

KORTİZONUN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ OLUMSUZ ETKİSİNİN A VİTAMİNİ İLE GİDERİLMESİ: DENEYSEL BİR ÇALIŞMA.

Yaşar Yeşilkaya *, Erdoğan M. Sözüer **, Nihat Bengisu ***, Necip Doğu ****, Akın Yeşilkaya *****, Pakize Doğan*****

Özet: Tavşanlarda kortizonun yara iyileşmesi üzerine bilinen olumsuz etkisi parenteral A vitamini verilerek engellenmeye çalışıldı. Yara iyileşmesinin değerlendirmesinde önemli bir mediatör olan histamin sentezi esas alındı. Bilindiği gibi kortizon histamin fonksiyonunu henüz tam bilemediğimiz bir seviyede engellemektedir.

Bu maksatla yaralı tavşanlarda:

1) Kontrol, 2) Kortizon, 3) A vitamini+Kortizon grupları oluşturularak yaralardan birinci, üçüncü, beşinci ve yedinci günlerde alınan doku örneklerinde histamin seviyelerini ölçtük. Yedinci günde kortizon grubunda doku histamin seviyesi diğer gruplara oranla en yüksek ($p<0.001$) bulundu . Bunun nedeni muhtemelen mast hücrelerinde sentez edilen histaminin dolaşıma geçemeyişi fakat yaralı dokularda tutulması idi.

A vitamini+kortizon grubunda histamin seviyesinin kontrol grubuna göre üçüncü ve beşinci günlerde önemli ölçüde ($p<0.05$) yüksek olduğu, bu farkın yedinci günde kaybolduğu gözlemlendi. Bu değişimi de , kortizonun inhibe edici etkisinin 3. ve 5. günlerde önce hakim olması, daha sonraki günlerde bu etkinin A vitamini yardımı ile giderilmesi şeklinde yorumladık.

Anahtar Kelimeler: Yara iyileşmesi, kortizon, A vitamini

Management of the negative effect of cortisone on the wound healing by vitamin A: an experimental study

Summary: The negative effect of cortisone on the wound healing was tried to be avoided in the rabbits experimentally. The histamin tissue levels were accounted as a base which is an important mediator in wound healing. As it is known, cortisone inhibits histamin function in a level which has not determined exactly yet. For this purpose in the wounded rabbits we have formed: 1) The control, 2) The cortisone, 3) The vitamin A+Cortisone groups and we have determined the histamin levels in the tissue samples that have been taken from the wounds in the 1st, 3rd, 5th and 7th postoperative days.

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Prof. Dr.

** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı , Yard.Doç.Dr.

*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Doç.Dr.

**** Polatlı Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Uzmanı

***** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya Anabilim Dalı Uzmanı

***** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

The tissue histamin levels on the 7th day in the cortisone group were found to be most higher ($P<0.001$) than the other groups. We have suggested that the histamin which has been synthesized in the mast cells, could have not released in to the blood flow, but entrapped in the wounded tissues.

On the other hand the histamin levels of the cortisone+ vitamin A group, were have been calculated higher ($p<0.05$) on the 3rd and 5th postoperative days, comparing to the control group; though that difference was disappeared by the 7th day. As an explanation for that curve, we have commented that, the inhibitory effect of the cortisone had been pronounced on the 3rd and 5th days, but it was probably managed by vitamin A on the next days.

Key words: Wound healing, cortisone, vitamin A

Kortizon yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen ilaçlardan biridir. Kortizonun bu etkisi özellikle yara iyileşmesinin başlangıç safhalarında belirgindir. Histamin ise her türlü enflamasyonda olduğu gibi yara iyileşmesinin enflamasyon safhasında da çok önemli rol oynayan bir doku hormonudur. Kortizonun, antienflamatuar etkisini histamin serbestleşmesini engelleyerek gösterdiği, A vitamininin ise kortizonun bu etkisini ters yönde değiştirerek yara iyileşmesini normale yaklaştırdığı bilinmektedir (2,3,4,9,12,14).

Bazı hallerde kortizon tedavisi altında bulunan hastalara cerrahi girişim gerekebilir veya cerrahi girişim uygulanan hastalara çeşitli nedenlerle kortizon verme mecburiyeti doğabilir.

Çalışmamızda, deney hayvanlarında bu iki ilacın etkisi altında yara iyileşmesi devam ederken yara dokularındaki histamin miktarlarını tayin ederek A vitamininin enflamasyona katkısını biyokimyasal olarak göstermeyi amaçladık. Ayrıca, A vitamini verilerek, kortizonun yara iyileşmesindeki olumsuz etkileri giderilebilir mi, ve nihayet klinikte karşılaşılan yara iyileşmesi problemlerinde de A vitamini kullanılabilir mi sorularının cevaplarını araştırdık.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda, deney hayvanı olarak ağırlıkları 2000 - 2500 gram arasında değişen otuz adet beyaz tavşan kullanıldı. Standart laboratuvar yemi ve su ile beslenen tavşanlar onarlık üç grup halinde ayrıldı.

Kontrol grubu: Bu grupta yer alan on tavşana herhangi bir ilaç verilmeksizin ameliyat yapıldı ve ameliyat sonrası birinci, üçüncü, beşinci ve yedinci günlerde yara dokularından biyopsiler alınarak örnekler histamin tayini için derin dondurucuda saklandı.

Kortizon grubu: Bu grupta yer alan on tavşana ameliyattan 15 gün öncesinden başlanarak ameliyat gününde ve deneyin sona erdiği ameliyat sonrası yedinci güne kadar her gün günde 25 mg prednizolon intramüsküler olarak verildi. Bu amaçla Prednol - L 250 miligramlık ampuller bidistile enjeksiyonluk su ile 10 ml' ye sulandırılarak her bir tavşana birer ml verilmek sureti ile uygulandı. Bu gruptaki tavşanlardan da ameliyat sonrası birinci, üçüncü, beşinci ve yedinci günlerde histamin tayini amacı ile yara dokusu biyopsileri alındı ve derin

dondurucuda saklandı.

A vitamini+kortizon grubu: Bu grupta yer alan on tavşana aynen kortizon grubundaki işlemler uygulandı. Farklı olarak ameliyattan üç gün önce, ameliyat günü, ameliyat sonrası birinci, ikinci ve üçüncü günlerde 2500 ünite A vitamini intramüsküler olarak verildi. Bunun için Roche firması kanalı ile İsviçre ' den getirilen Arovit ampul adlı A vitamini preparatı kullanıldı. Bu preparatın 2 ml'sinde 100 000 ünite A vitamini bulunduğu için her seferinde 0.05 ml verildi. Bu gruptaki tavşanlardan da ameliyat sonrası birinci, üçüncü, beşinci ve yedinci günlerde yara dokusu biyopsileri alınarak, örnekler daha sonra yapılacak histamin tayini için derin dondurucuda saklandı.

Ameliyat: Ameliyat sabahı aç bırakılan tavşanlar eter inhalasyonu ile uyutuldu. Ameliyat sahası traş edildikten sonra steril şartlarda her tavşanın kolumna vertebralis'inin ikişer santimetre lateralinden, skapula ile krista iliaka arasını birleştirecek şekilde, altışar santimetre uzunlukta, ikişer insizyon yapıldı. İnsizyon, yüzeyel fascia ve yüzeyel sırt kaslarını da içine alacak şekilde derinleştirildi.

Enflamatuar reaksiyonu etkilememek için kanayan noktalara ligatür veya koterizasyon uygulanmadı. Hemostaz, steril tamponlar ile baskı uygulanarak sağlandı. Daha sonra her bir insizyon, tüm tabakaları içeren aralıklı beş adet 4/0 ipek ile kapatıldı. Ameliyat sahası yeniden iyot-alkolle silindi ve açık bırakıldı.

Biyopsi: Ameliyat sonrası birinci gün deneyde yer alan her bir tavşana yapılmış olan ikişer insizyondan birinin bir yarısından uçtan başlayarak iki dikiş alındı, yara açıldı ve Adamsons ve arkadaşları (1) tarafından gösterilmiş olan yaranın biyolojik olarak aktif bölgesinden tüm katları içeren biyopsi alındı. Yaranın biyolojik olarak aktif bölgesi, yara dudaklarından her iki yana doğru 0.5 cm lik mesafedeki dokuları kapsar. Bu nedenle biyopsilerin eni en geniş yerinde 0.5 cm olarak alınmıştır. Biyopsi için açılan yara yeniden 4/0 ipek ile iki dikiş konularak kapatıldı. Ameliyat sonrası üçüncü günde aynı yaranın diğer ucundan iki dikiş alınarak aynı yöntemle biyopsi yapıldı. Ameliyat sonrası beşinci ve yedinci günlerde de karşı taraftaki yaranın iki ucundan aynı teknikler kullanılarak biyopsiler alındı.

Biyopsi için bu tekniği kullanmamızın amacı, her bir biyopsi yeni bir yaralanma oluşturduğundan ve deneyimizde günlere göre yaradaki histamin miktarı tayin edildiğinden, yeni travma ile enflamasyonun gidişini etkilememektir. Her bir biyopsi sahası diğerinden en az 1 cm uzakta olduğu için deneyimizde böyle bir etkileşmenin olmadığını varsaydık.

Çalışmamızda tavşanların hiçbirinde ameliyat sonrası dönemde yara enfeksiyonuna rastlanmadı. Tavşanların tümü deney süresince sağlıklı kaldılar veyaraları komplikasyonsuz iyileşti.

Doku histamin tayinleri için C.D.May ve P.A. Shore' un yöntemleri modifiye edilerek kullanıldı (8,11). Elde edilen bulguların istatistiki olarak değerlendirilmesinde Student'in t testi kullanılarak iki ortalama arasındaki ve iki eş arasındaki farkın önemlilik testi yapıldı (13).

Bulgular

Kontrol grubundaki hayvanların yara dokusu örneklerindeki histamin miktarları tayin edildiğinde birinci gün 0.169 ± 0.013 $\mu\text{gr/gr}$ doku olan histamin seviyesi günlerle paralel olarak artmış, yedinci günde 0.209 ± 0.015 $\mu\text{gr/gr}$ doku olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Kontrol ve kortizon gruplarında günlere göre histamin değerleri arasındaki farkların istatistiki değerlendirmesi yapıldığında birinci, üçüncü ve beşinci günlerde her iki grubun doku histamin seviyeleri arasındaki farklar istatistiki olarak anlamsız ($p > 0.05$), yedinci günde ise anlamlı ($p < 0.05$) bulunmuştur (Tablo II).

Tablo I: Grupların günlere göre histamin değerlerinin ($\mu\text{gr/gr}$ doku) aritmetik ortalama, standart hata ve standart sapmaları

	n	Kontrol 10	Kortizon 10	A vit+kortizon 10
1.gün	$\bar{x} \pm \text{SX}$ SD	0.169 ± 0.013 0.041	0.176 ± 0.022 0.071	0.173 ± 0.010 0.031
2.gün	$\bar{x} \pm \text{SX}$ SD	0.180 ± 0.014 0.044	0.209 ± 0.015 0.048	0.221 ± 0.008 0.026
5.gün	$\bar{x} \pm \text{SX}$ SD	0.212 ± 0.016 0.050	0.179 ± 0.013 0.041	0.168 ± 0.008 0.024
7.gün	$\bar{x} \pm \text{SX}$ SD	0.209 ± 0.015 0.046	0.375 ± 0.041 0.131	0.186 ± 0.015 0.047

n : Denek sayısı

\bar{x} : Aritmetik ortalama

SX: Standart hata

SD: Standart sapma

Diğer taraftan kontrol grubu ile A vitamini+kortizon grubunda ameliyat sonrası birinci ve yedinci günlerde yara dokularındaki histamin seviyelerinin ortalamaları arasındaki farklar istatistiki olarak anlamsız bulunurken ($p > 0.05$), ameliyat sonrası üçüncü ve beşinci günlerde A vitamini+kortizon grubundaki histamin seviyeleri anlamlı şekilde ($p < 0.05$) yüksektir (Tablo III).

Kortizon grubu ve A vitamini+kortizon grubu deney hayvanlarında ameliyat sonrası günlerde ölçülmüş olan histamin seviyeleri arasındaki farklar incelendiğinde her iki grupta ameliyat sonrası birinci, üçüncü ve beşinci günlerde yara dokularındaki histamin değerleri arasında istatistiki bir fark olmadığı ($p > 0.05$), buna karşılık ameliyat sonrası yedinci günde kortizon

grubundaki histamin seviyesinin anlamlı şekilde yüksek olduğu ($p<0.001$) tespit edilmiştir (Tablo IV).

Tablo II : Kontrol ve kortizon gruplarında günlere göre histamin değerleri ($\mu\text{g}/\text{gr}$ doku) arasındaki farklar.

	Kontrol	Kortizon	t	p
1.gün	$x\pm SX$ SD	0.169 ± 0.013 0.041	0.176 ± 0.022 0.071	$0.270>0.05$
3.gün	$x\pm SX$ SD	0.180 ± 0.014 0.044	0.209 ± 0.015 0.048	$1.408>0.05$
5.gün	$x\pm SX$ SD	0.212 ± 0.016 0.050	0.179 ± 0.013 0.041	$1.614<0.01$
7.gün	$x\pm SX$ SD	0.209 ± 0.015 0.046	0.375 ± 0.041 0.131	$3.781<0.01$

Tablo III : Kontrol ve A vitamini+kortizon gruplarında günlere göre histamin değerleri ($\mu\text{g}/\text{gr}$ doku) arasındaki farklar.

	Kontrol	A vit + kortizon	t	p
1.gün	$x\pm Sx$ SD	0.169 ± 0.013 0.041	0.173 ± 0.010 0.031	0.246 >0.05
3.gün	$x\pm Sx$ SD	0.180 ± 0.014 0.044	0.221 ± 0.008 0.026	2.537 <0.05
5.gün	$x\pm Sx$ SD	0.212 ± 0.016 0.050	0.168 ± 0.008 0.024	2.509 <0.05
7.gün	$x\pm Sx$ SD	0.209 ± 0.015 0.046	0.186 ± 0.015 0.047	1.106 >0.05

Tablo IV : Kortizon ve A vitamini+kortizon gruplarında günlere göre histamin değerleri ($\mu\text{gr}/\text{gr}$ doku) arasındaki farklar.

		Kortizon	A vit+kortizon	t	p
1.gün	x±Sx SD	0.176±0.022 0.071	0.173±0.010 0.031	0.122	>0.05
3.gün	x±Sx SD	0.209±0.015 0.048	0.221±0.008 0.026	0.695	>0.05
5.gün	0.732 SD	>0.05 0.041	0.168±0.008 0.024	0.732	<0.05
7.gün	x±Sx SD	0.375±0.041 0.131	0.186±0.015 0.047	4.294	<0.001

Tartışma

Klinikte zorunlu nedenlerle kortizon tedavisi altında bulunan hastalara cerrahi müdahale gerekebilme veya cerrahi müdahale yapılan hastalara çeşitli nedenlerle kortizon verme mecburiyeti doğmaktadır. Kortizon tedavisi altında bulunan hastalara yapılan çeşitli ameliyatlardan sonra yara ile ilgili komplikasyonlar tümü ile ele alındığında %28-33 oranında morbidite bildirilmiştir. Sadece yara açılması ele alındığında bu oran %7.9 dur (5). Oysa kortizon almayan hastalarda yara açılması oranının %0.5-3 arasında değiştiği, ortalama %2.6 olduğu görülmektedir (10).

Kortizon tedavisi altındaki hastalarda, kortizonun yara iyileşmesi üzerine yaptığı olumsuz etkiler, yara komplikasyonları olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu da hastaların gerekenden daha uzun süre hastanede kalmasına ve işgücü kaybına neden olmaktadır.

Bilindiği gibi histamin yaralanma anında zedelene bölgeye ilk olarak salınan ve en kısa sürede uzaklaştırılan lokal bir doku hormonudur (2,7,9,10). Buna rağmen yara dokularında histamin sentezi ve salınması yaralanmayı takip eden 15 gün boyunca devam etmektedir ve histamin sentez hızı, yara iyileşmesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (7). Bu nedenle bizim çalışmamızda yara iyileşmesini kontrol, kortizon ve A vitamini+kortizon gruplarında kıyaslayarak incelememiz sırasında, histamin miktarlarının günlere göre değişimi esas alınmıştır. Deney hayvanı olarak tavşanı seçmemizin sebebi, tavşanların ratlara göre daha büyük olmaları ve modelimizde kullandığımız ameliyat şeklinin tavşanlarda daha kolay uygulanabilir olmasıdır.

Kortizonun yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemesini azaltabilmek amacı ile A vitamini verilmesi birçok deneysel çalışmaya konu olmuştur. Literatürde rastladığımız çalışmalarda (3,6,14) yara iyileşmesinin bir göstergesi olarak genellikle yaranın gerilme kuvveti esas

alınmıştır. Biz farklı bir yaklaşım olarak Kahlson' un yaptığı gibi (7) yara dokusunun histamin sentezi ve deşarjı kapasitesini esas aldık.

Ehrlich ve arkadaşları (3), ratlarla yaptıkları çalışmada kortizon grubunda yara gerilme kuvvetinin, hiçbir ilaç verilmeyen kontrol grubuna nazaran %28 oranında azaldığını, kortizonla birlikte sistemik A vitamini verilen grupta ise gerilme kuvvetinin kontrol grubundaki değerlerden istatistiki olarak farksız bulunduğunu bildirmişlerdir. Trevisani ve arkadaşları da (14), yine ratlarla yaptıkları deneysel çalışmada benzer sonuçları rapor etmişlerdir.

Hunt ve arkadaşlarının çalışmasında (6), sistemik kortizon tedavisi altındaki tavşanlarda açık yara iyileşmesi 30 günde gerçekleşmemişken, kortizon+A vitamini verilen grupta yaraların 25 günde tamamen iyileştiği bildirilmektedir. Aynı çalışmada sadece A vitamini verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir iyileşme hızı artışı tesbit edilememiştir.

Yara dokusunda histamin seviyesi ile ilgili olarak yaptığımız çalışmamızda kontrol ve kortizon gruplarını günlere göre birbiri ile kıyasladığımızda (Tablo 2), yaralanmadan sonraki birinci, üçüncü ve beşinci günlerde her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemektedir ($p>0.05$). Yaralanmadan sonraki yedinci günde ise kortizon grubunun histamin değerleri kontrol grubuna göre daha yüksektir ve bu fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Bu sonuçlara bakarak, ameliyat sonrası yedinci güne kadar her iki grupta histamin salınması belirli bir istikrar içinde devam ederken, kortizon etkisi altında bu istikrarın ameliyat sonrası yedinci gün bozulmakta olduğunu söyleyebiliriz. Histamin salınması engellenmiş olduğundan dokuda tesbit ettiğimiz histamin miktarı yüksek olarak bulunmuştur.

A vitamini+kortizon grubu ile kontrol grubunu günlere göre kıyasladığımızda (Tablo 3), birinci ve yedinci gün değerleri arasındaki farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığını görmekteyiz ($p>0.05$). A vitamini+kortizon grubunda üçüncü gün görülen yükselmeden dolayı, kontrol grubunun üçüncü gün değeri ile arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ($P<0.05$).

Ameliyat sonrası beşinci gün A vitamini+kortizon grubunda görülen düşüş, aynı günkü kontrol grubu değerinin de altındadır ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0.05$). A vitamini+kortizon grubunu günlere göre kortizon grubu ile karşılaştırdığımızda (Tablo 4), A vitamini+kortizon grubunda üçüncü gün görülen yükselmenin kortizon grubunun üçüncü gününe göre istatistiki olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$) ve bu iki grup arasındaki yegane anlamlı farkın ameliyat sonrası yedinci günde kortizon grubundaki histamin değerlerinin yükselmesine bağlı olduğu görülmektedir ($p<0.001$).

A vitamini+kortizon grubunun üçüncü gün histamin değerindeki yükselmenin sebebi- eldeki literatür bilgileri ile açıklamak mümkün değildir. A vitamini etkisi altında kortizonla tedavi edilmiş olan tavşanlarda üçüncü gün görülen histamin miktarı artışı olmasa, yara dokularındaki histamin miktarlarının günlere göre seyri istatistiki olarak kontrol grubunun seyriyle farksız olacaktır. Yine de kortizon grubundaki histamin salınmasının anlamlı olarak engellendiği yedinci günde, A vitamini+kortizon grubunda böyle bir engellenme sözkonusu değildir ve yedinci gün itibarıyla tamamen kontrol grubu ile benzerlik içindedir.

Deneysel çalışmamızın sonuçlarına göre, kortizon mast hücrelerinden histamin salınmasını

yara iyileşmesinin yedinci gününde önemli ölçüde engellemektedir. Yara dokularındaki histamin miktarının seyri esas alındığında kortizonla birlikte A vitamininin de verilmesi ile ameliyat sonrası yedinci günde yara dokusundaki histamin miktarında böyle bir artışın görülmemesi, bizi; A vitamininin, kortizonun olumsuz etkisini geriletmediği düşüncesine vardirmiştir. Düşüncemizin benzer klinik çalışmalarla da teyid edilmesi halinde kortizon tedavisi görmüş hastalarda, yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemek üzere rutin A vitamini kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Adamsons RJ, Musco F, Enquist I : The chemical dimensions of a healing incision. **Surg Gynecol Obstet** 123:515-521, 1966.
2. Boucek RJ : Factors affecting wound healing. **Otolaryngol Clin North Am** 17:243-264, 1984.
3. Ehrlich HP, Hunt TK : Effects of cortisone and vitamin A on wound healing. **Ann Surg** 167:324-328, 1968.
4. Ehrlich HP, Tarver H : Effects of beta carotene, vitamin A, and glucocorticoids on collagen synthesis in wounds. **Proc Soc Exp Biol Med** 137:936-938, 1971.
5. Green JP : Steroid therapy and wound healing in surgical patients. **Br J Surg** 52:523-525, 1965.
6. Hunt TK, Ehrlich HP, Garcia JA, Dunphy JE : Effect of vitamin A on reversing the inhibitory effect of cortisone on healing of open wounds in animals and man. **Ann Surg** 170:633-641, 1969.
7. Kahlson G, Nilsson K, Rosengren E, Zederfeldt B : Wound healing as dependent on rate of histamine formation. **Lancet** 2:230-234, 1960.
8. May CD, Lyman M, Alberto R, Cheng J : Procedures for immunochemical study of histamine release from leucocytes with small volume of blood. **J Allergy** 46:12-20, 1970.
9. Peacock EE, Van Winkle W : The biochemistry and the environment of wounds and their relation to wound strength. In Peacock EE, Van Winkle W (eds) : **Wound Repair**. Second edition. WB Saunders, Philadelphia, London, Toronto 1976, pp 145-203.
10. Peacock EE : Wound healing and wound care. In Schwartz SI, Shires T, Spencer FC (eds) : **Principles Of Surgery**. Fifth edition. Mc Graw-Hill, Singapore 1989, pp 307-330.

11. Shore PA : Fluorometric assay of histamine. In Tabor H, Tabor CW (eds) : **Methods In Enzimology** Vol XVII B. Academic Press, New York, London 1971, pp 842-845.
12. Smith KP, Zardiackas LD, Didlake RH : Cortisone, vitamin A, and wound healing : the importance of measuring wound surface area. **J Surg Res** 40:120-125, 1986.
13. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V : **Biyoistatistik**. Çağ Matbaası, Ankara 1987.
14. Trevisani MF, Ricci MA, Tolland JT, Beck WC : Effect of vitamin A and zinc on wound healing in steroid treated mice. **Curr Surg** 44:390-393, 1987.