

Yara İyileşmesine Difenilhidantoin'in Olumlu Etkileri

THE POSITIVE EFFECTS OF DIPHENYLHYDANTOIN ON WOUND HEALING

Dr.Mustafa TURAN (*), Dr.Cihan YILDIRIR (*), Dr.M.Şehsuvar GÖKGÖZ (*),
Dr.Harun ANALAY (*), Dr.Esin YILDIZ (**), Dr.Handan AKER (**)

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı (*), Patoloji Anabilim Dalı (**), SİVAS

ÖZET

Yara canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel devamlılığının bozulması, yara iyileşmesi ise travma ile başlatılan düzgün sıralı hücresel ve biyokimyasal olayların yeni doku oluşumu ile sonuçlanmasıdır. Sporadik raporlar bir antikonvülzan olan Difenilhidantoin (DPH)'in yaralara topikal uygulananın yara iyileşmesine olumlu etkileri olabileceğini belirtmektedir.

Amaç: Bu çalışmamızda yaralara topikal DPH uygulananın yara iyileşmesine etkilerini gözlemlemeyi amaçladık.

Durum Değerlendirmesi: Yaralardaki iyileşmelerin gecikmesi önemli bir klinik problemdir. Bu çalışmamızın yara iyileşmesinde karşılaşılan bu önemli problemin çözümüne yardımcı olacağına inanıyoruz.

Yöntem: 42 sıçan kontrol ve DPH grubu olmak üzere 21 sıçanlı iki gruba ayrıldı. 42 ratın karın ve sırtlarına 2.5 cm'lik cilt insizyonları oluşturuldu. Kontrol grubundaki 21 sıçanın insizyon hatlarına hergün 0.5 cc serum fizyolojik uygulanırken DPH grubundaki 21 sıçanın insizyon hatlarına 12.5 mg DPH içeren 0.5 cc Fenitoine Rubra (Laboratorios Rubio, S.A.) topikal olarak uygulandı. Sıçanların sırt insizyon hatlarından üçüncü, altıncı ve onuncu gün hazırlanan cilt örnekleri ışık mikroskopisinde incelendi. Karın insizyonlarından onuncu gün hazırlanan cilt şeritlerinde tensiometrik yara ayrılması dayanıklılık ölçümleri yapıldı. Histopatolojik sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi kullanılırken, tensiometrik analiz sonuçlarının değerlendirilmesinde Student-t testi kullanıldı.

Çıkarımlar: DPH uygulanan sıçanların insizyon hatlarındaki kollajen yığılımında, neovaskülarizasyonda, granülasyon dokusunda ve epitel dokusunda kontrol grubuna göre anlamlı artış tespit edildi ($p<0.01$). DPH uygulanan yaraların yara ayrılması gerginliği 17 ± 2 Newton bulunmuşken serum fizyolojik uygulanan kontrol grubunda 12 ± 3 Newton bulundu.

Sonuç: Bu sonuçlar ışığında antiepileptik ilaçların en önemlilerinden biri olan DPH'in insizyon hatlarına topikal uygulanmasının yara iyileşmesine olumlu etkilerinin olduğu kanaatine vardık.

Anahtar Kelimeler: Yara iyileşmesi, difenilhidantoin

SUMMARY

Wound is the disruption of the anatomic and functional continuity of the living tissue. Wound healing is the conclusion of regular sequenced cellular and biochemical events that has been taken place by trauma, with the formation of new tissue. Sporadic reports indicate that Diphenylhydantoin(DPH) an anticonvulsant may significantly promote wound healing following topical application of wounds. In this study, we sought to determine the effects of topical application of DPH on wound healing. Delayed healing and dehiscence of operative wounds

represents a significant clinical problem. We hope this study will be helpful in solving these problems. 42 rats were equally divided into two as control group and DPH group. Skin incisions of 2.5 cm were performed on the backs and abdomen of the 42 rats. While 0.5 cc normal saline was applied on 21 rats of control group, 0.5 cc Fenitoin Rubra (Laboratories Rubia, S.A.) containing 12.5 mg DPH was applied on the incision lines of 21 DPH group rats. Skin strips which were prepared from the caudal dorsal skin incisions on days 3, 6 and 10 were examined with light microscopy. On the skin strips taken on the tenth day from the cephalad incisions, tensiometric wound separation resistance measures were performed. While statistical analysis of histopathologic results were done with Mann Whitney U test, analysis of tensiometric measurement results were done with Student t test. A significant increase in the collagen mass, neovascularization, granulation tissue and epithelial tissue on the incision lines of DPH group rats was determined with respect to control group ($p < 0.01$). Wound breaking strength was found out to be 17 ± 2 Newton in the DPH group and 12 ± 3 Newton in the normal saline applied group. With regard to these results, we concluded that the topical application of DPH, that is one of the most important among antiepileptic drugs, has some positive effects on wound healing.

Key Words: Diphyhydantoin, wound healing

Yara, canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel devamlılığının bozulmasıdır, yara iyileşmesi ise travma ile başlatılan düzgün sıralı hücrel ve biyokimyasal olayların yeni doku oluşumu ile sonuçlanmasıdır (1). İyileşme olayı 1. İnflamasyon 2. Kollajen birikmesi ve 3. Kollajen maturasyonu aşamalarından meydana gelir. İnflamasyon aşamasının inflamatuvar hücre erken migrasyon dönemi ve inflamatuvar hücre proliferasyon dönemi olmak üzere 2 fazı vardır. İyileşme fenomeni hücrel migrasyon ve proliferasyonu kapsayan dinamik bir olaydır (2).

Ciltte insizyon oluşunca, insizyon hattında birçok epitel, dermal ve bağ dokusu hücreleri ölür. İnsizyon hattı önce fibrin ve kan hücreleri içeren pıhtılaşmış kan ile dolar. İlk 24 saatte nötrofiller birikirler ve fibrinin oluşturduğu pıhtıya invaze ederler.

Epiderminin bazal hücrelerindeki proliferasyon, 24 ile 48 saat içerisinde epitel tabakası oluşmasını sağlar. 3. gün sonunda nötrofiller yerlerini makrofajlara bırakırlar. İnsizyon hattını granülasyon dokusu doldurmaya başlar. Kollajen lifler insizyon hattı kenarlarındadırlar, ancak vertikal yerleşimli oldukları için insizyonu kaplamamışlardır.

5. günde insizyon hattı granülasyon dokusuyla dolar, neo-vaskülerizasyon maksimaldir ve kollajen fibriller çok fazlaşmıştır insizyonun sınırları arasında köprüler oluşturmaya başlamışlardır. Bu arada epidermis de normal kalınlığa ulaşmakta ve yüzeyi de keratinize olmaktadır (2).

İkinci haftada kollajenin birikimi, fibroblast proliferasyonu devam eder; lökosit infiltrasyonu ve vaskülerite artışı büyük oranda azalmıştır. Cildin gerilim kuvveti iyi bir dü-

zeye gelmiştir ancak normal derinin gerilim kuvvetine ulaşması için aylar hatta yıllar gerekebilir. Birinci ay sonunda inflamatuvar yığılım kaybolur ve epitel ile kaplı skar oluşur. Bu skarın avasküler, asellüler, soluk, kollajenöz skara dönüşmesi için yaklaşık bir yıl geçmesi gerekir (2).

Cerrahi biyoloji açısından yara iyileşmesinde meydana gelen bütün morfolojik ve kimyasal olayların en önemli sonucu yara gerilim kuvvetinin normal doku yüzeyine gelmesidir. Yara iyileşmesinin erken döneminde gerilim kuvvetine katkıda bulunan en önemli faktörler epitel hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücreleri ile fibrin-fibrinektin kompleksi arasındaki kohezyon kuvvetidir.

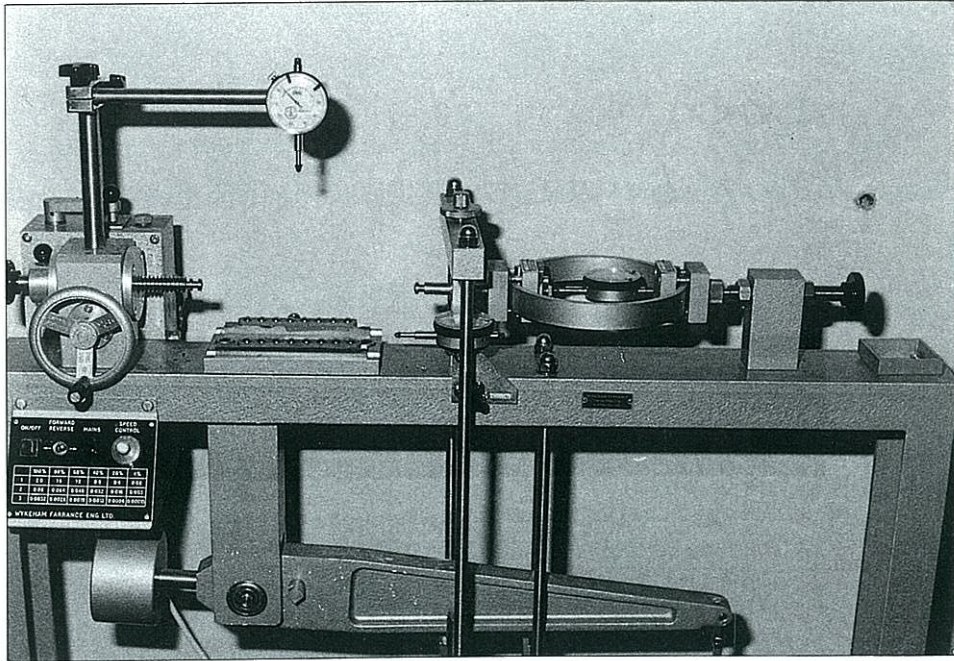
Kollojen fibrillerin ortaya çıkması ile yara gerilim kuvvetinin kazanılma oranı hızlanır. Yara gerilim kuvveti (Tensile Strength) yara kenarları santimetre-kare alana kilogram olarak uygulanan kuvvetle ölçülür (1). Cerrahi yaraların iyileşmesinin gecikmesi ve yaraların ayrılması önemli bir klinik problemidir. Bir antikonvülzan olan Difenilhidatoin (DPH) yaraya topikal uygulanmasının yara iyileşmesinin önemli miktarda arttırdığı bildirilmiştir (3).

DPH antiepileptik ilaçların en önemlilerinden biridir. Okul çağındaki çocuklarda ve erişkinlerde grandmal epilepsiye karşı en çok tercih edilen antiepileptiktir. DPH kullananların yaklaşık %20'sinde gingiva hiperplazisi, bazı olgularda akciğerde de bağ dokusu hiperplazisi yaptığı bildirilmiştir (4).

Çalışmamızda yaralara topikal DPH uygulanmasının yara iyileşmesine olabilecek olumlu etkilerini gözlemlemeyi amaçladık.

Tablo 1. YARA YERİNDEKİ İNFLAMATUAR HÜCRELERİN, KOLLAJENİZASYON, VASKÜLARİTE, EPİTEL DOKUSU VE ÖDEM MİKTARININ SAYI İLE YOĞUNLUKLARININ GÜNLERE VE GRUPLARA GÖRE DAĞILIMI

	3. GÜN		6. GÜN		10. GÜN	
	KONTROL	DPH	KONTROL	DPH	KONTROL	DPH
PMN Lökosit	+++	+	+++	+	++	+
Lenfosit	+++	++	++	+	++	+
Histiosit	++	+	++	-	+	-
Plasmosit	+++	+	+	+	+	-
Fibroblast	+	++	+	+++	++	+++
Kollajenizasyon	+	++	+	+++	++	+++
Vaskülarite	+	++	+	+++	+	+++
Epitel Dokusu	+	++	++	+++	++	+++
Ödem Dokusu	+++	+++	++	++	+	+



Resim 1. Yaraların tensiometrik yara ayrılması dayanıklılık ölçümlerinin yapıldığı Artık Kesme Dayanım Aleti (Wykeham Farrance England Ltd.)

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında yapılmıştır.

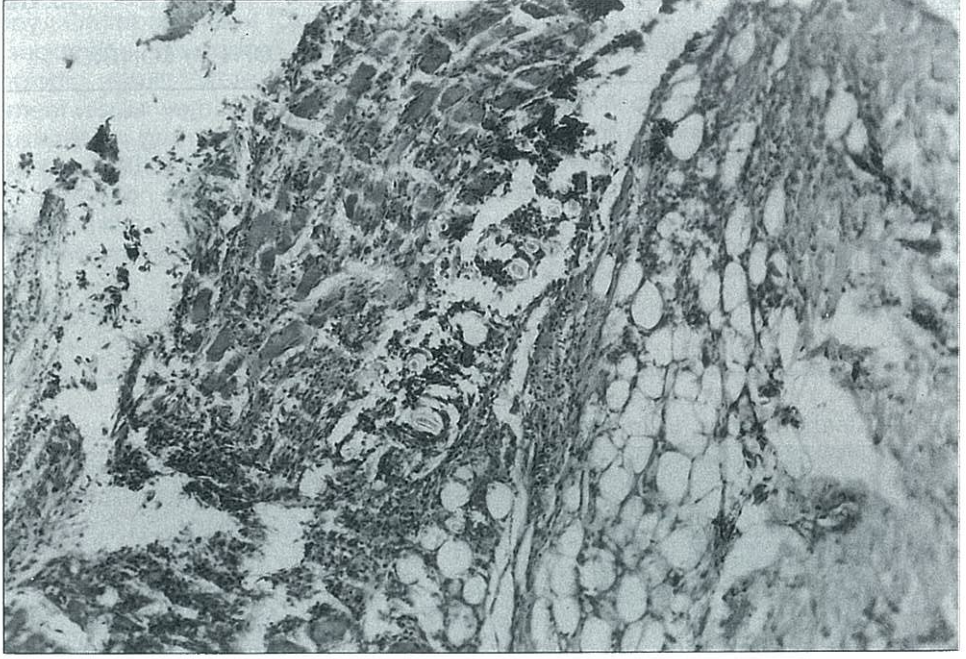
Denek olarak ağırlıkları 180-220 gram arasında değişen Wistar Albino tipi 42 adet sıçan kullanıldı. Hayvanlar standart fare

yemi ve su ile beslendiler. Sıçanlar 21'i DPH ve 21'i kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı.

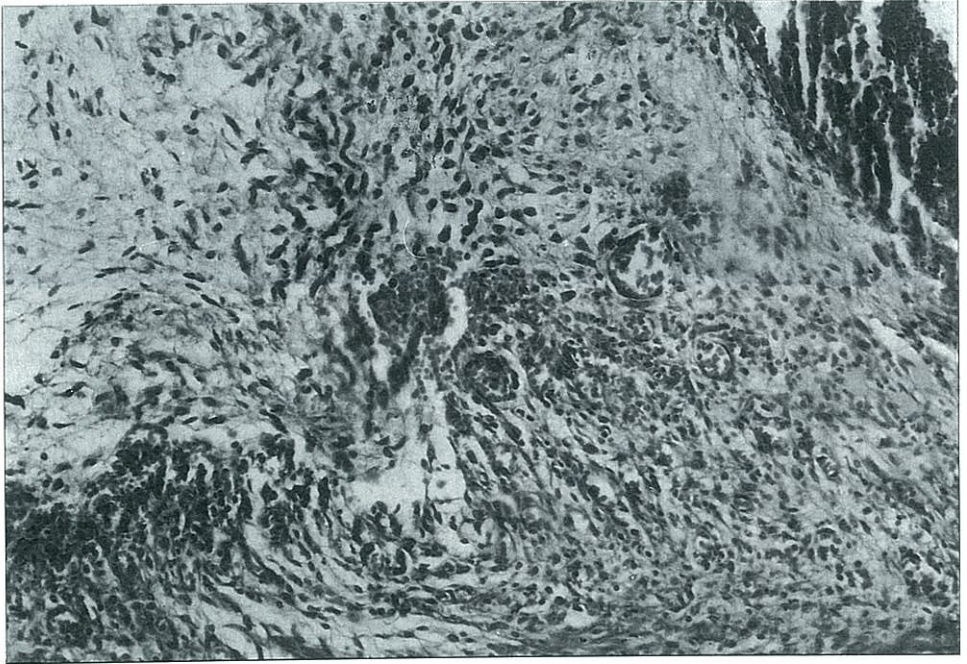
Rhompun ve Ketamin anestezisi altında sıçanların karın ve sırtlarında betadin ile saha temizliği yapılarak 2.5 cm'lik cilt insizyonları oluşturuldu. DPH grubundaki ratların günlük pansumanları yapılırken, insizyon hatlarına

12.5 mg DPH içeren 0.5 cc IV DPH (10 cc ile sulandırılmış Flakon Fenitoina Rubra/ Laboratorios Rubio, S.A.) solüsyonu lokal olarak tatbik edildi. 21 tane kontrol sıçanın

yara yerlerine ise her gün 0.5 cc serum fizyolojik (SF) lokal olarak tatbik edildi. DPH ve kontrol grubundaki sıçanlar 7'şer sıçandan oluşan 3 ayrı gruba ayrıldılar.



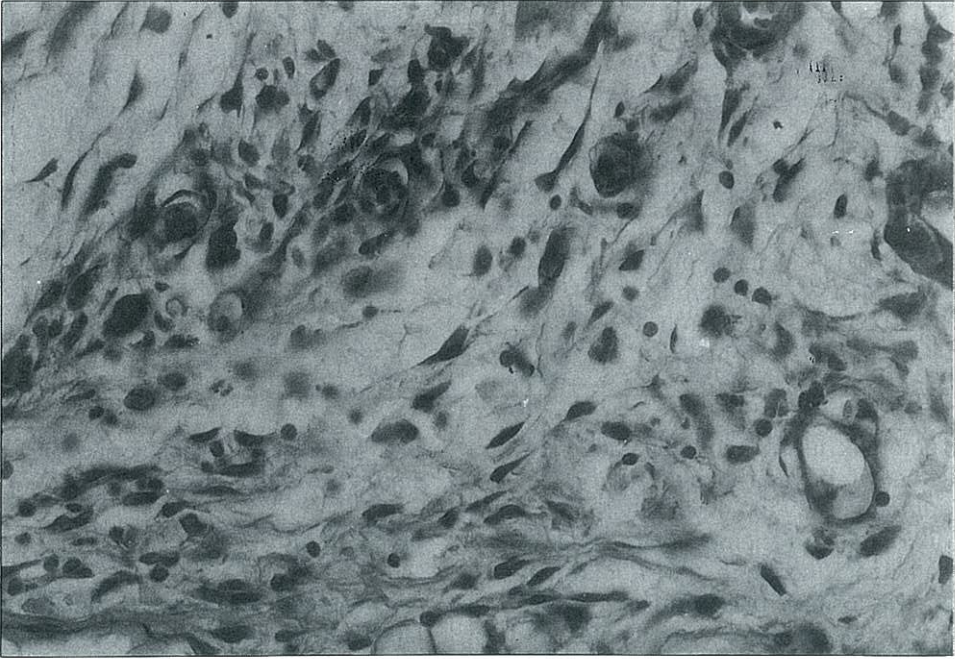
Resim 2. Serum fizyolojik grubunda sırt insizyonlarından üçüncü gün hazırlanan doku kesiti. Subkütan yağ dokusunda ve çizgili kas lifleri arasında lenfositlerden oluşan iltihabi infiltrasyon ile minimal kapiller damar proliferasyonu (HE, X 150).



Resim 3. DPH grubunda sırt insizyonlarından üçüncü gün hazırlanan doku kesitinde iltihabi infiltrasyon odakları lokalize ve çevrede SF 3.gün bulgularına göre daha belirgin kapiller ve fibroblast varlığı mevcut. Sol alt köşede abse odağı, çevresinde yoğun kapiller damar fibroblast proliferasyonu (HE, X 150).



Resim 4: SF grubunda sırt insizyonlarından 10.gün hazırlanan doku kesiti. Kapiller damar fibroblast proliferasyonu ile lenfoplasmositer infiltrasyondan oluşan iltihabi granülasyon dokusu (HE, X 175).



Resim 5: DPH grubunun sırt insizyonlarından 10.gün hazırlanan doku kesiti. İltihabi granülasyon dokusunun yakından görünümü. Fibroblast kapiller damar proliferasyonu arada seyrek plazma hücreleri (HE, 300).

DPH ve serum fizyolojik grubundan 7'şer sıçanlı ilk grupta 3. gün her bir sıçanın sırtındaki insizyon hattından cilt örnekleri hazırlandı ve aynı kişi tarafından ışık mikroskopide incelendi. DPH ve saline grubundan 7'şer sıçanlı ikinci grupta 6. gün, her bir

sıçanın sırtındaki insizyon hattından cilt spesmenleri hazırlandı ve ışık mikroskopide incelendi. Her iki gruptan 7'şer sıçanlı üçüncü grupta da 10. gün, sıçanın sırtındaki insizyon hattından cilt spesmenleri hazırlandı ve ışık mikroskopide incelendi.

Tablo 2. YARA YERİNDEKİ İNFLAMATUAR HÜCRELERİN, KOLLAJENİZASYON, VASKÜLARİTE, EPİTEL DOKUSU VE ÖDEM MİKTARININ SAYI İLE YOĞUNLUKLARININ GÜNLERE VE GRUPLARA GÖRE DAĞILIMININ İSTATİSTİKSEL DEĞERLERİ

	3. GÜN	6. GÜN	10. GÜN
PNM Lökosit	SF > DPH P=0.0013**	SF > DPH P=0.0013**	SF > DPH P=0.0023**
Lenfosit	SF > DPH P=0.0021**	SF > DPH P=0.0023**	SF > DPH P=0.0018**
Histiosit	SF > DPH P=0.0003*	SF > DPH P=0.0008*	SF > DPH P=0.0018**
Plasmosit	SF > DPH P=0.0005*	SF > DPH P=0.3173****	SF > DPH P=0.0018**
Fibroblast	SF < DPH P=0.0007*	SF < DPH P=0.0005*	SF < DPH P=0.0007*
Kollajenizasyon	SF < DPH P=0.0005*	SF < DPH P=0.0008*	SF < DPH P=0.0007*
Vaskülarite	SF < DPH P=0.0018**	SF < DPH P=0.0005*	SF < DPH P=0.0008*
Epitel Dokusu	SF < DPH P=0.0021**	SF < DPH P=0.0063**	SF < DPH P=0.0021**
Ödem Dokusu	SF > DPH P=0.0226***	SF > DPH P=0.0597****	SF = DPH P=1****
*	P < 0.001,	Çok önemli	
**	P < 0.01,	Önemli	
***	P < 0.05,	Anlamlı	
****	P > 0.05,	Anlamsız	

Histopatolojik tetkik için preparatlar Hematoksilen-eozin boyası, kollajenizasyon için değerlendirmede ise Van Gissen boyası kullanıldı. Mikroskopik incelemede yara yerlerindeki inflamatuvar hücrelerin (PMN lökositler lenfositler, histiositler, plasmositler ve fibroblast sayısı, kollajenizasyon, vaskülarite, epitel dokusu araştırılarak sayı ve yoğunluklarına göre (+) işaretleriyle belirlenerek gösterildi. Değerlerin istatistiksel değerlendirilmesinde Mann-Whitney U Testi kullanıldı.

Her iki gruptaki 42 sıçanın karın insizyonlarından 10. gün 0.8 cm genişliğinde 3'er tane cilt stripi hazırlandı ve Artık Kesme Dayanım Aleti (Wykeham Farrance England Ltd.) ile yaraların tensiometrik yara ayrılması dayanıklılık ölçümleri yapıldı (Resim 1). Değerler ortalama (\pm) standart hata ile verildi.

Bu sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde ise Student-t testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Sıçanların sırt insizyon hatlarından hazırlanan cilt şeritlerinin mikroskopik olarak yapılan incelemelerinde SF uygulanan gruptaki sıçanların insizyon hatlarında 3. günde çok sayıda lenfosit ve arada seyrek polimorfonükleer lenfositlerden oluşan yoğun iltihabi infiltrasyon ve minimal kapiller damar proliferasyonu görülürken (Resim 2), DPH uygulanan gruptaki sıçanların 3. günde insizyon hatlarında iltihabi infiltrasyon odakları lokalize ve çevrede SF 3. gün bulgularına göre daha belirgin kapiller damar ve fibroblast varlığı DPH enjeksiyonu ile iyileşme reaksiyo-

nun hızlandığını göstermektedir (Resim 3) (Tablo 1).

DPH uygulanan gruptaki sıçanların 3. günde insizyon hatlarında kollajenizasyon ve epitel dokusu miktarı da SF grubuna göre belirgin olarak fazlaydı. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi Tablo 2'de gösterilmiştir. DPH grubundaki 3. gün sonuçlarında SF grubuna göre istatistiksel olarak belirgin farklılık belirlendi.

6. ve 10. günlerde hazırlanan cilt şeritlerinin incelenmesi sonrasında da; DPH uygulanan gruptaki insizyon hatlarındaki kollajen demetleri miktarında, neovaskülerizasyonda ve granülasyon dokusunda serum fizyolojik grubuna göre belirgin artış tesbit edilmiştir (Tablo 1).

Epitel dokusu proliferasyonu ve epitel dokusu kalınlığı DPH grubunda belirgin olarak daha fazlaydı ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. SF grubunun insizyon hatlarında 10. günde iltihabi infiltrasyonların lokalize olmaması (Resim 4), DPH grubunda ise iltihabi granülasyon dokularının çok küçük alanlarda izlenmesi de dikkat çekicidir (Resim 5). Bu son bulgu da DPH'in iyileşmeyi hızlandırıcı etkisinin olduğu tezinin desteklemektedir. Sonuçların istatistiksel olarak yorumlanması sonrasında DPH' in yaralara topikal olarak uygulanmasının olumlu etkileri 6. ve 10. günlerde de tespit edilmiştir (Tablo 2).

3., 6. ve 10. günlerde insizyon hatlarındaki mikroskopik incelemede, ödem miktarında her iki grup arasında belirgin bir fark bulunmadı (Tablo 1 ve 2).

DPH uygulanan karın insizyonlarından 10. gün hazırlanan cilt şeritlerinde taze olarak yapılan tensiyometrik yara ayrılması dayanıklılık ölçümünde yara ayrılması gerginliği ortalama 17 ± 2 Newton bulunmuşken serum fizyolojik uygulanan kontrol grubunda ortalama 12 ± 3 Newton bulunmuştur. Her iki gruptaki değerlerin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p > 0.01$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Yara iyileşmesini birçok lokal ve sistemik faktörler etkiler (5). Yapılan çalışmalarda protein azlığının yara iyileşmesini geciktirdiği tesbit edilmiştir. Yüksek proteinli diyet cilt gerilim gücünü artırmaktadır (2).

Nötrofil azlığı, lökosit kemotoksis ve fagositoz bozukluğu bakteriyel enfeksiyona eğilime neden olur ve yaranın tamir sürecini yavaşlatır. Diyabetikler de, nötrofil kemo-

toksis ve fagositik kapasitede azalma nedeniyle birçok enfeksiyona eğilimlidir (1). Deneysel diyabette yara gerilim kuvvetinde ve hidroksprolin düzeyinde azalma tesbit edilmiştir. Diyabette görülen bu iyileşme sorunları insülin tedavisi ile düzeltilmektedir. Gerek kortikosteroidler gerekse non steroidallı antiinflatuar maddeler yara iyileşmesinin inflammatuar dönemi üzerine etkilidir. Glukokortikoidler başlangıçta inflammatuar hücre sayısını azaltırlar bu nedenle yara iyileşmesinin daha sonraki aşamalarındaki gerilim kuvveti azalır. Epitel ve kapiller proliferasyonu yavaşlar. Kontraksiyon ise inhibe olur (2).

Tablo 3. TENSİYOMETRİK YARA AYRILMASI DAYANIKLILIK TESTİ SONUÇLARI VE STUDENT-T TESTİ DEĞERLERİ

	Yara Ayrılması Gerginliği	p değeri
Serum Fizyolojik	12 ± 3	$p < 0.01$
DPH	17 ± 2	$p < 0.01$

Organizmanın travmaya ilk cevabı olan inflamasyon nekroza uğrayan dokuyu elimine etmekte ve proteolitik maddelerin etkisini sınırlandırmaktadır. Nonsteroidal antiinflatuar maddeler özellikle aspirin ve indometazin yara kontraksiyonunu azaltırlar, epitelizasyon ve kapiller proliferasyonu etkilemezler. Vitamin A ile bu bozuklukların kısmen antagonize edildiği tespit edilmiştir (1).

Kortikosteroidler lipomodulin'in üretilmesini artırır. Lipomodulin membran fosfolipidlerinden Araşidonik Asit salımı için gerekli olan Fosfolipaz A₂'yi inhibe eder. Böylece Araşidonik Asidin aktif metabolitlerinin sentezi azalır (6).

Antineoplastik ilaçların yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkileri nedeni ile tümörlü hastalarda kanser kemoterapisine cerrahi girişimden 2-3 hafta sonra başlanması önerilmektedir (7).

Normal arteriyel parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) hücre hareketi, hücre çoğalması ve protein sentezi için gereklidir. Özellikle kollajen sentezinde prolin ve lizin hidroksilasyon aşaması ve intramoleküler kovalen bağların meydana gelerek molekülün son şeklini almasında oksijenin önemi büyüktür. Deneysel örneklerde sabit ısı, nem ve parsiyel karbondioksit basıncında granülasyon dokusu oksijen kontanstrasyonu artırılırsa gerilim kuvvetinin kollajen sentezinin bununla oran-

tılı olarak arttığı görülmüştür (8). Lokal etkenlerden en önemlisi enfeksiyonlar yara iyileşmesini geciktirir. Eski fakat ilginç bir çalışmada ciltteki tek bir sütürün Staphylococci'nin cilt altına invazyonunu 10.000 kat artırdığı belirlenmiştir (9).

İyileşme esnasındaki yara gerginliği, yaranın yeri, türü ve derinliğine göre değişir (10). Dunphy (11) deri, fasya veya tendonda oluşan yaralardan sonra iyileşmiş yara yerlerindeki gerilim kuvvetinin, yara oluşmadan önceki haline hiçbir zaman gelemeyeceğini bildirmiştir. İyi suture edilen yaranın gerilim kuvveti kısa süre sonra, normal derinin %70 gerilim kuvvetine ulaşır (12). Postoperatif ilk 4-6 günden sonra gerilim kuvveti giderek artarak 14.-16. günde en yüksek değere ulaşır.

Fenitoinin beyin ve diğer dokuların elektrofizyolojisine ve biyokimyasal sistemlerine birçok etkileri vardır. Fenitoin sinirlerin iyon iletimi Sodyum-Potasyum Adenozin Trifosfat (ATPase) aktivitesini, birçok enzim sistemini sinaptik iletimi, nöro-transmitter salınımını siklik nükleotid metabolizmayı ve birçok başka mekanizmaları regüle eder (13,14).

Fenitoinin Na-K ATPase ve Na kanalını regüle etmesi birçok uyarıcı ve inhibe edici sistemleri etkilemesine yol açar. Fenitoinin siklik nükleotid metabolizmasına ve kalsiyum kalmodulin enzim sistemlerine olan regülatuar kapasitesi birçok hücre ve fizyolojik fonksiyonlara olan geniş etkilerini açıklayabilir (15). Histopatolojik incelemede SF uygulanan grubtaki sıçanların insizyon hatlarında 3. günde PMN lökositler, lenfositler, histiositler, plasmositler DPH grubuna göre bir karşılaştırmada ise; DPH grubunda kollajenizasyon, vaskülarizasyon, fibroblast ve epitel dokusu miktarları SF grubuna göre daha fazlaydı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi. 6. ve 10. günlerdeki insizyon hatlarının histopatolojik incelemesinde DPH uygulanan gruptaki kollajenizasyonda, vaskülarizasyonda, fibroblast ve epitel dokusu miktarında SF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi. DPH uygulanan karın insizyonlarından 10. gün hazırlanan cilt şeritlerinde taze olarak yapılan tensiometrik yara ayrılması dayanıklılık ölçümünde yara ayrılması gerginliği ortalama 17 ± 2 Newton bulunmuşken serum fizyolojik uygulanan kontrol grubunda ortalama 12 ± 3 Newton bulunmuştur. Her iki gruptaki değerlerin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$). Da Costa (3) ve arkadaşlarının DPH ve SF uyguladıkları insizyon hatlarının tensiometrik yara ayrılması dayanıklılık sonuçları da çalışma-

mızın sonuçları ile uyumluydu. Aynı araştırmacılar insizyon hatlarında hidroksprolin düzeylerini de çalışmışlar ve DPH lehine istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar tespit etmişlerdir.

Sonuç olarak söyleyebiliriz ki, antiepileptik ilaçların en önemlilerinden biri olan DPH'nin mekanizması tam olarak bilinemese de, insizyon hatlarına topikal uygulandığında yara iyileşmesine olumlu etkileri olduğu kanaatine vardık.

KAYNAKLAR

1. Ergin A: Yara iyileşmesi. Temel Cerrahi. Sayek İ (Ed), Güneş Kitabevi, Ankara, 1991, 185-197.
2. Robbins SL, Cotron RS, Kumar V: Healing and Repair. Pathologic Basis of Disease. Third Edition, W.B. Saunders Company, 1984,69-1.
3. Da Costa, M.C. Regon and D.Bouchier-Hayes: Royal College of Surgeons in Ireland. Topical diphenylhydantoin increase wound tensile strength and collagen deposition. Br J Surg, 1994, 81, 1804.
4. Kayaalp O: Antiepileptik ilaçlar, Tıbbi Farmakoloji, 3. Baskı, Ulucan Matbaası Ankara, 1985, 1883-1885.
5. Bourne GH: Nutrition and wound healing. Tissue repair and regeneration. Handbook of inflammation. Glynn LE (Ed). Amsterdam, Elsevier/North Holland, 1981, 211-234.
6. Cloman HN: Glucocorticoids. Anti-inflammatory mechanisms. Hosp Prac. 1983, 18:123-130.
7. Peacock, EE: Wound healing and wound care. Principles of Surgery. Schwartz SI, Shires T, Spencer F(eds). Mc Graw Hill 4th Ed., Singapore. 1987, 289-313.
8. Çilingiroğlu K: Yara iyileşmesi. Genel Cerrahi, Değerli Ü. (Ed). Fatih Gençlik Vakfı Matbaa İşletmesi, 1983. İstanbul, 30-35.
9. Elek SD, Conen PE: The virulence of Staphylococcus pyogenes for man: A study of the problems of wound infection. Br J Exp Pathol, 1957, 38:573-576.
10. Peacock E, Von Winkle W: Wound repair. 2nd Ed. WB Saunders Co. Phila., 1976, 81-89.
11. Dunphy JE: Wound healing. New York, Medcom Press, 1974.
12. Lichtenstein IC: The dynamics of wound healing. Surg Gynecol Obstet, 1970, 130:685-687.
13. Woodbury DM: Effect of diphenylhydantoin on electrolytes and on sodium turnover in brain other tissues of normal hypernatremic and postictal rats. Pharmacol Exp Ther, 1955, 115:7495.
14. Woodbury DM, Swinyard EA: Diphenylhydantoin absorption, distribution and excretion. Antiepileptic drugs. DM. Woodbury, JD Penry, Schmidt (Eds), Raven Press, New York. 1972, 113-123.

15. Wilder BJ, Rangel RJ: Antiepileptic drugs. Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry K (Eds). 3rd. Ed, Raven Press, New York, 1989, 143-256.

YAZIŞMA ADRESİ:
Dr.Mustafa TURAN
PK 19, 58121, SİVAS