

Deneysel enterotomiye takiben uygulanan metenolon enantat'ın yara iyileşmesi üzerine etkisi

Orhan Yılmaz Nazmi Atasoy Abdurrahman Aksoy
Gürdal Dağoğlu Serdar Uğraş

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

Özet: Bu çalışma, deneysel enterotomi operasyonlarını takiben uygulanan anabolik steroid madde metenolon enantatın, yara iyileştirici etkisinin bulunup bulunmadığını belirlemek için gerçekleştirilmiştir. Enterotomiden sonra 250-300 g ağırlığındaki ratlar, kontrol ve çalışma grubuna ayrılmışlar; kontrol grubundakilere (10 adet) dört gün boyunca im yolla 20 000 IU/rat dozunda prokain penisilin verilmiştir. Çalışma grubundaki hayvanlara (10 adet), penisilin uygulamalarına ek olarak, ilk gün im yolla 5 mg/rat dozunda metenolon enantat uygulanmıştır. Operasyondan sonraki 7. günde alınan doku örneklerinin (deri ve barsak) histopatolojik incelemelerinden elde edilen sonuçlara göre, kontrol ile karşılaştırıldığında metenolon enantatın iyileşmeyi belirgin olarak artırdığı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Metenolon enantat, Anabolik steroid, Yara iyileşmesi, Enterotomi.

The wound healing effect of the methenolone enanthate after experimental enterotomy

Abstract: This study was carried out to determine whether the methenolone enanthate, an anabolic steroid, has wound healing effect after experimental enterotomy operation in rats. After enterotomy surgery, rats of 250-300 g weight were divided into control and experimental groups. Rats in the control group (n=10) were treated with 20 000 IU penicillin G procaine/animal im for four days and animals in the experimental group (n=10) received single dose of methenolone enanthate (5 mg/animal) plus penicillin administration at day 1 after surgery. According to results of histopathological examinations of the tissue samples (skin and intestinal) taken at day 7, it was found the methenolone enanthate significantly increased healing compared with control.

Key Words: Methenolone enanthate, Anabolic steroid, Wound healing, Enterotomy.

GİRİŞ

Anabolizan steroidler, yapı yönünden testosteron ve C-19' da metil grubu taşımayan testosteron (19-nortestosteron) türevidir. Nandrolon ve esterleri, etilsternol, noretandrolon vb testosteronun; stanozolol, boldenon, oksimetalon, metandienon gibi bileşikler ise 19-nortestosteronun türevidirler. Veteriner hekimliğinde yağsız kas kütlelerini artırmak amacıyla yaygın kullanımının dışında, maskulin hipogonadizm, geçici testosteron yetmezlikleri (stres, cerrahi müdahale, şiddetli protein katabolizması), bazı infertilite olayları (spermogram düzeltmek için), medüller yetmezlik, kronik renal yetmezlik anemisi, erkek kedi ve köpekte hormonal kaynaklı alopesi, dişi köpeklerde meme tümörü, yalancı gebelik, kızgınlığın baskı altına alınması gerektiği durumlarda kullanılır. Ayrıca nandrolon ve benzerleri, hayvanların taşınmaları

sırasında adaptasyon sendromu ve strese karşı da kullanım alanı bulur (1-3).

Şiddetli travma olgularında organizmada katabolik olaylar görülür. Azot dengesi pozitif olan organizmalarda iyileşme olguları ilerlerken, kısıtlı da olsa lokal olarak bir anabolik süreç oluşur (4). Gastrointestinal sistemde yapılan cerrahi işlemlerden sonra iyileşmenin ilk dönemi, yangı ve ödemele karakterize olan ve 3-4 gün süren bekleme fazıdır. Proliferatif olan ikinci dönem, 14. güne kadar devam eder ve logaritmik olarak artan fibroblast proliferasyonu, olgunlaşmamış kollajen üretimi yaranın dayanma gücünde hızlı bir artışa yol açar (5, 6).

Klinik gözlemler ve deneysel çalışmalara göre protein yetersizliği, skatrizasyonda gecikmelere neden olmaktadır. Bu daha çok skatrizasyon döneminin uzamasıyla ortaya çıkmaktadır. Protein eksikliği

fibroblastlardaki üremeyi azaltmasının yanı sıra, kollagen olgunlaşmasını da geciktirir ve yaralardaki skatrizasyon direncini ortadan kaldırır. Şiddetli travma olgularında katabolik olaylar ortaya çıktığından, azot dengesi negatif hale gelir. Yara iyileşmesi, azot dengesi pozitif olan organizmalarda ilerleyici karakterdedir (4). Anabolik steroidler, kanda nonproteik azot artışı olmaksızın vücuttaki azot dengesini pozitif hale getirerek, protein biyosentezini artırır. Bu noktada, anabolik steroidlerin yara iyileşmesini hızlandırıcı etkilerinin olması beklenir.

Bu çalışmada, anabolik steroidlerden metenolon enantatın travma olarak nitelendirilebilen enterotomi operasyonları sonrasında iyileşmeye etkisinin önemli olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Çalışmada, canlı ağırlıkları 250-300 g arasında değişen 20 adet 4-5 aylık dişi rat kullanıldı. Hayvanlar 22-24 °C sıcaklıkta, özel rat kafesleri içinde muhafaza edilerek % 24 ham protein içeren pelet yemle beslendiler.

Tüm ratlarda, im yolla 1.6 mg/100 g dozda ksilazin hidroklorür (Rompun, Bayer) ve 10 mg/100 g dozda ketamin hidroklorür (Ketalar, Parke-Davis) uygulanarak yapılan anestezi altında laparotomi gerçekleştirildi. Barsağın jejunum bölgesinde, barsakların mezenteriumlara yapıştığı yerin tam karşısında yaklaşık 1 cm uzunluğunda ensizyon yapıldı. Ensizyon bölgesinde 6/0 non-kapiller, atravmatik ipek iplik kullanıldı. Operasyon sırasında barsaklar ılık serum fizyolojik ile ıslatıldı. Karın duvarının kapatılmasından sonra, hayvanlar tekrar hospitalize edilerek postoperatif bakımları yapıldı. Operasyondan sonraki ilk 24 saat hayvanlar aç bırakıldı; daha sonra % 5' lik dekstroz çözeltisi ile beslendiler. İlk dışkı görülünce, normal peletle beslemeye geçildi.

Operasyondan sonra ratlar, 10' ar hayvanlık iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hayvanlara (kontrol grubu) dört gün boyunca hayvan başına 20 000 IU dozda prokain penisilin (Pronopen 400, Pfizer) im yolla enjekte edildi. İkinci gruptakilere (çalışma grubu) ise prokain penisilin uygulamasına ek olarak im yolla 5 mg/hayvan dozunda metenolon enantatın (Primobolan Depot Ampul, Schering) tek uygulaması yapıldı.

Operasyondan 7 gün sonra anestezi altında enterotomi ile alınan barsak kısmı ve deri örnekleri % 10' luk formalin içinde bir gece bekletilerek tespit edildi. Doku örnekleri, rutin doku takip işlemlerinden geçirildi. Daha sonra 4 µm kalınlığında alınan kesitler, Hematoksilen-Eozin (HE) boyama yöntemi ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendi. Hayvanlarda

yapılan tüm işlemler, YYÜ Etik Kurulu ilkelerine uygun gerçekleştirildi.

BULGULAR

Postoperatif dönemde, karın duvarı ile periton arasında yapışma saptanan üç rat dışında, hayvanların hiç birinde yara komplikasyonu, lokal apse görülmedi. Dikiş bölgesinde barsağa yapılan transversal kesitlerde, her iki gruptaki hayvanların barsak lumeninde aynı oranda daralmalar saptandı.

Kontrol grubu

Barsak bulguları

Mukozanın çoğu alanlarda korunduğu, submukozadan başlayan yangısal hücre infiltrasyonunun serozaya kadar ilerlediği dikkat çekti. Yer yer kas dokusunun devamlılığını kaybettiği; barsak duvarındaki yoğun yangısal hücre infiltrasyonunun büyük bir kısmını polimorf nükleer (PMN) lökositler, daha az kısmını ise mononükleer yangısal hücreler oluşturmaktaydı. Yangısal hücre infiltrasyonu içinde endotel proliferasyonu ve ödem gözlemlendi. Ayrıca operasyon materyalinden ipek toplulukları ve ipeğe karşı gelişmiş yabancı cisim dev hücreleri ile fokal nekroz alanları da izlendi.

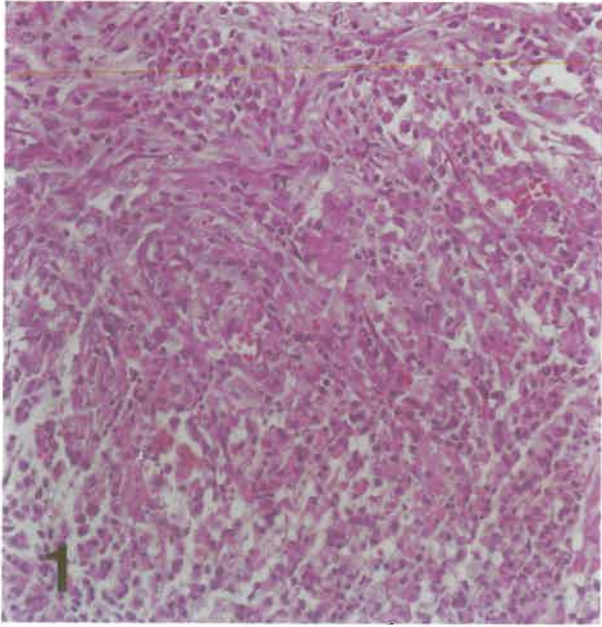
Deri bulguları

İlk olarak kas dokusunun devamlılığını kaybettiği dikkati çekmekteydi. Dermisden başlayıp subkutan yağ dokusuna kadar ilerleyen yoğun yangısal hücre infiltrasyonu, ödem ve endotel proliferasyonu gözlemlendi. Yangısal hücre infiltrasyonunun özellikleri ve diğer bulguların, barsak bulgularıyla hemen hemen benzer olduğu belirlendi.

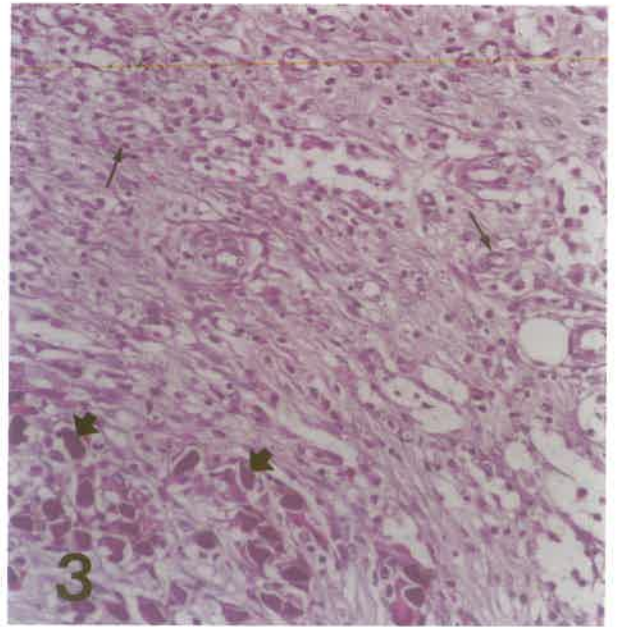
Çalışma grubu

Barsak bulguları

Mukozanın çoğu alanlarda korunduğu, submukozadan başlayan hafif yangısal hücre infiltrasyonunun serozaya kadar ilerlediği göze çarpmaktaydı. Yer yer kas dokusunun devamlılığını kaybettiği; barsak duvarındaki hafif yangısal hücre infiltrasyonunu, az sayıda PMN lökositler ile mononükleer yangı hücreleri oluşturmaktaydı. Yangısal hücre infiltrasyonu içinde endotel proliferasyon da gözlemlendi. Ayrıca dikiş materyali ve buna karşı gelişmiş yabancı cisim dev hücrelerine rastlansa da, fokal nekroz alanları belirlenmedi.



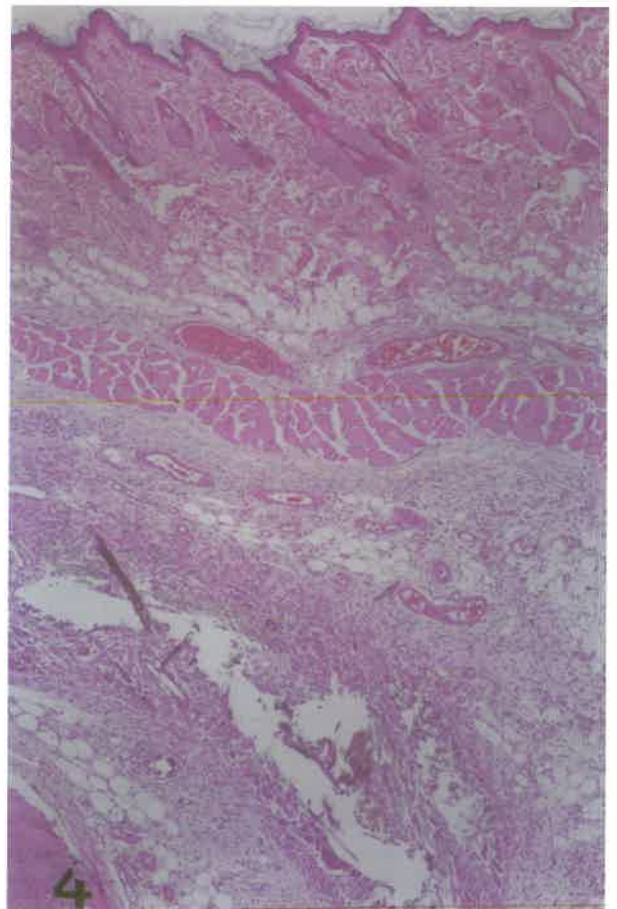
Şekil 1. Kontrol grubuna ait barsakta yoğun yangısal hücre infiltrasyonu (HE, orijinal büyütme x50).



Şekil 3. Çalışma grubuna ait barsakta hafif yangısal hücre infiltrasyonu, endotel proliferasyonu (ince ok) ve operasyon materyali (kalın ok) izlenmektedir (HE, orijinal büyütme x50).



Şekil 2. Kontrol grubuna ait deride, epidermis (üstte) ile dermisi dolduran yoğun yangısal hücre infiltrasyonu ve bir uçta kas dokusu (sol alt) izlenmektedir (HE, orijinal büyütme x10).



Şekil 4. Çalışma grubuna ait deride epidermis (üstte) ve baki alanında hafif derecede yangısal hücre infiltrasyonu izlenmektedir (HE, orijinal büyütme x10).

Deri bulguları

Kas dokusunun devamlılığını kaybettiği, dermisten başlayıp subkutan yağ dokusuna kadar ilerleyen hafif yangısal hücre infiltrasyonu, endotel proliferasyonu ve fibroblast proliferasyonu gözlemlendi. Fibroblast proliferasyonunun, kontrol grubuna göre çok belirgin olduğu göze çarpmaktaydı. Yangısal hücre infiltrasyonunun özellikleri ve diğer bulgular, barsak bulgularına benzemektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yara iyileşmesinde ilk 24 saatlik süreçte polimorf nükleer lökositlerde artış görülür. 24-72. saatlerde makrofajların birikimi ve aktivitelerinin artışı dikkat çeker. 24 saatlik sürenin sonuna doğru, yara dudakları kenarlarında belirgin olarak fibroplazia gözlenir; ancak sayıları pek fazla değildir ve etkinlikleri 72 saatten sonra başlar. Fibroblast proliferasyonu 3-5 gün arasında tamamlanır, fakat sikatrizasyon direnci çok azdır. Granülasyon dokusunun oluşması için, yara çevresinde vasküler bir konjuktif dokunun varlığına gereksinim vardır. Süresi 5-15 gün olan anabolik ve fibroblastik devre (kollajenik dönem) başlar (4). Yapılan literatür taramasında metenolonun yara iyileşmesi üzerine etkisinin bulunup bulunmadığı yönünde herhangi bir araştırmaya rastlanmamasına karşın, diğer anabolik steroidlerle ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Hausmann ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada, çok yönlü travmaya maruz kalmış hastalara travmanın ilk günlerinde nandrolon dekonat uygulamasının, azot metabolizmasını düzelterek iyileşmeyi hızlandırdığı saptanmış; fakat bu konuda daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.

Pichard (8), postoperatif protein katabolizmasının nandrolon dekonat veya türevleri gibi anabolik steroidlerle azaltılabileceğini bildirmiştir. Ciddi yanıklardan sonra insan büyüme hormonu (HGH) ve oksandrolonun yara iyileşmesi üzerine ve antikatabolik etkilerinin karşılaştırmalı olarak araştırıldığı bir çalışmada (9), her iki madde de belirgin bir şekilde azot kayıplarını azaltmış ve birbirine yakın düzeyde yara iyileşmesini artırıcı etki göstermişlerdir. Oksandrolonun yan etkisine rastlanmamasına karşın; HGH, hiperglisemi ve hipermetabolizma gibi belirgin komplikasyonlara neden olmuştur. Aynı araştırmacının başka bir çalışmasında oksandrolonun akut yanık sonrası periyotta verildiğinde, kontrole göre belirgin bir şekilde azot kaybını azalttığı; yara iyileşmesinde artış meydana getirdiği ve oksandrolonun bunu, net katabolizmayı azaltarak gerçekleştirdiği belirtilmiştir (10).

İyi bakım ve beslemeye rağmen ortalama 12 aylık sürede iyileşmeyen büyük çaplı yaraya sahip 8 hastada

yapılan bir araştırmada (11), tüm hastaların vücut ağırlıklarının yaklaşık % 10' u ve daha fazlasını kaybetmiş oldukları, 12 haftalık süreçte oksandrolon kullanımının ağırlık kazanımını artırdığı (1800 g/hafta) ve beş yarının tamamının kapandığı, geri kalan üçünün ise % 75 oranında kapandığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, önceden iyileşmediği bildirilen yaralarla ağırlık kaybının giderilmesi arasında belirgin bir korelasyon ($r=0.67$) olduğunu belirlemişlerdir. Derin yanık vakalarındaki katabolik süreç boyunca, kilo kayıpları eski vücut ağırlıklarının yaklaşık % 11' i kadar olan hastalara yüksek protein diyetiyle birlikte oksandrolon uygulaması, üç haftalık süreçte ortalama 6.5 kg ağırlık kazancı sağlamış ve kas fonksiyonlarının ölçümünde kullanılan fiziksel terapi indeksi 8.8 olarak hesaplanmıştır. Bu veriler, ilaç verilmeyip sadece yüksek protein diyetiyle beslenenlerde 3.5 kg ve 7.0 olarak belirlenmiştir (12).

Kasların ezik yaralarının iyileşmesinde anabolik steroidler ile kortikosteroidlerin etkilerinin karşılaştırmasının yapıldığı bir araştırmada (13), kortikosteroid grubundaki hayvanlarda uygulamanın 2. gününde kasların seğirme ve tetanik güçlerinde belirgin bir düzelme görülmesine rağmen, 7. günde bu etki tersine dönmüş; 14. günde ise kaslar tamamen dejenere olmuştur. Anabolik steroid uygulanan gruptaki hayvanlarda düzelme 14. günden itibaren belirginleşmeye başlamıştır. Bu araştırmanın sonuçları, kortikosteroidlerin kısa sürede yararlı olduğu, fakat uzun süreli sağaltımlarda iyileşmeye dönüşümsüz zararlar verdiğini göstermiştir. Anabolik steroid kullanımının, bu tür yaralanmaların sağaltımında uygun olduğu ileri sürülmüştür. İnce ve kalın barsak anastomozlarında kortikosteroidler iyileşmeyi belirgin bir şekilde geciktirmelerine karşın, pre- ve post-operatif verilen nandrolon dekonat, kortikosteroidlerin bu etkilerini tersine çevirir. İnce barsak anastomozlarındaki dirençte normale göre % 72, kalın barsak anastomozlarında ise % 83 oranında artışa neden olmuştur (14).

Nair ve arkadaşları (15) derin deri yaralarının iyileşmesinde nandrolon lauratın etkisini araştırdıkları deneysel çalışmada, granülasyon dokusundaki alkalın fosfataz, protein, DNA ve RNA düzeylerindeki değişiklikleri ölçüt olarak anabolik steroidlerin yara iyileşmesini önemli derecede hızlandırdıkları sonucuna varmışlardır.

Bu araştırmada çalışma ve kontrol grubundaki barsak ve deride, yangısal hücre infiltrasyonu, endotel proliferasyonu, yabancı cisim dev hücreleri, kas dokusunun devamlılığında kaybolma, gözlenen ortak bulgulardır. Ancak çalışma grubundaki barsak ve deride saptanan yangısal hücre infiltrasyonunun şiddeti, kontrol grubuna göre daha az; fibroblast proliferasyonu ise daha belirgindir. Sonuç olarak bu durum, metenolon enentatin iyileşmeye olumlu katkısının olduğunu

göstermekte olup, literatür verileriyle (7-16) uyumludur. Bu ve diğer çalışmaların aksine, Nishimura ve arkadaşları (17) ise ratlarda gerçekleştirdikleri çalışmada, ilk iki hafta boyunca günde 4 mg/kg dozda sc yolla verilen testosteronun kemik yarası iyileşmesine ve femur gelişimine etkisinin bulunmadığı sonucuna varmışlardır.

Histopatolojik muayeneler için örnek alınımının operasyondan bir hafta sonra yapılması, her iki grup arasında oluşabilecek belirgin farklılığı göstermeye yeterli olmayabilir. Bu çalışmada her iki grup arasındaki farkın çok daha belirgin olmamasının nedeni olarak, Beiner ve arkadaşlarının (13) da bildirdiği gibi anabolik steroidlerin etkilerinin daha geç görülmeye başlaması gösterilebilir. Eubanks ve arkadaşları (16), yapılan enterotomilerden sonra iyileşmenin belirlenmesi amacıyla örnek alınması için en ideal sürenin operasyondan sonraki 7. gün olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, önerilen süre göz önünde bulundurularak mikroskopik inceleme amacıyla operasyon yerinden örnek alınmıştır. Bu nedenle yara iyileşmesi ve anastomozlar üzerinde ilacın çok daha çarpıcı etkilerinin belirlenmesi için, ileride yapılacak çalışmalarda bu noktaların göz önünde bulundurulması ve bulguların biyokimyasal ve fizyolojik bulgularla desteklenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Goldfien A: The gonadal hormones and inhibitors. "BG Katzung (ed) : Basic and Clinical Pharmacology", pp628-635, Appleton and Lange, Norwalk-Connecticut, (1995).
2. Kaya S: Hormonal sistem farmakolojisi : üremeyi etkileyen hormonlar. "Y Şanlı ve S Kaya (eds) : Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağlık Seçenekleri", s413-430, 2. baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, (1994).
3. Faulkner DB, McKeith FK, Berger LL, Kesler DJ, Parrett DF: Effect of testosterone propionate on performance and carcass characteristics of heifers and cows. *J Anim Sci* 67: 1907-1915, (1989).
4. Anteplioğlu H, Samsar E, Akın F: Genel Şirürji, s279-282, 4. baskı, A Ü Vet Fak Yay, Ders Kitabı 415, Ankara, (1990).
5. Yavru N, Erer H, Elma E, Arıcan M: Köpeklerin ince barsaklarında enterotomi operasyonlarında tek ve çift kat dikiş uygulama sonuçlarının karşılaştırılması üzerine deneysel çalışmalar. *S Ü Vet Fak Derg* 8: 25-31, (1992).
6. Yavru N, Elma E, Kıran MM, Avki S: Köpeklerin ince bağırsaklarında yapılan anastomozlarda uygulanan tek kat

dikişlerden içe dönük (inverting) ile dışa dönük (everting) dikişlerin karşılaştırılması üzerine deneysel çalışmalar. *S Ü Vet Fak Derg* 10: 44-52, (1994).

7. Hausmann DF, Nutz V, Rommelsheim K, Caspari R, Mosebach KO: Anabolic steroids in polytrauma patients. Influence on renal nitrogen and amino acid losses : a double-blind study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 14: 111-114, (1990).
8. Pichard C: Role of anabolic hormonal factors in surgery in adults. *Ann Fr Anesth Rean* 1995, 14 suppl 2 (-HD-): 95-101.
9. Demling RH: Comparison of the anabolic effects and complications of human growth hormone and the testosterone analog, oxandrolone, after severe burn injury. *Burns* 25: 215-221, (1999).
10. Demling RH, Orgill DP: The anticatabolic and wound healing effects of the testosterone analog, oxandrolone after severe burn injury. *J Crit Care* 15: 12-17, (2000).
11. Demling RH, DeSanti L: Closure of the "non-healing wound" corresponds with correction of the weight loss using the anabolic agent oxandrolone. *Ostomy Wound Manage* 44: 58-62, (1988).
12. Demling RH, DeSanti L: Oxandrolone, an anabolic steroid, significantly increases the rate of weight gain in the recovery phase after major burns. *J Trauma* 43: 47-51, (1997).
13. Beiner JM, Jokl P, Cholewicki J, Panjabi MM: The effect of anabolic steroids and corticosteroids on healing of muscle contusion injury. *Am J Sports Med* 27: 2-9, (1999).
14. Kim CS, Buchmiller TL, Fonkalsrud EW, Phillips JD: The effect of anabolic steroids on ameliorating the adverse effects of chronic corticosteroids on intestinal anastomotic healing in rabbits. *Surg Gynecol Obstet* 176: 73-79, (1993).
15. Nair NR, Pandey SK, Quadri MA, Sharma JJ: Effect of anabolic steroid on experimental wound healing in calves. *Indian J Vet Surgery* 18:15-16, (1997).
16. Eubanks TR, Greenberg JJ, Dobrin PB, Harford FJ, Gamelli RL: The effects of different corticosteroids on the healing colon anastomosis and cecum in a rat model. *Am Surg* 63: 266-269, (1997).
17. Nishimura S, Maruyama S, Tajima M, Kim T, Arai T, Mizuno H, Ohhara Y, Hatano M, Sato S: Effect of platonin on bone wound healing in rat calvaria with special reference to the interaction of platonin and steroid hormones. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 89: 285-290, (1987).

Yazışma Adresi:

Orhan Yılmaz
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
VAN-TÜRKİYE