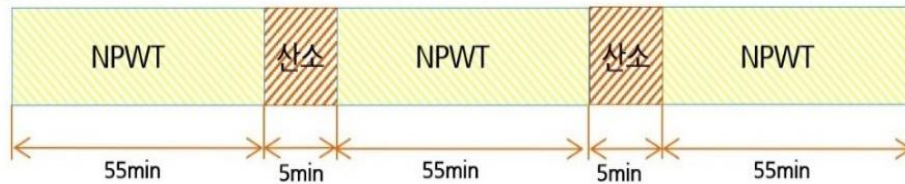
1) 산소 + 수액 작동 시간



(1) am8:00부터 pm:10:00시까지만 산소 + 수액 & 음압 치료. 그 외 시간은 NPWT만 동작하게 설계 됨.

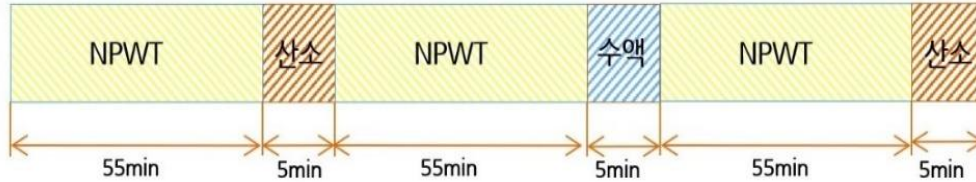
2) 산소 + 수액 주입

(1) 산소 모드



작동시간(14H)동안 반복된다.

(2) 산소 + 수액 모드



작동시간(14H)동안 반복된다.

그림 9. Cyclic NPWT 치료 시 산소 및 생리 식염수 주입 주기. 산소와 생리식염수는 하루에 14 시간 동안 1주기 (1 cycle)만 주입하였다. 1주기 동안 산소는 60 분 간격으로 5 분간 총 7 회 주입하였으며, 생리 식염수도 60 분

간격으로 5 분간 총 7 회 주입하였다. Group III (Sal O2)에서는 산소와 생리 식염수가 상기 간격으로 교대 주입되었다.

마) 평가기간 및 종료시점

최대 14 일을 기준으로 3 일, 4 일 간격으로 드레싱을 진행하되 평가기준에 따라 창상의 완치판단 및 안락사 기준에 해당 시 동물실험을 종료하도록 계획하였다.

표 2. 실험 기간 및 드레싱 교체 주기와 평가 요소

Dressing		D0	D1	D2	D3	D4
Evaluation		(Op)	(Day 3)	(Day 7)	(Day 10)	(Day 14)
Dressing Change		●	●	●	●	●
Wound measure -ment	Gross	●	●	●	●	●
	Length Width	●				●
	Depth	●				●
	Perfusion					●
	Tissue Collect					●

바) 평가방법 및 평가항목

① 육안적 관찰

수술 당일 (D0)과 매 드레싱 시기마다 각 군별로 생성한 상처를 육안으로 관찰하고 디지털 카메라 (D5300, Nikon, Japan)로 촬영하였다.

② 상처의 길이, 폭, 깊이, 면적

상처를 **inSight®** (eKare Inc. USA)로 3D 사진 촬영 후, 본 실험과 연관되지 않은 두 명의 상처 전문가의 판정에 따라 육아조직이 형성되었다고 판단되어지는 윤곽을 그리고, 자동 측정되는 상처의 깊이, 상처의 면적, 상처의 부피를 측정하였다.

③ 상처의 관류량 (Perfusion)

각 group 별로 실험 최종일 (D4)에 PeriScan PIM 3 system (Perimed AB, Stockholm, Sweden)을 사용하여 Wound 의 관류량 (Perfusion)을 측정하였다.

PeriScan PIM 3 system 은 레이저 도플러 영상 (Laser Doppler imaging, LDI)을 이용하여 상처 하방 혈액 세포의 속도와 농도를 측정하여, 평균 혈류량을 관류 단위 (Perfusion unit, PU)로 표시해 준다. 이를 측정함으로써 전층 피부 결손 생성 수술 시행 14 일 후, 실험군과 대조군에서 상처의 관류량이 어떤 양상을 나타내는지 관찰하고자 하였다.

Wound 에서 Detection LASER 까지의 거리에 따라 관류량이 다르게 측정될 수 있으므로, 모든 wound 로부터 $19.2\text{cm} \pm 0.2\text{cm}$ 높이, 상처의 중앙부에서 상처 전체를 포함하여 장축 (Length 방향) 단축 (Width 방향) 60 x 60mm 면적의 상처 및 상처 주변부의 평균 혈류량을 기록하였다.

④ 조직학적 분석

Hematoxylin-eosin (이하 H&E), Masson's trichrome (이하 MT) 염색을 시행하였다. 상처부의 피부조직을 채취하여 조직을 채취하여 10% neutral

formalin 용액으로 고정하고 수세한 다음 탈수과정을 거쳐 파라핀 포매하였다.

파라핀 포매한 검체는 8 μm 의 두께로 절편하여 표준적인 방법으로 H&E 염색하여 광학 현미경으로 조직의 울혈, 중성구 부착 및 침윤, 육아조직 형성, 혈관 신생 등에 대하여 관찰하였다.

동일한 처리과정을 거쳐 MT 염색을 실시하며, 염색된 조직을 형광현미경을 통해 적정배율에서 촬영하여 분석을 진행한다. 이를 통해 콜라겐 생성을 포함한 육아조직 및 신생혈관 생성을 관찰하였다.

⑤ 면역조직화학적 검사 (Immunohistochemical stains)

최종 상처에서 1 x 1 cm 절편을 채취하여 조직의 일부를 면역조직화학적 분석을 위해 실온에서 4% paraformaldehyde phosphate 에 고정하여 절편을 제작하였다. 상피세포의 생성 및 증식 여부와 분열 정도를 확인하기 위해 Ki-

67 단백질을, 혈관 내피세포의 생성 및 증식 여부 및 그 정도를 확인하기 위해 CD 31 단백질을 면역조직화학적 염색 분석하였다.

Ki 67 단백 분석을 위해 mouse anti-rat Ki-67 antibody (Dako, Zug, Switzerland, 1:50)를, CD 31 단백 분석을 위해 goat polyclonal IgG to CD31 (cat No. sc-1506, Santa Cruz Biotechnology Inc, USA)을 사용하였다.

⑥ 통계적 분석

상처의 깊이, 면적, 부피는 **inSight®** (eKare Inc. USA)로 측정하였다. 상처의 관류량은 PeriScan PIM 3 system (Perimed AB, Stockholm, Sweden)으로 측정하였다.

세 그룹간 상처의 깊이, 면적, 부피 및 관류량 비교는 크루스칼-왈리스 검정 (Kruskal-Wallis test)을 시행하였고 통계적으로 유의미한 경우 두 그룹간 비교는 만-휘트니 검정 (Mann-Whitney test)을 시행하였다. P 값이 0.05 보다 작을 때

통계적으로 유의하다고 간주하였다. 모든 자료는 SPSS 17.0 프로그램 (SPSS Inc, IL, USA)을 사용하여 분석하였다

연구결과

① 육안적 관찰

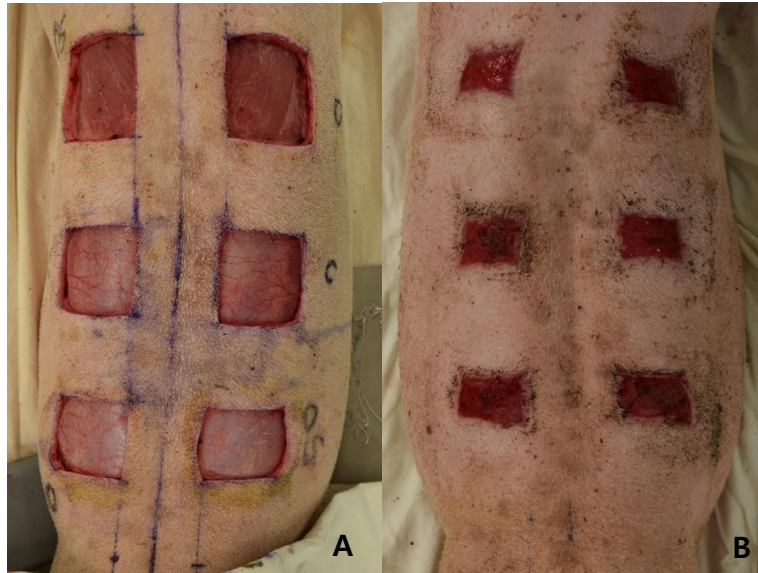


그림 10. A: 1번 돼지 수술 직후, B: 1번 돼지 실험 종료시 육안소견

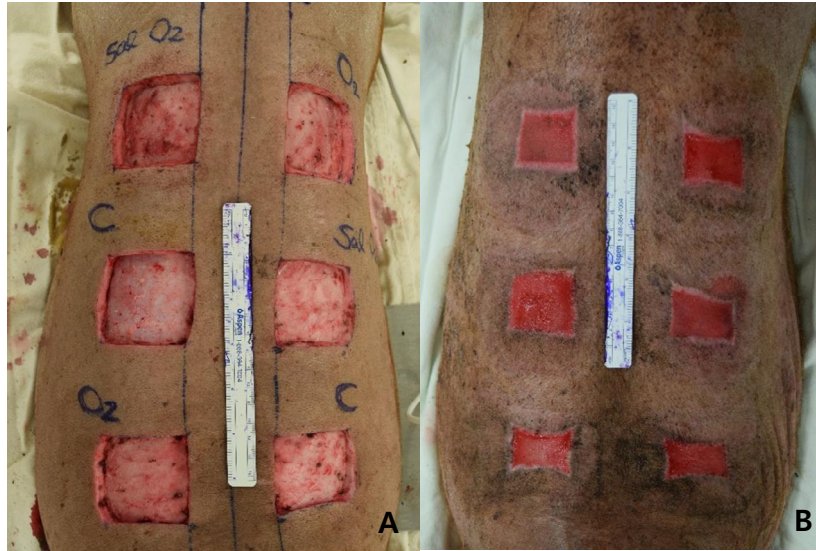


그림 11. A: 2 번 돼지 수술 직후, B: 2 번 돼지 실험 종료시 육안소견

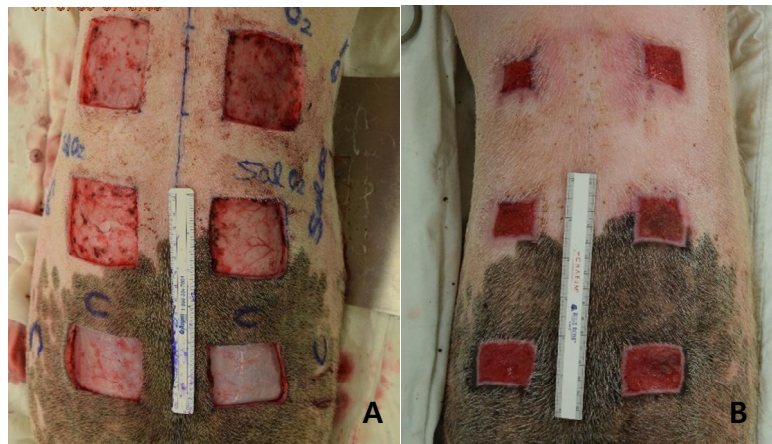


그림 12. A: 3 번 돼지 수술 직후, B: 3 번 돼지 실험 종료시 육안소견

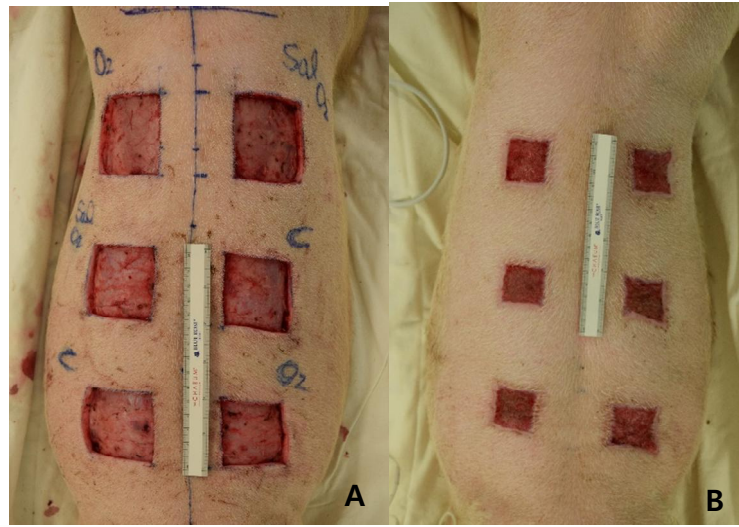


그림 13. A: 4 번 돼지 수술 직후, B: 4 번 돼지 실험 종료시 육안소견

② 상처의 길이, 폭, 깊이, 면적, 부피

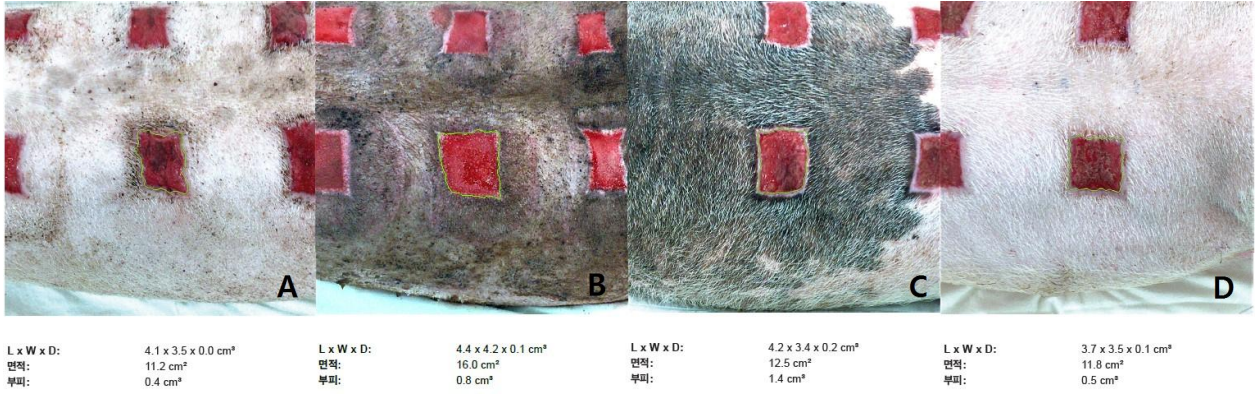


그림 14. 실험 종료시 Group I (C) 상처의 길이, 폭, 깊이, 면적, 부피

(A - Fig 1, B - Fig 2, C - Fig 3, D - Fig 4)

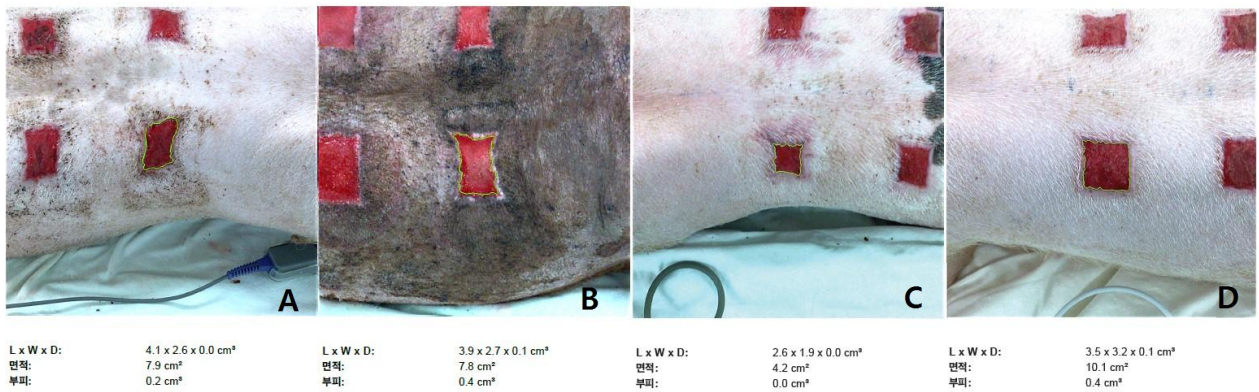


그림 15. 실험 종료시 Group II (O2) 상처의 길이, 폭, 깊이, 면적, 부피

(A - Fig 1, B - Fig 2, C - Fig 3, D - Fig 4)

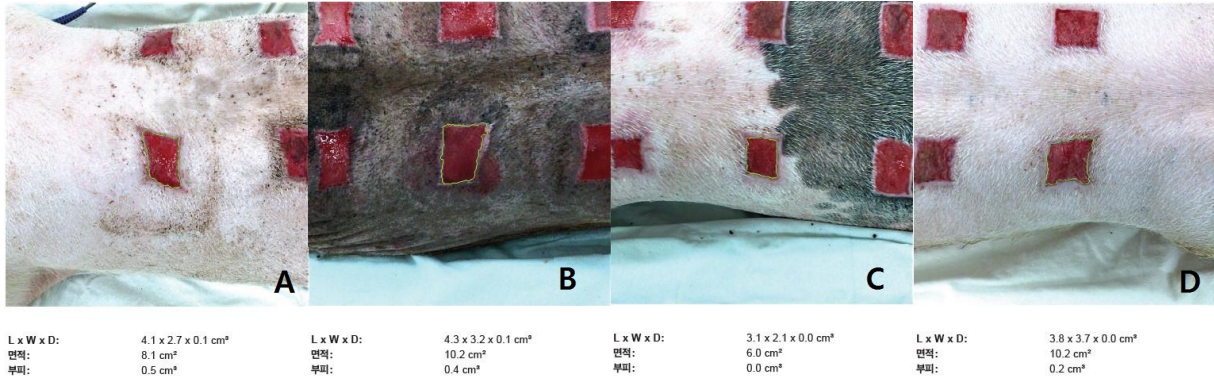


그림 16. 실험 종료시 Group III (Sal O2) 상처의 길이, 폭, 깊이, 면적, 부피

(A - Fig 1, B - Fig 2, C - Fig 3, D - Fig 4)

표 3. Group 별 최종 상처의 면적, 깊이, 부피

Wound Mode	Dimension (cm ²)	Depth (cm)	Volume (cm ³)
Group I (C) avg	11.76	0.11	0.68
Group II (O2) avg	8.81	0.05	0.26
Group III (Sal O2) avg	9.14	0.08	0.38

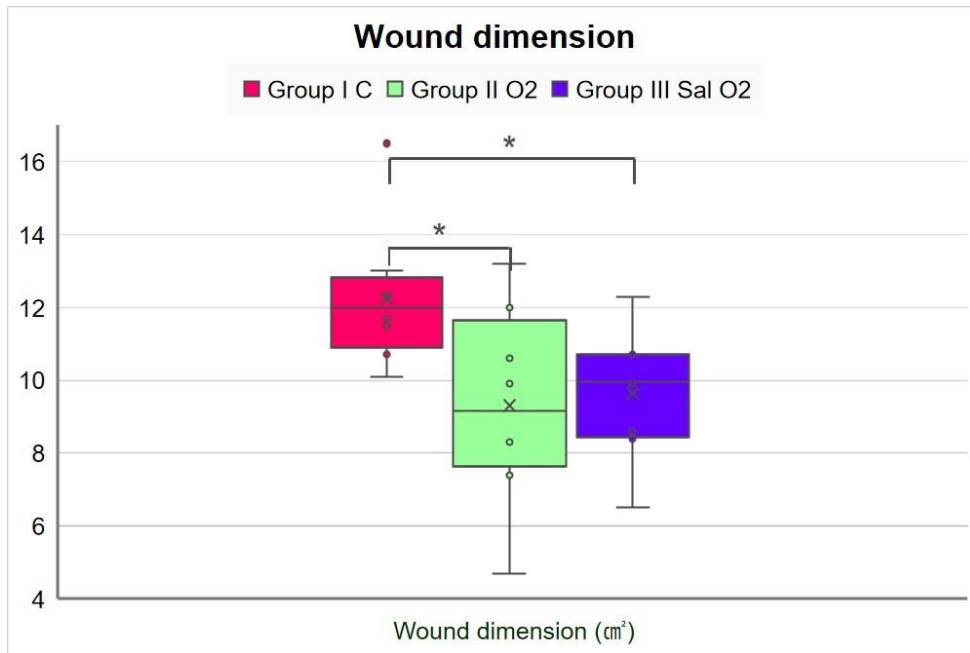


그림 17. Group 별 최종 상처의 면적.

세 그룹 간의 wound dimension 은 통계적으로 유의한 차이를 보였다. (p value = 0.026)

Group I (C)과 Group II (O2), Group I (C)과 Group III (Sal O2)는 통계적으로 유의한 차이를 보였다. (각각 p value = 0.038, 0.01) Group II (O2)와 Group III (Sal O2)간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. (p value = 0.645)

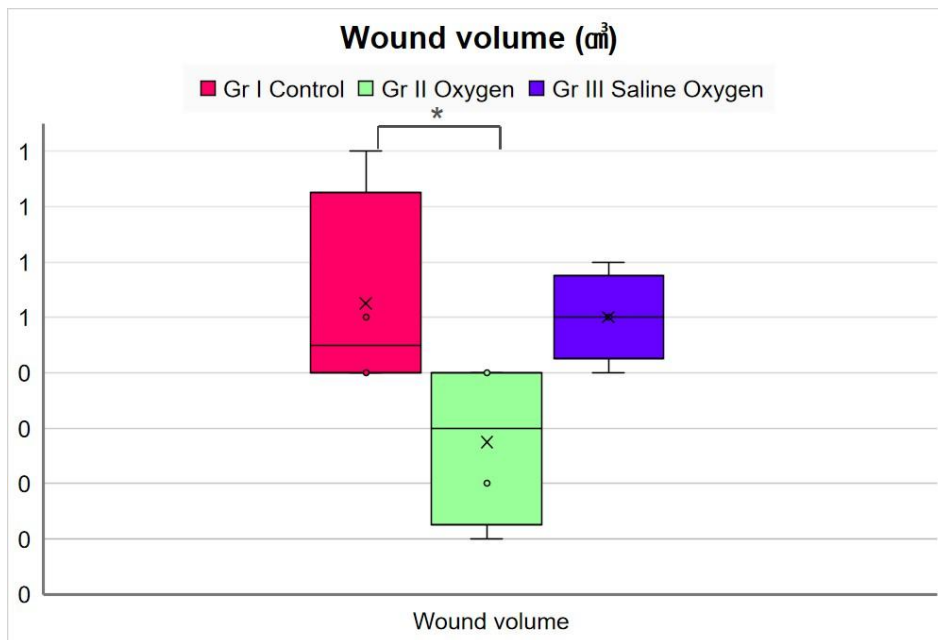


그림 18. Group 별 최종 상처의 부피.

세 그룹 간의 wound volume 은 통계적으로 유의한 차이를 보였다. (p value = 0.032)

Group I (C)과 Group II (O₂)는 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (p value = 0.01), Group I (C)과 Group III (Sal O₂), Group II (O₂)와 Group III (Sal O₂)간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. (p value = 0.161, 0.234)

③ 상처의 관류량 (Perfusion)

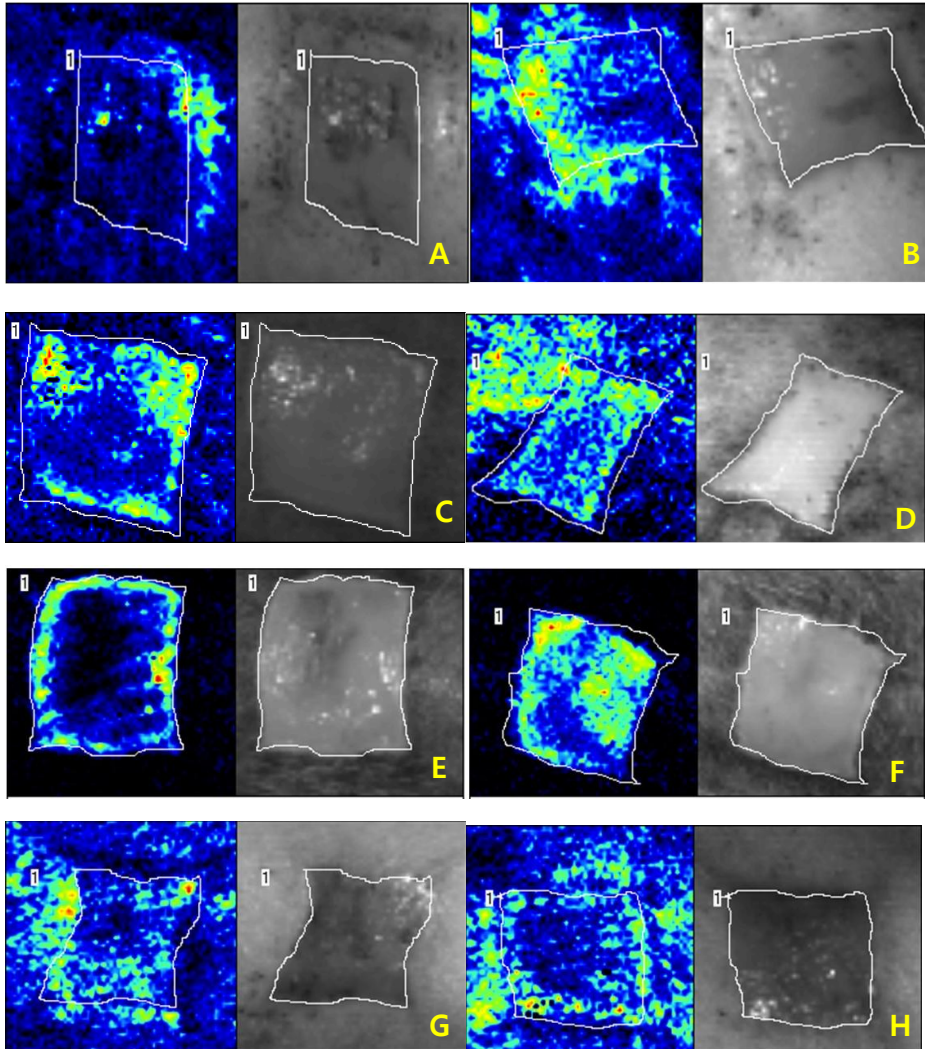


그림 19. PeriScan PIM 3 system (Perimed AB, Stockholm, Sweden)으로 측정한

1 ~ 4 번 돼지 실험 종료시 Group I (C) 상처의 관류량.

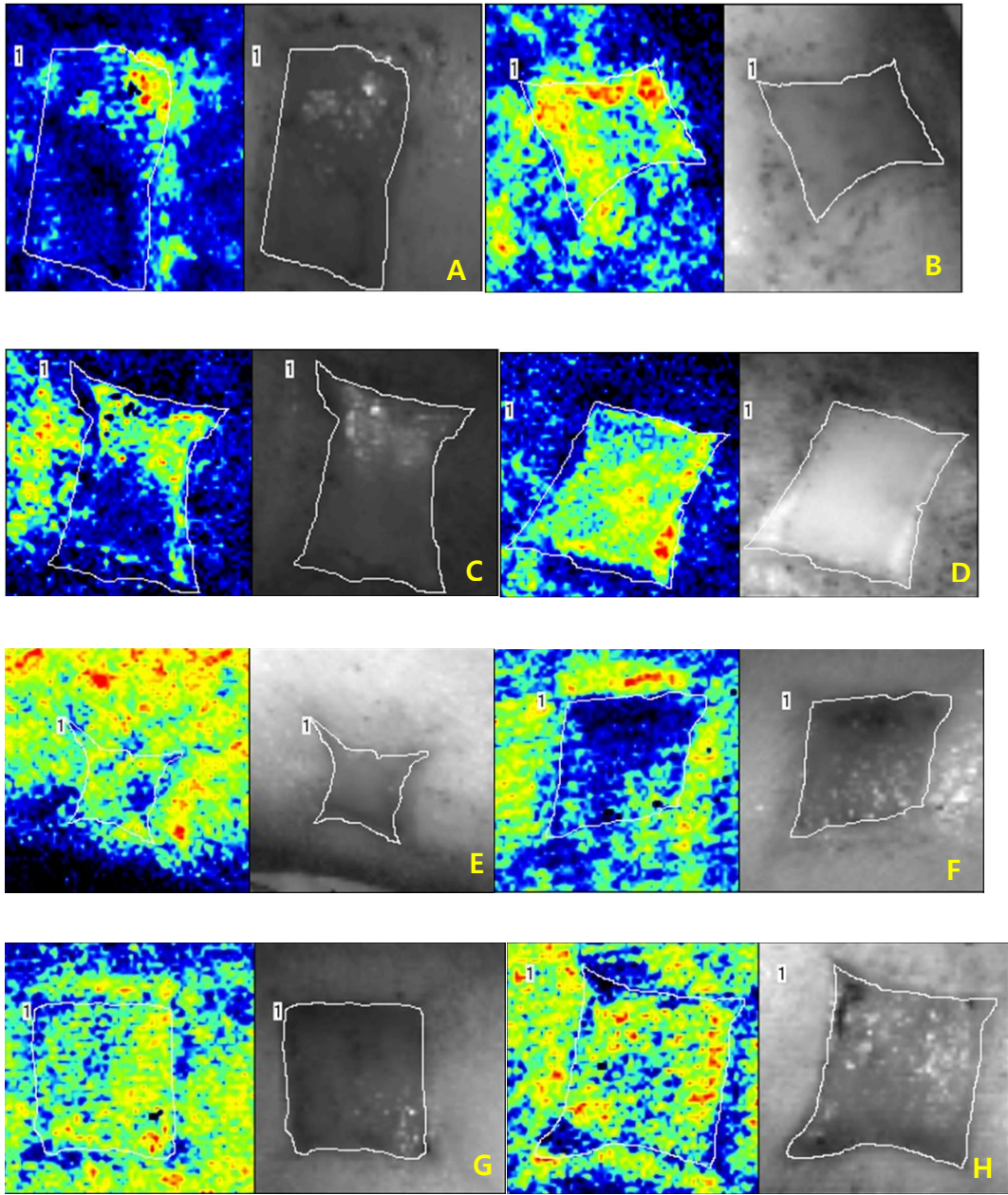


그림 20. PeriScan PIM 3 system (Perimed AB, Stockholm, Sweden)으로 측정한

1 ~ 4 번 패지 실험 종료시 Group II (O2) 상처의 관류량.

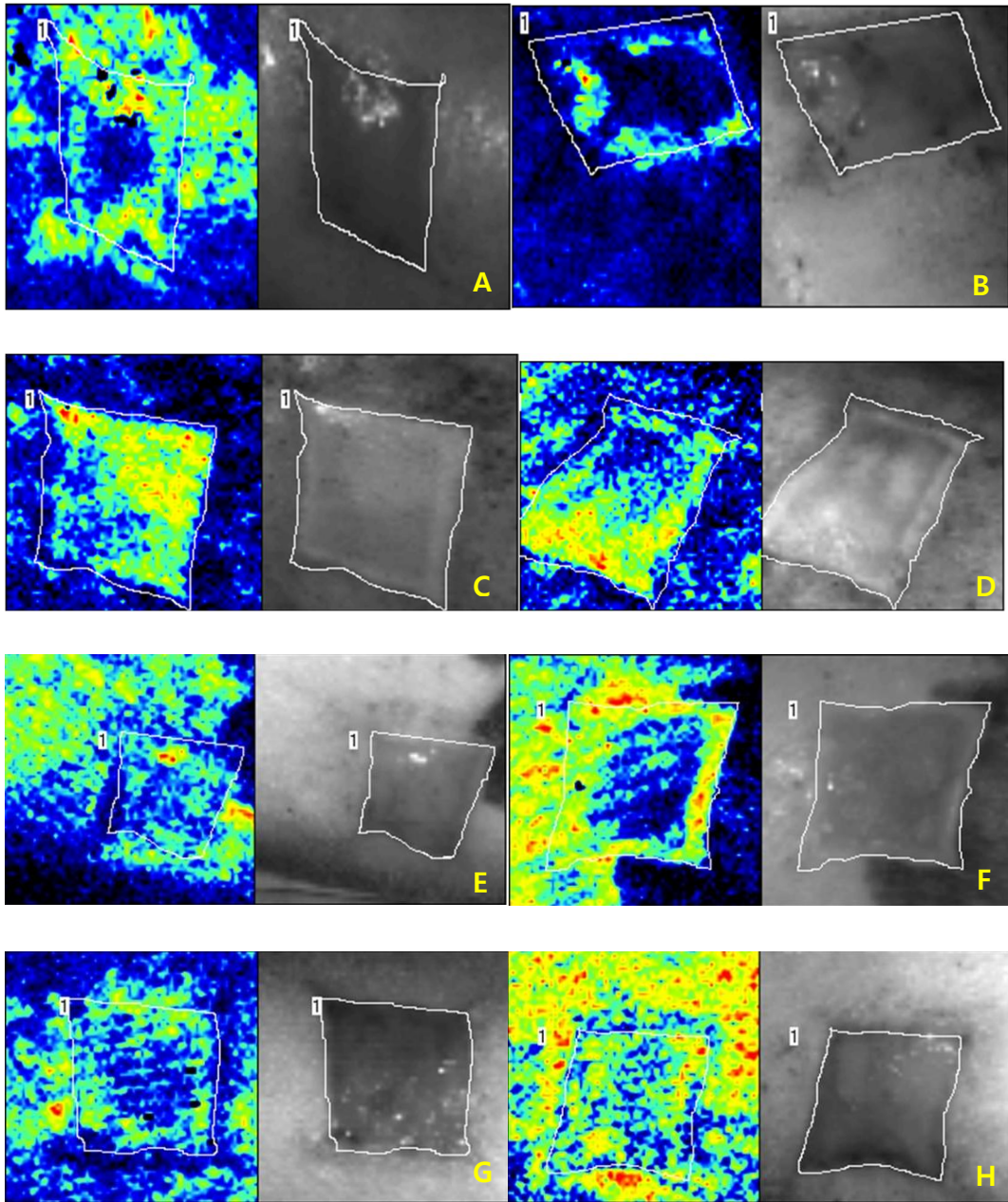


그림 21. PeriScan PIM 3 system (Perimed AB, Stockholm, Sweden)으로 측정한

1 ~4 번 돼지 실험 종료시 Group III (Sal O2) 상처의 관류량.

표 4. Group 별 최종 상처의 관류량의 평균값과 표준편차

Periscan	Mean perfusion
Group I (C)	66.81
Group II (O2)	69.49
Group III (Sal O2)	73

Group 별 최종 상처의 평균 관류량은 Group I (C), Group II (O2), Group III (Sal

O2) 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. (p value = 0.827)

③ 조직학적 분석

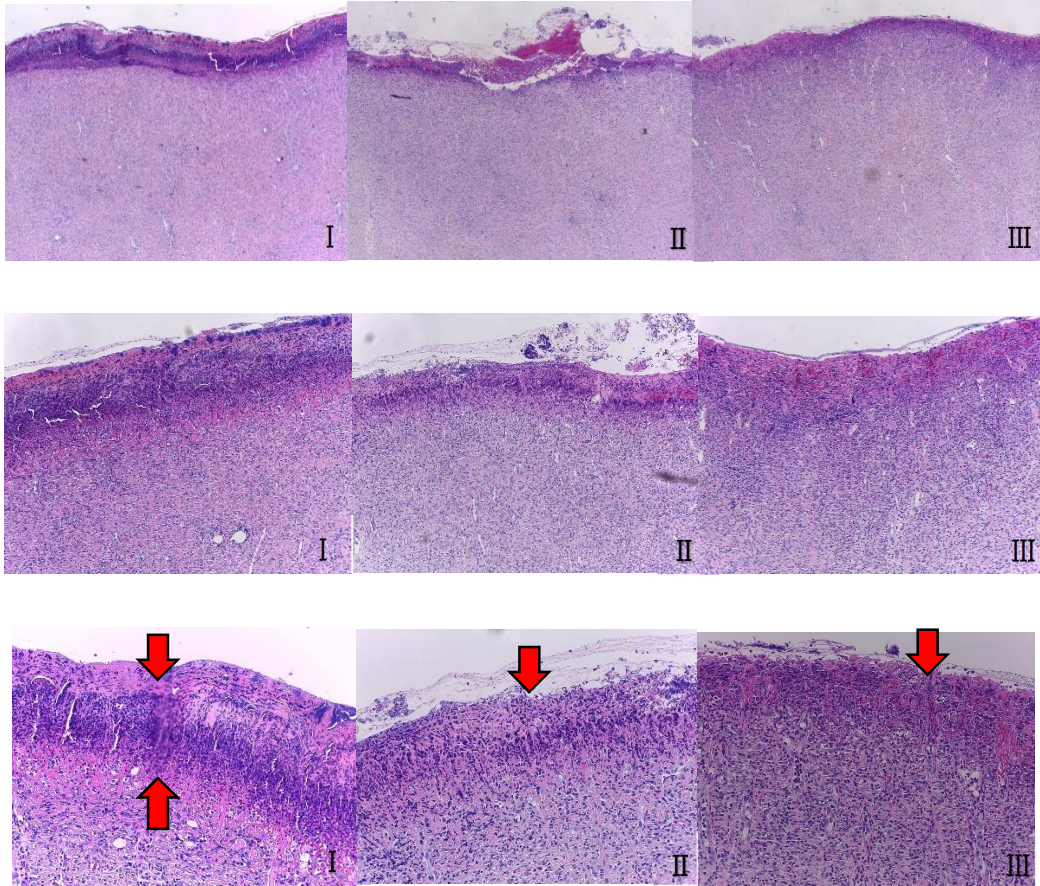


그림 22. H&E staining of Group I (C), Group II (O2), Group III (Sal O2).

H&E 염색에서 동일 배율 소견상 Group I (C)이 상대적으로 불안정한 inflammatory granulation tissue layer 가 보다 thick 하게 growing 하였으며, post

wounding 14 일째에 incomplete re-epithelialization of the epidermis with overlying serum crust 소견을 보였다. (arrow)

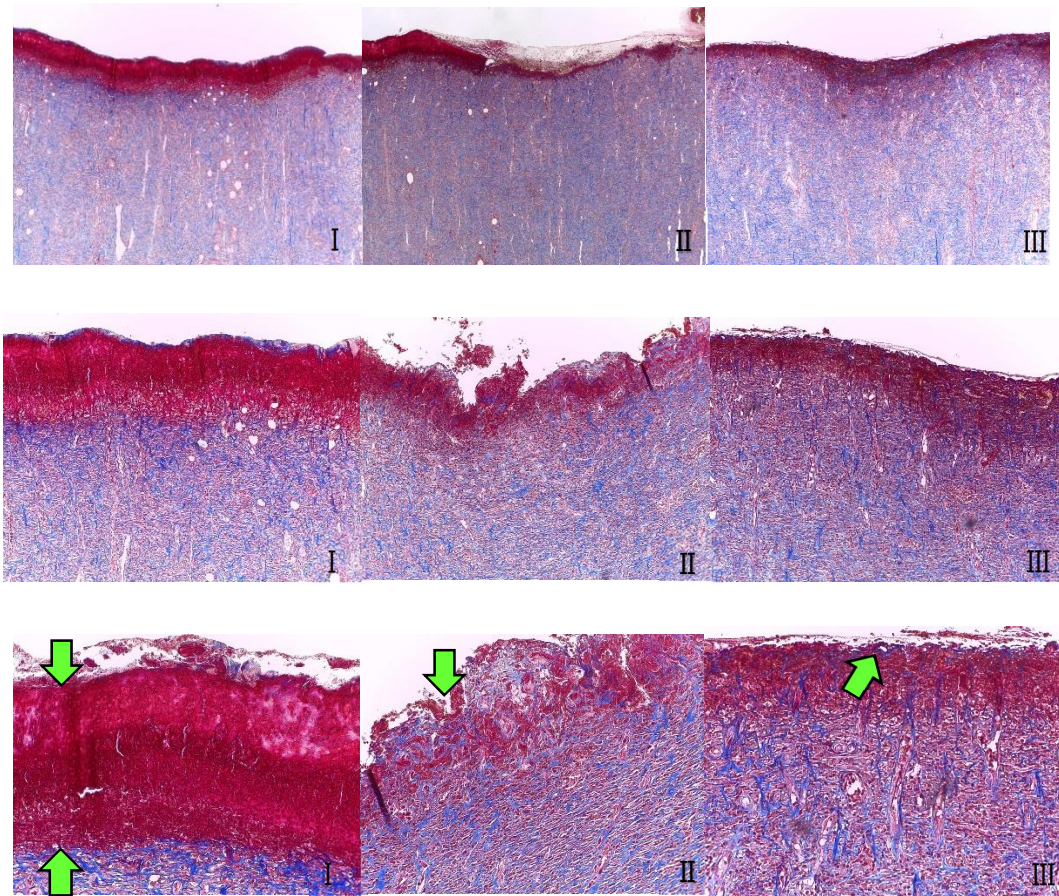


그림 23. MT staining of Group I (C), Group II (O2), Group III (Sal O2).

MT 염색에서 동일 배율 소견상, Group I (C)이 상대적으로 불안정한 inflammatory granulation tissue 와 incomplete re-epithelialization of the epidermis with overlying serum crust 가 thick 하게 growing 하여 collagen fiber 가 stain 된 layer 가 거의 확인되지 않았으나, Group II (O2)와 Group III (Sal O2)에서는 MT 에 staining 되는 collagen fiber 가 overlying epidermis layer 까지 비교적 even 하게 growing (arrow) 한 것을 확인할 수 있다.

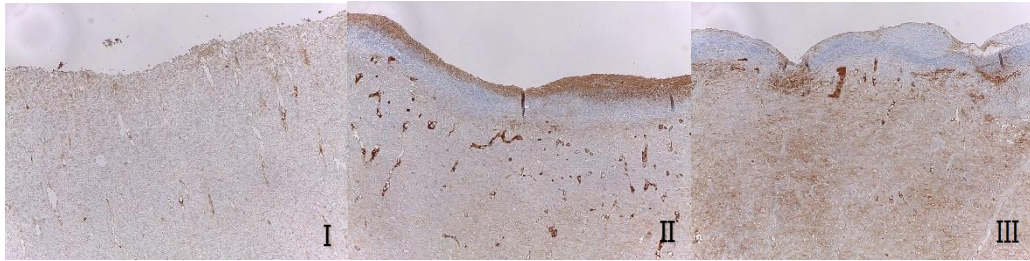


그림 24. CD31 staining of Group I (C), Group II (O2), Group III (Sal O2)

CD 31 염색에서 동일 배울 소견상, Group I (C)은 전 layer 에 걸쳐 상대적으로 staining 이 된 area 가 적었다. 이에 반해 Group II (O2)와 Group III (Sal O2)에서는 staining 된 영역이 넓었다. Group II (O2)에서는 표피의 최상위층까지 staining 되어 있었으며, Group III (Sal O2)에서는 epithelial layer 직하방의 전층에서 비교적 강한 staining 을 보여 endothelial cell growth 가 광범위하게 발생하고 있음을 확인할 수 있다.

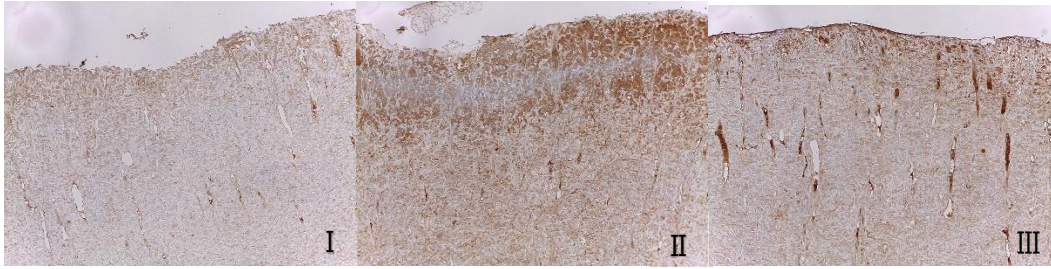


그림 25. Ki 67 staining of Group I (C), Group II (O2), Group III (Sal O2)

Cellular proliferation 을 확인할 수 있는 Ki 67 염색에서 동일 배울 소견상, Group I (C)은 전 layer 에 걸쳐 상대적으로 staining 이 된 area 가 적었다. 이에 반해 Group II (O2)에서는 CD 31 staining 과 유사한 양상으로 표피의 최상위층까지 staining 되었으며, Group III (Sal O2)에서는 Group II(O2)보다는 약한 정도지만 epithelialized layer 직하방까지 광범위하게 staining 되었다.

고찰

음압 창상치료 (Negative pressure wound therapy 이하 NPWT)는 1980년대 후반 Louis Argenta와 Michael Morykwas가 개념을 정립한 후, KCI VAC®이 1995년 FDA 승인을 받은 후¹⁻⁴ 최근까지 단순 드레싱으로 치료가 어려운 급 만성 상처의 치료 혹은 상처의 치료 토대 마련 (Wound bed preparation)의 목적으로 널리 사용되고 있다.⁵⁻⁹⁹

NPWT는 500 μm 내외의 미세한 세공 (pore)을 지닌 폴리우레탄 폼 (Polyurethane foam 이하 PUF)을 상처부위에 직 간접적으로 적용한 후 음압을 가하여 부종 및 분비물을 제거하고 상처표면의 물리적 자극을 유발함으로써 신생혈관 형성을 촉진하고 결과적으로 육아조직 형성을 유도하여 상처를 치료하는 것으로 알려져 있다.¹⁻³¹ NPWT는 도입 초기에는 일차 봉합이 어려운 개방성 급 만성 상처에 진공 상태를 통한 음압을 유도하여 창상을 점진적으로

봉합하는 진공 유도 봉합 (Vacuum-assisted closure 이하 VAC)의 형태로 소개되었으나,^{3-10, 12-13, 15-18, 27, 32, 34, 36, 42, 75, 89, 92} 점차 전통적인 드레싱으로 치료하기 어려운 상처의 치료에 응용되어, 다양한 외상, 창상 열개, 압박성 궤양, 당뇨발, 정맥성 궤양 등의 급/만성 개방성 창상치료에 널리 사용되고 있다.¹⁻³⁰ 최근에는 절개부 음압창상치료 (incisional NPWT)가 수술 직후의 봉합 상처 및 폐쇄성 상처 (Closed wound)의 치유에도 도움이 된다는 보고가 있어 임상 적응증은 지속적으로 늘어나고 있다.^{87, 95-98}

그러나, 다양한 임상 적용에 비해 높은 수준의 사용 근거 (High level evidence)는 부족하여, NPWT 치료의 근거 중심 의학적 (evidence based medicine) 접근에는 한계가 있다는 문제가 제기되어왔다. 이는 Armstrong 등이 '부분적으로 절단된 당뇨발 상처에서 NPWT 를 사용하면 재절단율을 줄일 수 있다'는 다기관 무작위 대조 연구 (Randomized controlled trial, 이하 RCT)³⁰ 를 수행한 이후

다양한 RCT 가 수행되며^{27, 32-33, 36-38, 40, 42, 62, 69, 80-81, 83-84, 86, 89, 96-98} 그 사용의 과학적 근거가 마련되며 극복되고 있다.

그러나, NPWT가 실질적인 혈류량을 증가시키는 것이 아니라, 음압이 가해지는 상처 및 상처 주변의 혈관 직경이 작아지며 혈류의 속도가 증가하는 상태를 측정하는 것으로, 상처 및 상처 주변의 치유 (wound & peri-wound healing)에 직접적인 도움을 주지 못하고 측정방법에 따른 착시효과일 뿐이며, NPWT가 상처 및 상처 주변의 산소 포화도를 떨어뜨리고 허혈 상태를 악화시킬 수 있다는 비판이 제기되어 왔다.⁴³⁻⁴⁹

이에 상처 및 상처 주변으로의 혈류량 감소를 예방하기 위해 다양한 mode 의 NPWT 가 도입되어 임상적으로 활용되고 있다. 즉, 음압을 간헐적으로 가해주고 풀어주는 방식의 간헐적 음압 창상치료 (intermittent mode NPWT 이하 intermittent NPWT), 혈류량 감소를 예방하고 압력 변화시의 통증을 경감하기

위한 방법으로 음압의 강도를 설정된 범위 내에서 주기적으로 변화시키는
주기적 음압 창상치료 (cyclic mode NPWT 이하 cyclic NPWT), 세척액 주입을
주기적으로 병행하여 폴리우레탄 폼 (Polyurethane foam 이하 PUF)에 잔존하는
생균수 (Bioburden)를 줄여 발생할 수 있는 세균 감염을 예방하고 창상을 보다
신속하게 치유하는 것으로 알려진 세척 병행 음압 창상 치료(NPWT with
instillation 이하 NPWTi) 등이 대안으로 제시되고 있다.^{48-63, 76-77, 100}

그러나 상기의 NPWT 모드 (intermittent, cyclic, NPWTi) 모두 상처 및 상처
주변의 관류량에 미치는 영향과 궁극적인 상처 치료에 도움을 주는가에 관한
명백한 실험실적 증거는 없는 상태이다.

이에 본 연구에서는 음압의 주기적 변화 범위를 창상 치유에 가장 효과적인
영역대로 설정한 기존의 cyclic NPWT 치료를 기반으로, 음압의 변화시 압력차가
발생하는 기간에 상처 치유 과정 중 세포 자체의 기능 향상과 신생혈관 생성을

통해 육아 조직 형성을 촉진하고 상피화를 돕는 것으로 알려진 산소를^{41, 44-45, 63-69, 90-91} 단독 혹은 생리 식염수와 병용 투입하면, 상처 및 상처 주변의 치유를 촉진시킬 것이라는 가설을 세우고 이를 전층 피부 결손 동물 모델 실험을 통해 검증하고자 하였다.

20-25 kg의 8 주령 Yorkshire 돼지 4마리의 등에 5cm 간격으로 5 x 5 cm 면적의 전층 피부결손을 좌 우로 총 6 부위 생성시킨 후, cyclic NPWT 를 대조군 Group I (C)으로 하고 cyclic NPWT 에 산소를 주입하는 실험군을 Group II (O2), cyclic NPWT 에 산소와 생리 식염수를 교대로 주입하는 실험군을 Group III (Sal O2)로 고안하여 총 3 종류의 NPWT 모드로 각각 2 부위의 상처에 적용하였다.

주 2 회씩 드레싱 후 수술 2 주 경과 시 inSight® (eKare Inc. USA)로 수술 부위의 상처 깊이, 상처 면적, 상처 부피를 측정한 결과, 세 그룹 간의 wound dimension 은 통계적으로 유의한 차이를 보였다. (p value = 0.026) Group I (C)과

Group II (O₂), Group I (C)과 Group III (Sal O₂)가 통계적으로 유의한 차이를 보였고, (각각의 p value = 0.038, 0.01) Group II (O₂)와 Group III (Sal O₂)간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. (p value = 0.645)

세 그룹 간의 wound volume 역시 통계적으로 유의한 차이를 보였다. (p value = 0.032) 다만, Group I (C)과 Group II (O₂) 사이에서만 통계적으로 유의한 차이를 보였고 (p value = 0.01), Group I (C)과 Group III (Sal O₂), Group II (O₂)와 Group III (Sal O₂)간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. (p value = 0.161, 0.234)

PeriScan PIM 3 System(Perimed AB, Stockholm, Sweden)을 이용하여 작성된 상처를 포함하고 상처보다 20% 넓은 영역 (6 x 6cm)에서 상처와 상처 주변의 관류량 (Perfusion amount)을 측정하였다. 대조군과 산소 단독 주입군, 산소 및 생리식염수 교대 주입군 간에 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다. (p > 0.05) 이를 통해 세포 기능의 향상과 신생혈관 생성을 통해 육아 조직 형성을

촉진하고 상피화를 돕는 것으로 알려진 산소의 주기적인 주입이 상처로의 관류량 증감 여부와 관계없이 상처 치유를 촉진시킨 것으로 유추할 수 있겠다.

H&E 염색 조직학 소견에서는 대조군 Group I에서 Group II (O₂)와 Group III (Sal O₂)에 비해 수술 후 14 일째에 상대적으로 불안정한 염증성 육아조직 (inflammatory granulation tissue)과 불완전한 표피의 재상피화가 혈청의 표피층에 쌓여 (incomplete re-epithelialization of the epidermis with overlying serum crust) 있는 것이 관찰되었다.

MT 염색 조직학 소견에서는 대조군 Group I에서 불완전한 재상피화로 인한 표피층에 두꺼운 혈청이 쌓여 있어 콜라겐 (collagen fiber)이 침착된 영역이 거의 확인되지 않았다. 이에 반해 대조군인 group II (O₂)와 Group III (Sal O₂)에서는 MT에 staining 되는 collagen fiber가 표피의 상층부까지 자라 들어간 것을 확인할 수 있었다.

CD 31 염색에서 동일 배율 소견상, Group I (C)은 전 영역에서 상대적으로 염색된 영역이 좁았던 것에 반해, Group II (O2)와 Group III (Sal O2)에서는 면역형광염색된 영역이 넓었다. Group II (O2)에서는 표피의 최상위층까지 염색되어 있었으며, Group III (Sal O2)에서는 상피화가 이루어진 표피층 직하방의 전층에서 비교적 강한 staining 을 보여 내피세포의 성장(endothelial cell growth)이 광범위하게 발생하고 있음을 확인할 수 있다.

Ki 67 염색에서도 동일 배율 소견상, Group I (C)은 전 영역에 걸쳐 상대적으로 염색된 부위가 좁았으며, Group II (O2)에서는 CD 31 staining 과 유사한 양상으로 표피의 최상위층까지 staining 되었고, Group III (Sal O2)에서는 Group II(O2)보다는 약한 정도지만 epithelialized layer 직하방까지 광범위하게 staining 되어, 상처 치유를 위한 세포들의 생성 및 증식 (Cellular proliferation for wound healing)을 확인할 수 있었다.

H&E, MT 염색 및 CD 31, Ki 67 단백질의 조직학 소견은 Group II (O2)와 Group III (Sal O2)에서 Group I (C)에 비해 유의미한 상처 면적과 부피의 감소가, 불안정한 염증세포의 침식이 아닌, 표피까지 자라 들어간 콜라겐 조직으로 인한 안정적인 재상피화로 확인되어 조직학적으로도 증명된 것이라 할 수 있겠다.

NPWT 시 제기되는 문제는 PUF 에 과도한 생균수 (Bioburden)가 축적 및 잔존하며, 이는 무증상감염 (Subclinical infection)을 거쳐 상처 감염으로 진행될 위험성을 높일 수 있다는 문제^{56, 78-79, 85}이다. 이에 대한 해결책으로 세척액 주입 음압 창상치료인 NPWTi가 이미 상용화되어 의미 있는 임상 결과가 보고되고 있는 상태다.^{54-61, 76-77, 99} 또다른 NPWT 시의 문제는 음압이 가해지는 상처 및 상처 주변의 혈류 속도만 증가할 뿐, 실제로는 상처 및 상처 주변의 관류량도 저하시키고, 음압이 걸리는 것과 반비례하여 산소 포화도가 감소한다는 문제이다.^{43-47, 68, 90}

본 실험은 상기 두 문제를 동시에 해결하고자 두 실험군에 모두 상처 치유 과정 중 세포 기능의 향상과 신생혈관 생성을 통해 육아 조직 형성을 촉진하고 상피화를 돕는 것으로 알려진 산소를⁶³⁻⁶⁹ 단독 혹은 생리 식염수와 주기적으로 교대 주입하는 새로운 치료 mode 를 고안하여 그 치료 효과를 규명하고자 하였다. 본 실험 결과, 두 실험군 모두에서 대조군에 비해 상처로의 관류량 차이는 관찰되지 않았음에도 상처 치유가 촉진되고 상처의 면적과 부피가 통계적으로 유의미하게 감소한 것은 산소의 창상 치유 효과라고 유추할 수 있겠다.

NPWT 와 산소의 병행 치료는 Topaz 등이 Regulated oxygen enriched NPWT 의 형태로 시도한 바 있다. Topaz 등은 상처의 혐기성 세균 감염 예방을 통한 상처 치유 증진 (prophylaxis of anaerobic wound infection and promotion of wound healing)을 위해 산소를 지속적으로 상처에 주입하여 좋은 임상 결과를 얻어 이를 보고한 바 있다.⁶⁵⁻⁶⁶

본 실험에서는 지속적인 산소 투여로 인한 산소독성에 대한 우려와 실험 동물의 수면시간 등의 생체리듬 (Circadian rhythm) 및 동물복지를 고려하여 산소 및 생리 식염수 주입에 따른 상처의 산소 분압 유지 정도, 상처의 세척 정도를 선행 연구로 진행한 후 본 실험에 사용하는 모드를 최종 선정하였다.⁷⁰

본 연구의 한계점은 1 번 돼지 실험 시 돼지의 움직임을 제어하지 못하여 돼지의 꼬리 쪽 상처들인 Group II (O2)와 Group III (Sal O2) 상처 각각 한 부위의 드레싱이 수차례 탈락되어 동일 군의 타 상처의 평균값에 비해 상처의 면적, 관류량이 넓고 적게 관측되었다는 점이다. 또한 돼지가 오랜 시간 한 방향으로 누워있는 경우 눌린 상처의 관류량이 현저하게 감소하였다는 점이다. 그러나 이러한 결과들을 포함하여도 Group II (O2)와 Group III (Sal O2)에서 Group I (C)에 비해 통계적으로 유의한 상처 면적 및 부피의 감소가 관찰되었다.

본 연구의 또다른 한계점은 각 군의 상처에서 실시간 산소포화도 변화를 모니터링하지 못했다는 점과 각 군별 최종 상처에서의 세균 검사를 통한 Bioburden 을 정량적 정성적으로 측정하지 못했다는 점이다.

결론

본 연구에서는 상기의 한계점에도 불구하고, 돼지 등 부위의 전층 피부 결손 상처에 산소 혹은 산소 및 생리식염수를 교대 주입하는 cyclic NPWT 치료가, 고식적인 cyclic NPWT 치료에 비해 통계적으로 유의미하게 상처의 면적과 부피를 감소시킴을 확인할 수 있었다. 또한, 산소 혹은 산소 및 생리식염수의 교대 주입이 조직학적으로 불안정한 염증세포의 침윤을 통한 불완전 상피화가 아닌, 콜라겐 세포가 표피층까지 증식한 온전한 상피화 및 내피세포(內皮細胞)의 생성, 상처 치유에 도움이 되는 세포들의 성장 및 증식을 유도하여 궁극적으로 상처 및 상처 주변의 치유를 촉진한다고 결론 내릴 수 있겠다.

참고문헌

1. Peter C. Neligan, Plastic Surgery, 4th edition, 2018, chapter 13 Wound healing
p 194 Elsevier
2. Peter C. Neligan, Plastic Surgery, 4th edition, 2018, chapter 33 Technology
innovation in plastic surgery p 644-645 Elsevier
3. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound
control and treatment: clinical experience. Ann Plast Surg 1997;38: 563-76
4. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted
closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and
basic foundations. Ann Plast Surg 1997;38: 553-62.

5. McCallon SK, Knight CA, Valiulus JP, et al. Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds.

Ostomy Wound Manage 2000;46:4, 28–32
6. Venturi ML, Attinger CE, Mesbahi AN, Hess CL, Graw KS. Mechanisms and clinical applications of the vacuum-assisted closure (VAC) device: a review.

Am J Clin Dermatol 2005;6: 185–94.
7. Morykwas MJ, Simpson J, Punger K, Argenta A, Kremers L, Argenta J.

Vacuum-assisted closure: state of basic research and physiologic foundation.

Plast Reconstr Surg 2006;117(7 Suppl):121S–6S.
8. Jacobs S, Simhaee DA, Marsano A, et al. Efficacy and mechanisms of vacuum-assisted closure (VAC) therapy in promoting wound healing: a rodent model.

J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2009;62: 1331–1338.

9. DeFranzo AJ, Argenta LC, Marks MW, et al. The use of vacuum-assisted closure therapy for the treatment of lower-extremity wounds with exposed bone. *Plast Reconstr Surg* 2001;108: 1184–1191.
10. Kandice E. Kilbride et al Vacuum-assisted closure: a new method for treating patients with giant omphalocele. *Journal of Pediatric Surgery* 2006;41, 212–215
11. Etoz A, Kahveci R. Negative pressure wound therapy on diabetic foot ulcer. *Wounds*. 2007;19: 250–254.
12. Wanner MB, Schwarzl F, Strub B, et al. Vacuum-assisted wound closure for cheaper and more comfortable healing of pressure sores: a prospective study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2003;37: 28–33.
13. K.V. Lambert et al Vacuum Assisted Closure: A Review of Development and Current Applications. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29: 219–226

14. Andros G, Armstrong DG, Attinger CE, et al. Consensus statement on negative pressure wound therapy (V.A.C. Therapy) for the management of diabetic foot wounds. *Ostomy Wound Manage* 2006;(suppl):1–32.
15. Expert Working Group. Vacuum assisted closure: recommendations for use. A consensus document *Int Wound J*. 2008;5(suppl 4): iii–19.
16. Rolf Weidenhagen et al Endoscopic vacuum-assisted closure of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a new method *Surg Endosc* 2008;22: 1818–1825
17. Richard Baillet et al Impact of deep sternal wound infection management with vacuum-assisted closure therapy followed by sternal osteosynthesis: a 15-year review of 23, 499 sternotomies *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2010;37: 880—887

18. Richter K, Knudson B. Vacuum-assisted closure therapy for a complicate, open, above-the-knee amputation wound. *J Am Osteopath Assoc* 2013;113:174-6.
19. Katano H, Toriyama K, Nishikawa Y, Ito K, Morita A, Kamei Y, Yamada K. Negative pressure wound therapy for a large skin ulcer following repair of huge myeloschisis with kyphosis in a newborn. *Childs Nerv Syst* 2013;29: 2295-9.
20. Nagata T, Fujiwara M, Fukamizu H. Treatment of a radiation ulcer combining negative pressure wound therapy with flap reconstruction. *J Dermatol* 2013;40:766-7.
21. Georgakarakos E, Charalampidis D, Kakagia D, Georgiadis GS, Lazarides MK, Papanas N. Current achievements with topical negative pressure to improve

wound healing in dehiscent ischemic stumps of diabetic patients: a case series.

Int J Low Extrem Wounds 2013;12: 138–45.

22. Huang C, Leavitt T, Bayer LR, et al. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Curr Probl Surg.* 2014;51: 301–331.

23. Barendse-Hofmann MG, van Doorn L, Steenvoorde P. Circumferential application of VAC on a large degloving injury on the lower extremity. *J Wound Care.* 2009;18: 79–82.

24. Lee KN, Seo DM, Hong JP. The effect and safety after extended use of continuous negative pressure of 75 mmHg over mesh and allodermis graft on open sternal wound from oversized heart transplant in a 3-month-old infant. *Int Wound J* 2010;7: 379–84.

25. Orgill DP, Bayer LR. Update on negative pressure wound therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127: 105S–115S.
26. González Alaña I, Torrero López JV, Martín Playá P, et al. Combined use of negative pressure wound therapy and Integra® to treat complex defects in lower extremities after burns. *Ann Burns Fire Disasters.* 2013;26: 90–93.
27. Seidel D, Lefering R, Neugebauer EA. Treatment of subcutaneous abdominal wound healing impairment after surgery without fascial dehiscence by vacuum assisted closure™ (SAWHI-V.A.C.®-study) versus standard conventional wound therapy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013 Nov 20;14: 394.

28. Kanakaris NK, Thanasis C, Keramaris N, et al. The efficacy of negative pressure wound therapy in the management of lower extremity trauma: review of clinical evidence. *Injury*. 2007;38 (suppl 5): S9–S18.
29. Mandal A. Role of topical negative pressure in pressure ulcer management. *J Wound Care*. 2007;16: 33–35.
30. Armstrong DG Lavery LA for the Diabetic Foot Study Consortium Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366: 1704–1710
31. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, et al. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24: S181–S187.

32. Ford CN, Reinhard ER, Yeh D, et al. Interim analysis of a prospective, randomized trial of vacuum-assisted closure versus the health point system in the management of pressure ulcers. *Ann Plast Surg* 2002;49: 55–61
33. Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, et al. A prospective randomized evaluation of negative pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann Vasc Surg* 2003;17: 645–649.
34. Karan Dhir et al Vacuum-Assisted Closure Therapy in the Management of Head and Neck Wounds *Laryngoscope*, 2009;119: 54–61
35. Lerman B, Oldenbrook L, Ryu J, et al. The SNaP Wound Care System: a case series using a novel ultraportable negative pressure wound therapy device for the treatment of diabetic lower extremity wounds. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4: 825–830.

36. Daniel Perez et al Modern wound care for the poor: a randomized clinical trial comparing the vacuum system with conventional saline-soaked gauze dressings *The American Journal of Surgery* 2010;199: 14–20
37. Erik H. E. W. et al Faster Wound Healing With Topical Negative Pressure Therapy in Difficult-to-Heal Wounds A Prospective Randomized Controlled Trial *Annals of Plastic Surgery* 2011;67:6, 626–631
38. Donal Peter O’ Leary et al Prophylactic Negative Pressure Dressing Use in Closed Laparotomy Wounds Following Abdominal Operations A Randomized, Controlled, Open-label Trial: The P.I.C.O. Trial *Annals of Surgery* 2017;265:6, 1082–1086
39. Nelson C. Echebiri et al Prophylactic Use of Negative Pressure Wound Therapy After Cesarean Delivery *Obstet Gynecol* 2015;125: 299–307

40. Kiran S. Petkar et al A prospective randomized controlled trial comparing negative pressure dressing and conventional dressing methods on split-thickness skin grafts in burned patients *Burns* 2011;37: 925–929
41. Fabian TS, Kaufman HJ, Lett ED, Thomas JB, Rawl DK, Lewis PL, et al. The evaluation of subatmospheric pressure and hyperbaric oxygen in ischemic full-thickness wound healing. *Am Surg.* 2000;66: 1136–43.
42. Blume PA, Walters J, Payne W, et al. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2008;31: 631–636.

43. Timmers MS, Le Cessie S, Banwell P, Jukema GN. The effects of varying degrees of pressure delivered by negative pressure wound therapy on skin perfusion. *Ann Plast Surg* 2005;55: 665–71.
44. Yoo-Seok Shon et al Influence of Negative-Pressure Wound Therapy on Tissue Oxygenation of the Foot *Arch Plast Surg* 2014;41: 668–672
45. Ye-Na Lee et al Tissue Oxygenation and Negative-Pressure Wound Therapy When Applied to the Feet of Persons With Diabetes Mellitus An Observational Study *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2017;44(6):517–523
46. Kairinos N, Voogd AM, Botha PH, Kotze T, Kahn D, Hudson DA, Solomons M. Negative-pressure wound therapy II: negative pressure wound therapy and increased perfusion. Just an illusion? *Plast Reconstr Surg* 2009;123: 601–12.

47. Borgquist O, Ingemansson R, Malmso M. Wound edge microvascular blood flow during negative-pressure wound therapy: examining the effects of pressures from -10 to -175 mmHg. *Plast Reconstr Surg* 2010;125: 502-9.
48. Borgquist O, Ingemansson R, Malmso M. The influence of low and high pressure levels during negative-pressure wound therapy on wound contraction and fluid evacuation. *Plast Reconstr Surg* 2011;127: 551-9.
49. Dastouri P, Helm DL, Scherer SS, Pietramaggiori G, Younan, G, Orgill DP. Waveform modulation of negative-pressure wound therapy in the murine model. *Plast Reconstr Surg* 2011;127: 1460-6.
50. Malmso M, Gustafsson L, Lindstedt S, Gesslein B, Ingemansson R. The effects of variable, intermittent, and continuous negative pressure wound therapy,

using foam or gauze, on wound contraction, granulation tissue formation, and ingrowth into the wound filler. *Eplasty* 2012;12: e5.

51. A. Sogorskia et al Improvement of local microcirculation through intermittent Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) *Journal of Tissue Viability* 27 (2018) 267–273

52. Lee KN, Ben-Nakhi M, Park EJ, Hong JP. Cyclic negative pressure wound therapy: an alternative mode to intermittent system. *Int Wound J* 2015; 12:686–692

53. Borgquist O, Ingemansson R, Malmsjo M. Individualizing the use of negative pressure wound therapy for optimal wound healing: a focused review of the literature. *Ostomy Wound Manage* 2011;57: 44–54.

54. Michael S. Timmers et al Negative pressure wound treatment with polyvinyl alcohol foam and polyhexanide antiseptic solution instillation in posttraumatic osteomyelitis *Wound Rep Reg* 2009;17: 278–286
55. Yang C, Goss SG, Alcantara S, Schultz G, Lantis li JC. Effect of Negative Pressure Wound Therapy With Instillation on Bioburden in Chronically Infected Wounds. *Wounds*. 2017;29:8, 240–246.
56. Kim PJ, Attinger CE, Oliver N, Garwood C, Evans KK, Steinberg JS, Lavery LA. Comparison of Outcomes for Normal Saline and an Antiseptic Solution for Negative-Pressure Wound Therapy with Instillation. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136:5, 657e–64e

57. Omar M, Gathen M, Liodakis E, Suero EM, Krettek C, Zeckey C, Petri M. A comparative study of negative pressure wound therapy with and without instillation of saline on wound healing. *J Wound Care*. 2016;25:8, 475-8.
58. Leung BK, LaBarbera LA, Carroll CA, Allen D, McNulty AK. The effects of normal saline instillation in conjunction with negative pressure wound therapy on wound healing in a porcine model. *Wounds*. 2010;22:7, 179-87.
59. Lessing C, Slack P, Hong KZ, Kilpadi D, McNulty A. Negative Pressure Wound Therapy With Controlled Saline Instillation (NPWTi): Dressing Properties and Granulation Response In Vivo. *Wounds*. 2011;23:10, 309-19.
60. Brinkert D, Ali M, Naud M, Maire N, Trial C, Téot L. Negative pressure wound therapy with saline instillation: 131 patient case series. *Int Wound J*. 2013;10 Suppl 1:56-60.

61. Gupta S, Gabriel A, Lantis J, T  ot L. Clinical recommendations and practical guide for negative pressure wound therapy with instillation. *Int Wound J* 2016; 13: 159–174
62. Davis KE, La Fontaine J, Farrar D, Oz OK, Crisologo PA, Berriman S, Lavery LA. Randomized clinical study to compare negative pressure wound therapy with simultaneous saline irrigation and traditional negative pressure wound therapy for complex foot infections. *Wound Repair Regen.* 2020;28:1, 97–104
63. Gottrup F. Oxygen in wound healing and infection. *World J Surg.* 2004;28: 312– 5.
64. Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, Shim EK. The role of oxygen in wound healing: A review of the literature. *Dermatol Surg.* 2008;34: 1159– 69

65. Topaz, M., Bisker, O., Litmanovitch, M. et al. Application of regulated oxygen-enriched negative pressure-assisted wound therapy in combating anaerobic infections *Eur J Plast Surg* 2011;34: 351-358
66. Moris Topaz Improved wound management by regulated negative pressure-assisted wound therapy and regulated, oxygen-enriched negative pressure-assisted wound therapy through basic science research and clinical assessment *Indian J Plast Surg.* 2012;45:2, 291-301
67. Y. Z. Li et al Improvement of wound healing by regulated oxygen-enriched negative pressure-assisted wound therapy in a rabbit model *Clinical and Experimental Dermatology* 2018;43, 11-18
68. Niklas Biermann, et al., Oxygen levels during negative pressure wound therapy *Journal of Tissue Viability*, 2019;28:4, 223-226,

69. Robert Frykberg et al Multinational, Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Cyclical Topical Wound Oxygen Therapy (TWO2) in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers Diabetes Jul 2018, 67 (Supplement 1)
70. 국제출원 특허 WO2016/143997A1; 상처 치료 방법 및 장치 METHOD AND DEVICE FOR HEALING WOUND 유현승, 홍준표, 서준혁, 박희준, 홍순기, 전강진, 김훈 국제공개일 2016년 9월 15일
71. Langer V, Bhandari PS, Rajagopalan S, Mukherjee MK. Negative pressure wound therapy as an adjunct in healing of chronic wounds. Int Wound J 2015;12:4, 436-42

72. Ihezor-Ejiofor Z, Newton K, Dumville JC, Costa ML, Norman G, Bruce J. Negative pressure wound therapy for open traumatic wounds. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;7. Art. No.: CD012522.
73. Webster J, Liu Z, Norman G, Dumville JC, Chiverton L, Scullham P, Stankiewicz M, Chaboyer WP. Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019;3. Art. No.: CD009261.
74. Liu Z, Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, Game F, Stubbs N, Sweeting M, Peinemann F. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;10. Art. No.: CD010318.

75. Saziye K, Mustafa C, Ilker U, Afksendyios K. Comparison of vacuum-assisted closure device and conservative treatment for fasciotomy wound healing in ischaemia-reperfusion syndrome: preliminary results. *Int Wound J* 2011;8 229–236
76. Gabriel A, Shores J, Heinrich C, Baqai W, Kalina S, Sogioka N, Gupta S. Negative pressure wound therapy with instillation: a pilot study describing a new method for treating infected wounds. *Int Wound J* 2008;5: 399–413.
77. Kim PJ, Attinger CE, Constantine T, et al. Negative pressure wound therapy with instillation: International consensus guidelines update. *Int Wound J*. 2019;1–13.

78. Li Z, Yu Q, Wang S, et al. Impact of negative-pressure wound therapy on bacterial behaviour and bioburden in a contaminated full-thickness wound. *Int Wound J*. 2019;16: 1214–1221
79. Graeme E. Glass et al Does negative-pressure wound therapy influence subjacent bacterial growth? A systematic review *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2017;70: 1028e -1037e
80. Richard Frazee et al Open vs Closed Negative Pressure Wound Therapy for Contaminated and Dirty Surgical Wounds: A Prospective Randomized Comparison *J Am Coll Surg* 2018;226: 507e-512e
81. James P. Stannard et al Negative Pressure Wound Therapy After Severe Open Fractures: A Prospective Randomized Study *J Orthop Trauma* 2009;23: 552–557

82. H. Birke-Sorensen et al Evidence-based recommendations for negative pressure wound therapy: Treatment variables (pressure levels, wound filler and contact layer) Steps towards an international consensus *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2011;64:Supple S1e-16
83. Matthew L. Costa et al Effect of Negative Pressure Wound Therapy vs Standard Wound Management on 12-Month Disability Among Adults With Severe Open Fracture of the Lower Limb The WOLFF Randomized Clinical Trial *JAMA*. 2018;319:22, 2280-2288.
84. Lawrence A. Lavery et al Randomized Clinical Trial to Compare Negative-Pressure Wound Therapy Approaches with Low and High Pressure, Silicone-Coated Dressing, and Polyurethane Foam Dressing *Plast. Reconstr. Surg* 2014.;133:3, 722-6

85. Kathryn Davis et al Simultaneous irrigation and negative pressure wound therapy enhances wound healing and reduces wound bac in a porcine model
Wound Rep Reg 2013;21: 869–875
86. Marcus James Dermot Wagstaff et al A randomized, controlled trial of negative pressure wound therapy of pressure ulcers via a novel polyurethane foam
Wound Rep Reg 2014;22: 205–211
87. Willy C, Agarwal A, Andersen CA, Santis GD, Gabriel A, Grauhan O, Guerra OM, Lipsky BA, Malas MB, Mathiesen LL, Singh DP, Reddy VS. Closed incision negative pressure therapy: international multidisciplinary consensus recommendations. Int Wound J 2017;14: 385–398

88. Kuncewitch MP, Blackham AU, Clark CJ, Dodson RM, Russell GB, Levine EA, Shen P. Effect of Negative Pressure Wound Therapy on Wound Complications Post-Pancreatectomy. *Am Surg.* 2019 Jan 1;85(1): 1-7.
89. Nguyen TQ, Franczyk M, Lee JC, Greives MR, O'Connor A, Gottlieb LJ. Prospective randomized controlled trial comparing two methods of securing skin grafts using negative pressure wound therapy: vacuum-assisted closure and gauze suction. *J Burn Care Res.* 2015;36:2, 324-8
90. Chiang N, Rodda OA, Sleigh J, Vasudevan T. Effects of topical negative pressure therapy on tissue oxygenation and wound healing in vascular foot wounds. *J Vasc Surg.* 2017;66:2, 564-571.

91. Chong SJ, Kwan TM, Weihao L, Joang KS, Rick SC. Maintenance of negative-pressure wound therapy while undergoing hyperbaric oxygen therapy. *Diving Hyperb Med.* 2011;41:3, 147-50
92. Krasner DL. Managing wound pain in patients with vacuum-assisted closure devices. *Ostomy Wound Manage* 2002;48: 38-43.
93. Tindholdt TT, Saidian S, Pripp AH, Tonseth KA. Monitoring microcirculatory changes in the deep inferior epigastric artery perforator flap with laser Doppler perfusion imaging. *Ann Plast Surg* 2011;67: 139-42.
94. Tindholdt TT, Saidian S, Tonseth KA. Microcirculatory evaluation of deep inferior epigastric artery perforator flaps with laser Doppler perfusion imaging in breast reconstruction. *J Plast Surg Hand Surg* 2011;45: 143-7.

95. Stannard JP, Gabriel A, Lehner B. Use of negative pressure wound therapy over clean, closed surgical incisions. *Int Wound J.* 2012 Aug;9 Suppl 1:32-9.
96. Peter Suh HS, Hong JP. Effects of Incisional Negative-Pressure Wound Therapy on Primary Closed Defects after Superficial Circumflex Iliac Artery Perforator Flap Harvest: Randomized Controlled Study. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138:6, 1333-1340.
97. Crist BD, Oladeji LO, Khazzam M, Della Rocca GJ, Murtha YM, Stannard JP. Role of acute negative pressure wound therapy over primarily closed surgical incisions in acetabular fracture ORIF: A prospective randomized trial. *Injury.* 2017;48:7, 1518-1521.
98. Svensson-Björk R, Hasselmann J, Acosta S. Evaluation of inguinal vascular surgical scars treated with closed incisional negative pressure wound therapy

using three-dimensional digital imaging-A randomized controlled trial on bilateral incisions. *Wound Repair Regen.* 2018;26:1, 77-86

99. Gabriel A, Shores J, Heinrich C, Baqai W, Kalina S, Sogioka N, Gupta S.

Negative pressure wound therapy with instillation: a pilot study describing a new method for treating infected wounds. *Int Wound J* 2008;5: 399-413.

영문요약

The efficacy of alternating infusion of oxygen with or without normal saline on cyclic negative pressure wound therapy

The concept of negative pressure wound therapy (NPWT) was introduced in the late 1980s and was commercialized with FDA approval (KCI VAC®) in 1995. Since then, it has been widely used in the treatment of various wounds including trauma, open wounds, pressure ulcers, diabetic foot and venous ulcers that are difficult to treat in a short time with conventional dressings.

However, there have been controversies that the NPWT may cause a decrease in perfusion while collapsing blood vessel and increasing only the rate of blood flow, which can worsen the ischemic state of the wound. To avoid these drawbacks, several modes of NPWT including intermittent, cyclic and NPWT with instillation have been applied. However, all these NPWT modes (intermittent,

cyclic, NPWTi) have no clear evidences with regards to the influence on the wound and peri-wound perfusion as well as wound healing itself.

The purpose of this study was to verify the efficacy of alternating infusion of oxygen, well known to form granulation tissue and to facilitate epithelialization by improving cell function and neovascularization during wound healing, with or without normal saline on cyclic NPWT.

With generating 6 whole layer skin defects of 5 x 5 cm at 5 cm intervals on the back of four 20 -25 kg Yorkshire pigs of 8 weeks old, cyclic NPWT alone was applied on 2 wounds of Group I as a control. Periodic oxygen infusion with cyclic NPWT was performed on 2 wounds of Group II, and periodic oxygen with normal saline infusion was made on 2 wounds of Group III. Depth, dimension, and volume of wounds were evaluated with inSight® (eKare Inc. USA) in 2 weeks. PeriScan

PIM 3 System estimated the perfusion amount of the wounds and the peri-wounds of 6 x 6 cm area. Statistically significant decrease of the dimension and the volume of wound was found in Group II (O₂) and Group III (Sal O₂) compared to the control group. The amount of perfusion on the wound and the peri-wound revealed no significant difference among three groups. The histological findings of H & E, MT staining of Group II & III showed stable granulation growth onto the epithelium and abundant collagen growth. Immunohistochemical staining of ki 67 and CD 31 in Group II & III revealed proliferation of wound healing cells and high endothelial cell ratios in the vicinity of epidermis.

In conclusion, oxygen with or without saline infusion on cyclic NPWT reduced the area and volume of wound and enhanced wound healing irrespective of perfusion.

Key words: negative pressure wound therapy, cyclic mode, oxygen, normal saline, wound healing, perfusion