

# Tromboksan Sentetaz İnhibitörü UK 38 485 in Yara İyileşmesi Sürecine Etkisi\*

Atila KORKMAZ  
Arif ÖZDEMİR  
Emin YİLDİRİM  
Nusret ARAS  
Feyzan ERCAN  
Ömer ULUOĞLU

THE EFFECT OF UK 38 485 ON WOUND HEALING

Geliş Tarihi 15 Nisan 1989  
Kabul Tarihi: 9 Mayıs 1989

Numune Hastanesi 6. Cerrahi Kliniği ve Gazi Cniv. Patoloji A.B.D. Ankara

## Ö Z E T

A.Ü. Tıp Fakültesi Hayvan Araştırma Laboratuvarında dişi, albino, 350 ile 450 gram selektif tromboksan A2 sentetaz inhibitörü olan UK 38 485 maddesinin yara iyileşmesine olan etkisi araştırıldı. Çalışma, deride oluşturulan yaranın gerilme kuvvetinin ve yaradaki iyileşme sürecinin histolojik olarak araştırılması gib iki esas parametreye dayandırıldı. İntraperitoneal olarak UK 38 485 verilen kobayların postoperatif 3., 5., 7., 10., ve 14. günlerde alınan derilerinde gerilme kuvveti bakımından kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlı bir fark tesbit edilemedi ( $P>0.05$ ). Ancak postoperatif 21. gün test grubu kobaylarında gerilme kuvvetinin kontrole nazaran anlamlı bir üstünlük gösterdiği bulundu ( $P<0.05$ ). Ayrıca postoperatif 5. günden itibaren test deneklerinde, yara iyileşmesi komponentlerinin kontrol gruplarına göre hemen tüm postoperatif günlerde daha olumlu geliştiği histolojik kesitlerin incelenmesinden anlaşıldı. Antitromboksan maddelerin daha çok yanık yaralarında mikrosirkülasyonu etkilemesi ile ilgili mevcut çalışmaların ışığı altında yapılan bu çalışmada termal olmayan yaralarda da antitromboksan maddelerin yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği, fiziksel ve histolojik parametreler kullanılarak ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: UK 38 485, Yara iyileşmesi

T Kİ Tıp Bil Araş Dergisi, C.8, S.3,1990, 245-252

Araşidonik asidin ilk prostaglandin (PG) metabolitleri olan stabil PGE2 ve PGF2a nın yaklaşık

\*Bu çalışma A. Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı'nın katkılarıyla yapılmıştır.

Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri ARAŞTIRMA Dergisi C.8, S.3,1990  
Turkish Journal of RESEARCH in Medical Sciences V.8, N.3, 1990

## SUMMARY

The effect of UK 38 485, a synthetic and selective inhibitory substance of thromboxane A2 synthetase, on wound healing was investigated at the Animal investigations laboratory of the School of Medicine of Ankara University, using female and albino sixty guinea-pigs, 350 to 450 gm weight. Two main parameters were used in the study in which one of them was the histological examination of control animals. No statistically significant differences were found ( $P>0.05$ ) in the tensile strength measurements of both groups of the guinea-pigs sacrificed on the third, fifth, seventh, tenth and fourteenth postoperative day. On the twenty-first day, however, this difference was statistically significant ( $P<0.05$ ) in favor of the test animals. Moreover, in the examination of the histological sections, positive findings of wound healing criteria were more clearly in the test groups than those of controls after the fifth postoperative day. Antithromboxane substances have been usually used in the studies of burn wounds healing have been attributed to their preventive roles on dermal microcirculation. In this study, the effects of an antithromboxane substance, UK 38 485, on non-thermal wounds were investigated and its positive properties on healing process was assessed using both physical and histological parameters.

Key Words: UK 38 485, Wound healing

T J Research Med Sri, V.8, N.3,1990,245-252

25 yıl önce bulunması birçok fizyolojik olaylara yeni bakış açısı getirmiştir (14). Bu PG lere meydana getiren ara maddeler PGG2 ve PGH2 nin enzimatik transformasyonu ile oluşan tromboksan

A<sub>2</sub>(TxA<sub>2</sub>) nin 1975 yılında (10) ve prostasiklinin de 1976 yılında (18) keşfedilmesi ile hücre bazında homeostasis konusunda yeni düşünceler ortaya çıkmıştır. Trombositlerde bulunan TxA<sub>2</sub> ile vasküler endotelden salgılanan PGI<sub>2</sub> nin cAMP üzerindeki zıt etkileriyle meydana gelen kritik antiagregan dengenin çeşitli hücrel mekanizmaları modüle ettiği bilinmektedir (14). Bu dengedeki değişiklikler aynı zamanda bazı hastalıkların patofizyolojisinde de rol oynamaktadır. Jonsson (13) derinin araşidonik asiti PG lere ve tromboksana çevirme kapasitesi olduğunu bildirdikten sonra deriyi ilgilendiren patolojik olaylarla PG lerin ilişkisi araştırılmış ve araştırmaların büyük çoğunluğu yanık yaralarında yapılmıştır (5,6,7,11,12,20,21,22). TxA<sub>2</sub>-PG<sub>12</sub> dengesi ile yanık dışı yaralar arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar yok denecek kadar azdır (2,3,4,15,19). Son yıllardaki çalışmalar genellikle yanık yaralarının antitromboksan maddelerle iyileştirilmesi üzerinde yoğunlaşmış (4,5,20,22). Ancak yara iyileşmesi sürecinde bu maddelerin etkileri bugüne kadar fiziki deneylerle veya histolojik olarak gösterilmemiştir. Bu çalışmada multienzim sistemini (prostaglandin sentetaz) inhibe ederek etki yapan nonsteroid anti-inflamatuar maddeler (NSAİM) yerine selektif olarak tromboksan A<sub>2</sub> yi enzim seviyesinde bloke eden sentetik, uzun etkili UK 38 485 maddesi kullanılarak bu selektif inhibisyonun yara iyileşmesi üzerine etkisi araştırılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Deneyler 60 adet dişi, albino ve ağırlıkları 350 gr ile 450 gr arasında olan koyalarda gerçekleştirildi. Kontrol ve test grubu olarak öncelikle iki ana gruba ayrılan koyalardan test grubuna A.Ü.Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalında 1 gamma/0.1 ml konsantrasyonda hazırlanan UK 38 485 maddesi 8 saat aralıklarla 0.250 ml i.p. olarak verildi. Kontrol grubuna da aynı şekilde 8 saat aralıklarla 0.250 ml şalin solüsyonu i.p. verildi.

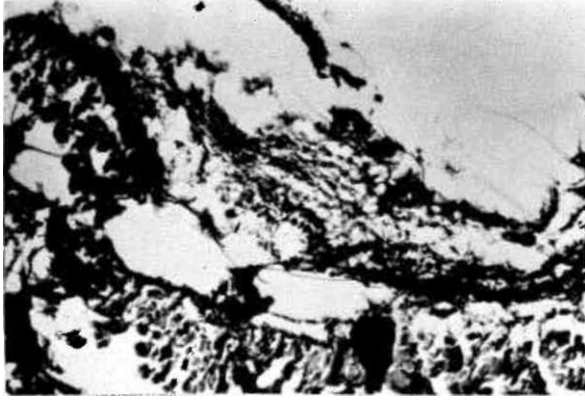
Antitromboksan UK 38485 ve şalin solüsyonunun ilk dozları tatbik edildikten hemen sonra koyalarda %25 lik uretanın 250 mg/ml konsantrasyonda hazırlanarak 1350 mg/kg dozda i.p. olarak verilmesiyle anestezize edildiler. Anesteziyi takiben insizyonun yapılacağı sırt bölgesi genişçe traş edilerek povidone iodine solüsyonu ile temiz-

lendi. Daha sonra steril koşullar altında, sırtın interskapuler kısmında ve orta hatta 3 cm uzunluğunda, geri ve deri altına kas fasiasına kadar geçen vertikal bir insizyon standart olarak tüm hayvanlarda yapıldı. Hemostaz için sadece hafif olarak manüel kompresyon yapıldı, herhangi bir yabancı madde yarada bırakılmadı. Açılan insizyonlar hemen 4 adet tek tek 5/0 polipropilen sütürlerle primer kapatıldı.

Numaralanan koyalarda üçerlik gruplar olarak kafeslere kapatılarak bilinen laboratuvar yemleri ile beslendiler ve su aldılar.

Kontrol ve test koyalarda, öldürülerek derilerinin çıkarılacağı 3., 4., 7., 10., 14., ve 21. postoperatif günler esas alınarak her grupta 5'er koyalarda olacak şekilde randomize 6 subgruba ayrıldılar. Her bir grupta deri çıkarılana kadar test veya kontrol maddeleri muntazam olarak verildi. Gereken postoperatif günlerde koyalarda servikal dislokasyon ile öldürülerek sırttaki mevcut insizyon orta kısımda kalacak şekilde derileri geniş olarak çıkarıldı. Dermatome bıçakları kullanılarak 8 cm uzunluğunda ve 1 cm eninde iki adet deri şeridi oluşturuldu. İnsizyonun başlangıç ve bitim noktalarının deri şeridi sütürler dikkatli bir şekilde alındı. Deri şeridinin biri histolojik inceleme için %10 luk formalin solüsyonuna, diğeri ise hemen taze olarak kopma ve gerilme kuvvetlerinin ölçümü için şalin solüsyonuna konularak taşındı.

Kopma kuvveti ölçümleri Türk Standartları Enstitüsü Kimya Laboratuvarında instron marka (TT-CM Model, Instron Eng instron marka (TT-CM Model, instron Eng Cooperation, Massachusetts, USA) tensiyometre kullanılarak yapıldı. Kopma ve daha sonra gerilme kuvveti ölçülecek olan deri şeridindeki insizyonun her iki ucundan ve ortasından olmak üzere üç ayrı noktadan mikrometre ile deri kalınlığı ve ayrıca deri şeridinin insizyon kısmındaki eni ölçüldü. Üç noktadan alınan kalınlık değerlerinin ortalaması alınarak şerit eni ile çarpıldı ve kesit yüzey alanı (cross sectional area) hesaplandı. Deri şeridinin sabit olarak tutulacağı tensiyometre kafaları, aralarındaki mesafe 6 cm olacak şekilde ve kafaların birbirinden uzaklaşarak yaratacağı gerilme hızı 10 mm/dakika olarak ayarlandı ve tüm ölçümlerde standart olarak kullanıldı. Daha sonra deri şeridi, kapsadığı insizyon kafalarının arasındaki mesafenin



Şekit 1 UK 38 485 verilen kobaylardan postoperatif 5.gün alınan histolojik kesitlerde zayıf inflamatuvar granulasyon dokusu ve kollagen oluşumu belirgin bir şekilde görülmektedir.

Um ortasına gelecek şekilde tensiyometre aletine yerleştirildi. Alet çalıştırılarak derinin insizyondan kopma kuvveti kimograf tarafından yazdırıldı ve gram cinsinden kaydedildi. Bulunan değerle, ölçüm yapılan deri şeridi için daha önce hesaplanan kesit yüzey alanına bölünerek birim alana düşen gerilme kuvveti (tensile strength) ortaya çıkarıldı.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalında deri şeritlerinin parafin kesitleri alınarak genel değerlendirme için hematoksilin & eosin ile, neovaskülarizasyon için PAS ile ve kollagen için van Gieson ile boyandı. Yaradaki epiteliyal değişikliklerin, hücrel kompaktlaşmanın, inflamatuvar granulasyon dokusunun, subepiteliyal lökosit infiltrasyonunun, neovaskülarizasyon ve kollagen oluşumunun durumları ayrı ayrı olarak deney hakkında hiçbir bilgisi olmayan hep aynı patolog tarafından + dan + + + + ya kadar değer verilerek incelendi ortalama değerleri sonuca esas alındı.

Çift kör yöntem uygulanarak elde edilen fiziki ve histolojik sonuçlar, deneyin yönetildiği A.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalınca değerlendirilmiştir.

Yaralarında ödem, hematoma, ayrılma, enfeksiyon gibi problemler olan kobaylar çalışma dışı bırakılarak yerlerine yenileri konulmuştur.

Alınan sonuçlar Student t testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

## SONUÇLAR

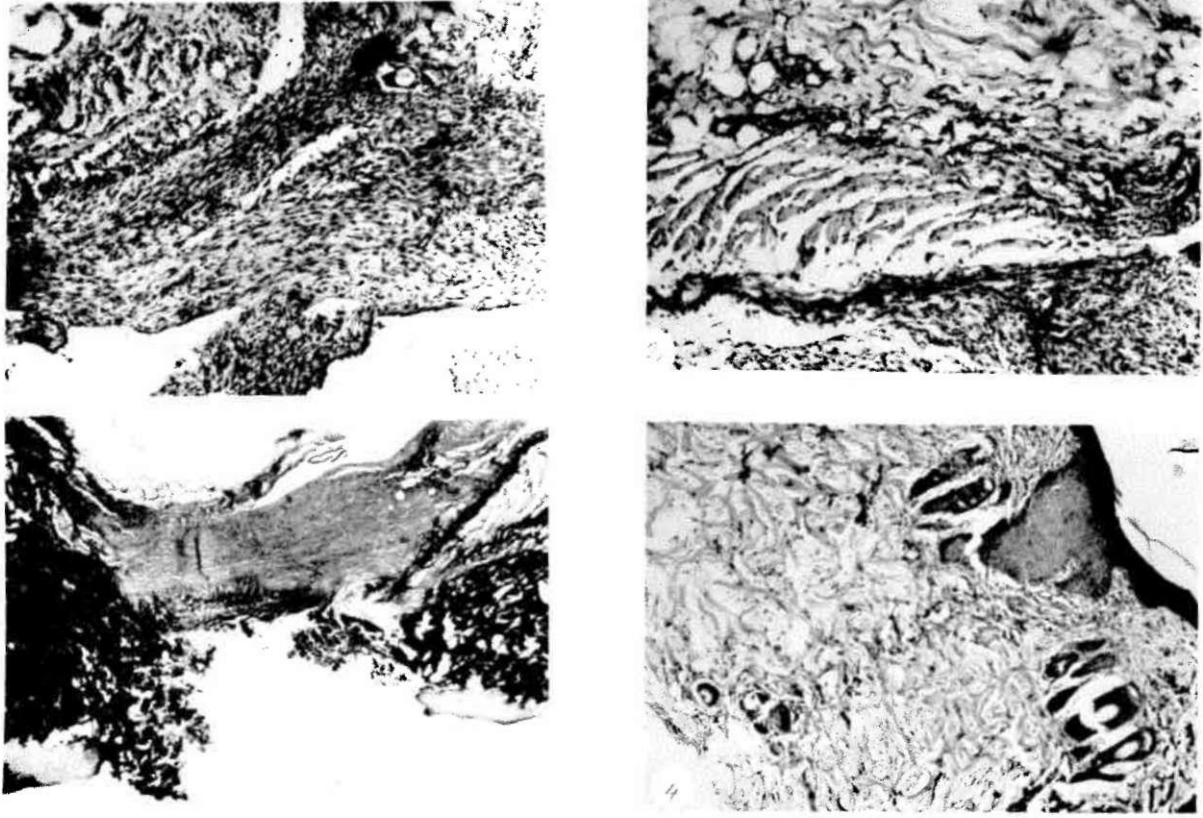
Postoperatif 3. gün deri şeritleri çıkarılan kobaylarda gerilme kuvveti kontrol grubunda  $2.50 + 1.40$  gr/mm<sup>2</sup> test grubunda ise  $1.48 + 0.19$  gr/mm<sup>2</sup> bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayan ( $P > 0.05$ ) bu gruplarda histolojik olarak da yara iyileşmesi bakımından belirgin bir fark yoktu.

Postoperatif 5. günde kontrol grubunda gerilme kuvveti ortalama  $6.63 + 2.09$  gr/mm<sup>2</sup> iken test grubunda bu değer  $5.34 + 1.62$  gr/m<sup>2</sup> olarak bulundu. Kontrol ve test kobayları arasında gerilme kuvveti bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın tesbit edilmediği ( $P > 0.05$ ) bu postoperatif günde test grubunda inflamatuvar granulasyon dokusu ile kollagen oluşumunun daha belirgin olduğu görüldü (Şekil 1). Diğer yara iyileşmesi kriterleri bakımından ise bariz bir farklılık mevcut değildi.

Deri şeritlerinin alındığı postoperatif 7. gün ölçümü yapılan gerilme kuvveti kontrol grubunda  $16.28 + 1.97$  gr/mm<sup>2</sup> iken antitromboksan alan grupta  $23.79 + 5.0\%$  gr/mm<sup>2</sup> idi. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bu grupta histolojik olarak önemli farklılıklar vardı. Test grubunda yüzey epitel değişiklikleri, fibroblastik proliferasyonun hakim olduğu hücrel kompaktlaşma, inflamatuvar granulasyon dokusu, neovaskülarizasyon ve kollagen oluşumu kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde daha fazla gelişmişti (Şekil 2).

Postoperatif 10. gün bulguları olarak gerilme kuvveti kontrol grubunda  $42.15 + 9.99$  gr/mm<sup>2</sup> test grubunda  $18.24 + 3.52$  gr/mm<sup>2</sup> idi. Kontrol ve test grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ( $P > 0.05$ ). Ancak histolojik olarak test grubunda özellikle fibroblast hakimiyeti kompaktlaşma ve inflamatuvar granulasyon dokusu gelişimi daha dikkat çekiciydi. Yüzey epitel değişiklikleri, neovaskülarizasyon ve kollagen oluşumu açısından kontrol ve test grupları farklılık göstermiyordu.

Gerilme kuvveti sonuçları derileri cerrahi işlemden 14 gün sonra alınan kobaylardan kontrol grubuna dahil olanlarda  $38.93 + 6.37$  gr/mm<sup>2</sup> test grubunda da  $45.04 + 8.18$  gr/mm<sup>2</sup> olarak bulundu ( $P > 0.05$ ). Histolojik kesitlerin incelenmesinde ise



Şekil 2. Postoperatif 7.gün test grubunda granulasyon dokusu (1), hüresel kompaktlaşma ve neovaskülarizasyon (2), kollagen oluşumu (3) kontrol grubuna göre (4) daha belirgindi.

test grubunda yüzey epitel değişiklikleri, fibroblastik proliferasyon gösteren kompaktlaşma ve granulasyon dokusu oluşumu, neovaskülarizasyon ve kollagen gelişimi kontrol grubuna göre tüm deneklerde çok daha fazla orandaydı. Bu postoperatif günde özellikle granulasyon dokusundaki fibroblastik aktivite, neovaskülarizasyon ve kollagen gelişimi test grubunda çok dikkat çekiciydi (Şekil 3).

Postoperatif 21. gün öldürülerek hemen deri insizyonlarının gerilme kuvveti ölçümü yapılan kontrol kobaylarında  $48.93 \pm 6.37$  gr/mm<sup>2</sup> ve UK 38 485 alanlarda  $73.42 \pm 6.85$  gr/mm<sup>2</sup> şeklinde sonuç alındı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P < 0.05$ ). 21. gün histolojik kesitlerinin melenmesinde test kollagen oluşumunun kontrole göre daha gelişmiş olduğu, inflamatuvar granulasyon dokusunun ise test grubunda çok azaldığı görüldü (Şekil 4).

Elde edilen bu sonuçlara göre tromboksan sentetaz inhibitörü alan kobaylarda yara iyileşmesi

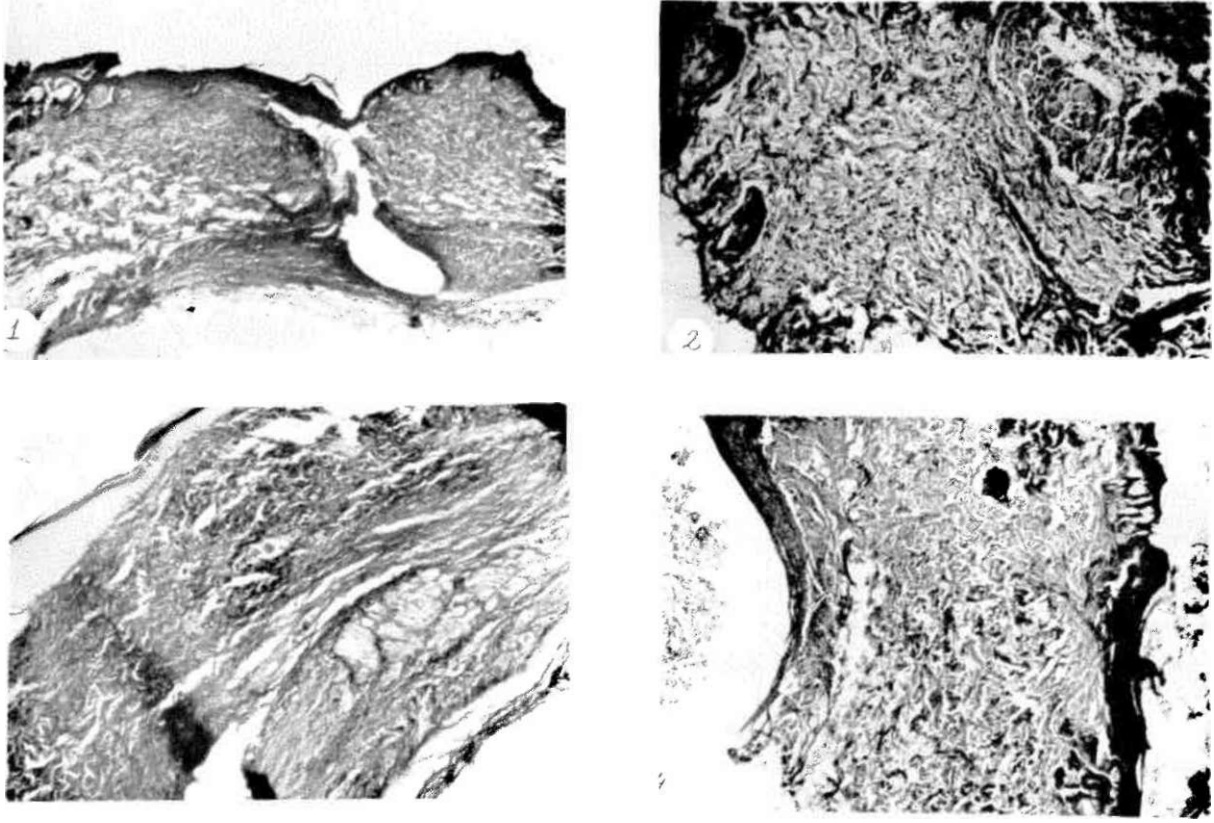
süreci ilk günlerde kontrol grubuna göre fiziki ve histolojik bir farklılık görülmezken postoperatif 5. günün itibaren histolojik kesitlerin incelenmesinde özellikle, fibroblastik aktivitede, granulasyon dokusu oluşumunda, neovaskülarizasyon ve kollagen gelişiminde kontrol grubuna göre belirgin bir artış izlenmiştir. Postoperatif 21. günde granulasyon dokusunun deneklerde hemen hemen kalmaması ve gerilme kuvveti ölçümlerinde de bu postoperatif günde test grubu lehine istatistiksel anlamlı bir farkın bulunması antitromboksan maddelerin yara iyileşmesini olumlu olarak etkilediğini göstermektedir.

Kontrol ve test grubu kobaylardan alınan gerilme kuvveti ve histolojik inceleme sonuçlarının postoperatif günlere dağılımı Tablo 1 ve Tablo 2 de gösterilmiştir.

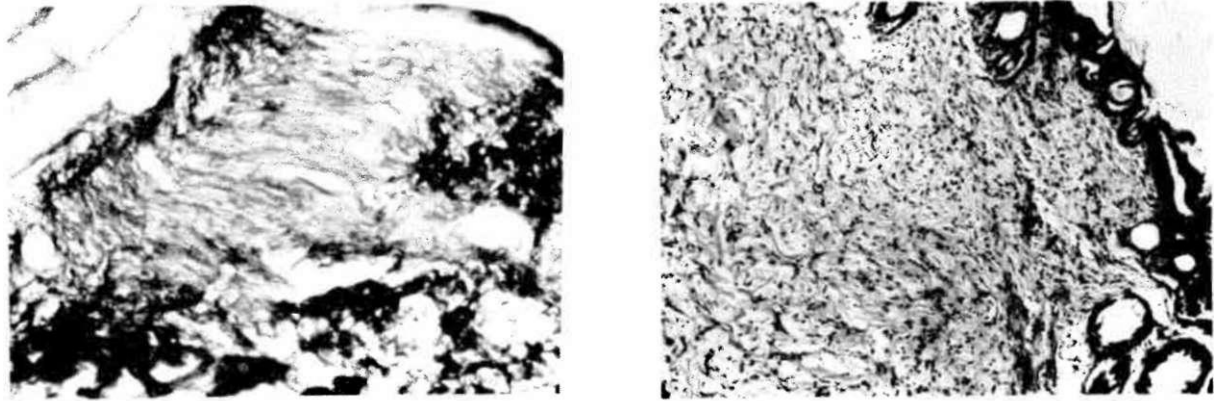
#### TARTIŞMA

TxA<sub>2</sub>-PG<sub>12</sub> dengesinin homeostazisi sağlamadaki önemi henüz yeni anlaşılmaktadır. Bu

Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri ARAŞTIRMA Dergisi C.8, S.3, 1990  
Turkish Journal of RESPARCII in Medical Sciences V.8, N.3, 1990



Şekil 3. Postoperatif 14. günde test grubu kesitlerinde fibroblastik hakimiyetli kompaktlaşmanın (1), neovaskularizasyonun (2) ve kollajen oluşumunun (3) kontrol grubuna (4) göre daha iyi geliştiği görülmektedir.



Şekil 4. UK 38485 verilen test grubu koyalarda postoperatif 21. günde kompaktlaşma, neovaskularizasyon ve kollajen oluşumunun (solda) kontrol grubuna oranla (sağda) daha iyi olduğu ve granülasyon dokusunun kalmadığı görülmektedir.

dengein derideki mikrosirkülasyonda en önemli unsur olduğu ve bozulduğunda dermal iskerninin meydana geldiği öne sürülmüştür (7). Özellikle yanıkların patogenezinde tromboksamın çok önemli

rolü olduğu ortaya konulduktan sonra antitromboksan maddelerin yanık tedavisindeki yeri tartışılmaya başlanmıştır (6,7). TxA2'nin daha çok mikrosirkülasyonu bozduğu (6,7,20,22) ve yanık

Tablo 1. Postoperatif Günler

Gruplar	3	5	7	10	14	21
Kontrol	2.50 + 1.40	6.63 + 2.09	16.28 + 1.97	42.15 + 9.99	38.93 + 6.37	54.67 + 6.69
Test	1.48 + 0.19	5.34 + 1.62	23.79 + 5.96	18.24 + 3.52	45.04-8.18	73.42 + 6.88
P Değeri	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

Tablo 2. Postoperatif Günler

Histolojik Kriterler	3		5		7		10		14		21	
	K	T	K	T	K	T	K	T	K	T	K	
Yüzey epitel değiş.	++		+				+++	++	+++	++	+++	++
Kompaktlaşma	+	+	+	+	+	+	+++	++	+++	++	+++	++
Inf.Granülasyon Dok.	+++	+++	++	++	+++	++	+++	+	+++	++	+++	++
Lökosit infiltrasyonu	+	+	+	+	++	+	++	-	+	+	++	+
Neovaskülarizasyon	+	+	+	+	+	+	+++	+	+	+++	+	+
Kollagen oluşumu	-	-	+	++	+	+	+++	+	++	+	+++	++

yaralarından PG12 ile birlikte bol miktarda izole edildiği (11,21) bilinmektedir. Mikrosirkülasyonun, bazı spesifik antitromboksan maddeler kullanılarak korunabileceği ve iyileşmenin hızlandırılabilirliği DelBeccaro (6) tarafından gösterilmiştir. Kullanılan bu spesifik antitromboksanlar arasında asetil salisilik asit ve indometasin (5), imidazol, dipiridamol ve metimazol gibi sistemik etkili NSAİM ler (6) ve metilprednizolon asetat (22) sayılabilir.

Termal bir yaralanma ile TxA2-PG12 dengesinin neden TxA2 lehine bozulduğunu açıklayan bir çalışma mevcut değildir. Ayrıca Harms (11) PG12 nin de yanık yaralarında bol miktarda bulunduğunu bildirmiştir. Ancak Txa2 potent bir vazokonstriktör ve agregatör olarak dermal iskemiden sorumlu tutulmaktadır.

Homeostazisi sağlayan bu iki maddenin yanık dışı yaraların patogenezinde ne dereceye kadar etkili olduğu bilinmemektedir. Aslında yaralardaki inflamatuvar eksudada ve hasarlı dokuda PGE1 ve PGE2 nin artmış konsantrasyonlarda bulunduğu Tx2 ve PG12 yıkım ürünleri olan TxB2 ve PGE2 nin inflamatuvar eksudada bol miktarda bulunarak imflamasyonunu kardinal belirtilerini kuvvetlendirdikleri bilinmektedir (15). PG lerin yara iyileşmesi sürecine olan etkilerinden bilinenleri son derece azdır. McGrath (15) PG lerin hem infiamasyonu artırdıkları hem de myofibroblastları

stimüle ettiklerini, böylece yara kontraksiyonunun meydana geldiğini belirterek yara iyileşmesini hızlandırmak için antiprostaglandin maddeler kullanmıştır. PGE1 ve PGE2 nin fibroblast proliferasyonunu inhibe edici, ayrıca PGE2 nin kollagen oluşumunu önleyici etkileri olduğu ileri sürülmüştür (4,19). Wahl (24), PG lerin makrofajlardan kollagenaz enzimini salgılatıklarını ve bu etkinin indometasin ile önlendiğini göstermiştir. Yine Boutwell (2) indometasin ve asetil salisilik asit gibi antitromboksanların, PG sentezi ile birlikte çok önemli bir epidermal hücre proliferasyonu belirleyicisi olan ornitin dekarboksilaz enzimini inhibe ettiğini bildirerek dokuların yeterli miktarlarda PG sentez, edememelerinin yara iyileşmesini kötü yönde etkileyebileceğini ileri sürmüştür. Solaman (23) da yanıklarda aspirin ve indometasin ile PGE2 nin inhibe edilmesinin yeni kollagen oluşumunu azalttığını ortaya koymuştur.

Tüm bu bilgiler dikkate alındığında PG lerin yara iyileşmesindeki rollerini yalnız mikrosirkülasyona veya kollagene olan etkilerine bağlamak hata olabilir. Çünkü yara iyileşmesi multifaktöryel etkiler altında olan ve çeşitli komponentleri olan kompleks bir olaydır. Cuono (4) birçok PG nin, ilaçların alışılmış "yükselme ve düzleşme" şeklindeki doz-cevap eğrisine sahip olduğunu ve global antiprostaglandin kullanımı ile

tüm PG lerin aynı derecede uniform olarak sentezlerinin inhibe edilemeyeceğini ileri sürmüştür. Aynı otör bu etkilerin türler arasında hatta aynı organizmada farklı dokularda farklı cevaplara yol açtığı belirtmiştir (4).

Çalışmamızda PG inhibitörlerine olan yoğun ilgiden yola çıkarak özellikle yanık yaralarının patogenezinin sorumlu tutulan TxA2 nin selektif bir inhibitörünü kullanarak yanık dışı oluşturulan deneysel yarada iyileşme sürecini hem fiziki hem de histolojik parametrelere göre değerlendirdik. Elde edilen sonuçlar itibarıyla iyileşmenin erken döneminde (postoperatif 5. güne kadar) kontrol ve test grupları arasında tansiyometrik ve histolojik açıdan farklılık yoktu. Erken dönemde inflamatuvar granülasyon dokusunun test deneklerinde daha hakim olması McGrath'ın (15) PG Herin inflamatuvar etkileri üzerine olan görüşlerini destekler nitelikteydi. Postoperatif 5. ve 7. günde özellikle kollagenin artışı ve 7. günden itibaren deneyin son gününe kadar test grubu kobaylarda fibroblastların sahneye aşırı hakimiyeti bu konuda Cuono (4) ve Raisz (19) in görüşlerini doğrulamaktadır. PGE1 ve PGE2 nin fibroblast proliferasyonunu ve kollagen oluşumunu inhibe edici bu etkilerinin selektif bir antitromboksan ajan ile de ortaya çıkması ilginçtir.

PG lerin neovaskülarizasyon üzerine etkileri çok açık değildir. Ben Ezra (1) PGE1 in böyle bir etkisi olduğunu bulmuştur. PGE2 nin bu etkisinin zayıf da olsa mevcut olduğu ancak PGF serisinin, PGA1, PGD2 ve PG12 nin anjiyogenik etkilerinin bulunmadığı ileri sürülmüştür (9). TxA2 ile neovaskülarizasyon arasında bir ilişki olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak serimizde test grubunda postoperatif 7. ve 14. günlerde belirgin bir neovaskülarizasyon izlenmiştir.

Postoperatif 5. günden itibaren test grubunda fibroblastik hakimiyetin görülmesi, neovaskülarizasyon ve kollagen oluşumunun daha iyi olması, granülasyon dokusu ile hücrel kom-

paktlaşmanın daha belirgin olması yara iyileşmesinin bu grupta histolojik olarak çok daha iyi olduğunu göstermektedir.

Gerilme kuvveti her ne kadar kontrol ve test hayvanlarında postoperatif 21. gün dışında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç vermemişse de genel olarak bulunan değerlerin kontrol grubuna göre daha yüksek oluşu da histolojik bulguları desteklemektedir.

Postoperatif 21. gün test deneklerinin tümünde granülasyon dokusunun hemen hemen hiç kalmaması ve yara iyileşmesindeki pozitif sonuçlar antitromboksan maddelerin mikrosirkülasyonu koruyucu etkisine bağlanmıştır (5,6,20,22). Ancak bu maddelerin topikal kullanımı ile iyi sonuç alınmamıştır (7). Yine mikrosirkülasyonun bozulmasından sorumlu T1A2 ye cAMP üzerinde zıt etkili PG12 nin dermal sirkülasyonu artırıcı (8) ve vazodilatör, sitoprotektif etkileri (18) çok iyi bilinmesine rağmen iskemik ülserlerde kullanımı yaraları genişleterek kötü bir sonuç doğurmuştur (3). O halde bu tip yaraların iyileşme sürecinde PG lerin etkilerini daha kapsamlı düşünmek yararlı olacaktır.

Yara iyileşmesi çalışmaları derilerinde birbirinden bağımsız kıl follikülleri bulundurmaları ve bu yönleriyle insan derisine yakın bir çalışma ortamı verdiklerinden dolayı genellikle kobaylarda yapılmaktadır (25). Bu çalışmalar içinde yaranın gerilme kuvvetine alt fiziki, mekanik ölçümler oldukça önemlidir (16). Literatürde PG lerin ve antiprostaglandinlerin yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştıran kısıtlı çalışmalar arasında fiziki parametrelerin kullanıldığı bir çalışma mevcut değildir.

Sonuç olarak antitromboksan maddelerin yara iyileşmesi üzerine olumlu etki yaptığını ancak bu etkilerinde hangi fizyolojik olayları modüle ederek görev yaptıklarının daha net ortaya konması gerektiği kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

Ben Ezra D: Neovascrogenic ability of prostaglandins, growth factors and sythetic chemoattractants. Am. J. ophthalmol. 86: 455-461,1978.

Boutwell RKK: Factors promoting epidermal cell proliferation. In: dineen, P., Hildick-Smith, G. eds: The Surgical Wound, pp. 90-96, Lea & Febiger, Philadelphia, 1981.

Cronenweett J L, Zelenock GB, Whitehouse WM, Lindenauer SM, Graham LM, Stanley JC: Prostacyclin treatment of ischemic ulcers und rest pain in unreconstructible peripheral arterial occuuluszive disease. Surgery. 100:369-375,1986.

Cuono CB: Prostaglandin inhibitors and wound healing. Plasticand Reconstr. Surg. 70:514-515,1982.

5. DelBeccaro EJ, Hegggers JP, Robson MC: Preventing the prostaglandin effect on dermal ischemia in the burn wound. *Surg. Forum.* 24: 603-605,1978.
6. DelBeccaro EJ, Robson MC, Hegggers JP, Swaminathan R: The use of specific thromboxane inhibitors to preserve the dermal microcirculation after burning. *Surgery.* 87: 137-141,1980.
7. Fang C, Alexander JW, Macmillan BG, Austin LS, Failure of topical prostaglandin inhibitors to improve wound healing following deep partial-thickness burns. *J. Trauma.* 23: 300-304,1983.
8. Grcatorex RA: Prostacyclin infusion in critical ischemia of the lower limb. *Br. J. Surg.* 71: 382-384,1984.
9. Gullino PM: Angiogenesis factor (s). In: Baserga R eds. *Handbook of Experimental Pharmacology.*, pp.427-449. Springer-Verlag, New York, 1981.
10. Hamberg M, Svecensson J, Samuelsson B: Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA:* 72: 2994-2998, 1975.
11. Harms BA, Bodai BI, Smith M. Prostaglandin release and altered microvascular integrity after burn injury. *J. Surg. Res.* 31:274-28,1981.
12. Hegggers JP, Loy GL; Robson MC: Histological demonstration of prostaglandins and thromboxanes in burned tissue. *J. Surg. Res.* 28: 1-117, 1980.
13. Jonsson Ce: Prostaglandins in burn injury. In: Robinson III eds. *Prostaglandin synthetase inhibitors*, pp. 51-58, Raven Press, New York., 1971.
14. McGiff JC: Prostaglandins, prostacyclin, and thromboxanes. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 21: 479-509, 1981.
15. McGrath MI: The effect of prostaglandin inhibitors on wound contraction and the myofibroblast. *Plastic and Reconstr. Surg.* 69: 74-74, 1982.
16. Milch RA. Tensile strength of surgical wounds. *J. Surg. Res.* 5: 377-380, 1965.
17. Moncada S, Bunting S, Mullane K, Thorogood P, Vane JR, Raz A, Needleman P: A selective inhibitor of thromboxane synthetase. *Prostaglandins.* 13: 611-618,1977.
18. Moncada S, Higgs EA. Vane JR: Human arterial and venous tissues generate prostacyclin, a potent inhibitor of platelet aggregation. *lancet.* 1: 18-21,1977.
19. Raisz LG, Koolemans-Beynen AR: Inhibition of bone collagen synthesis by prostaglandin 12 in organ culture. *Prostaglandins.* 8: 377-379, 1974.
20. Robson MC, DelBeccaro III, Hegggers JP: The effect of prostaglandins on the dermal microcirculation after burning, and the inhibition of the effect by specific pharmacological agents. *Plast. Reconstr. Surg.* 63: 781-786,1979.
21. Robson MC, DelBeccaro EJ, Hegggers JP: Increasing dermal perfusion after burning by decreasing thromboxane production. *J. Trauma.* 20:722-725, 1980.
22. Robson MC, Kucan JO, Paik KI: Prevention of dermal ischemia after thermal injury. *Arch surg.* 113: 621-625,1978.
23. Solaman JC, Cha CM, Henry W, Clow GHA: Collagen synthesis and prostaglandin inhibition in burns. *Surg. Forum.* 24: 601-602, 1978.
24. Wall SM: The role of mononuclear cells in the wound repair process. In: Dineen, P., Hildick-Smith, G. eds. *The surgical wound*, pp. 63-66. Ix-a & Febiger, Philadelphia, 1981.
25. White WL, Brody GS, Glaser AA, Marangoni RD, Beckwith TG, Must JS, Lehman JA Jr. Tensometric studies of unwounded and wounded skin: Results using a standardized testing method. *Ann. Surg.* 173: 19-25,1971.