

NANDROLONE PHENYL PROPİONATE'IN KEMİK
DEFEKTİNİN İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DENEYSEL
OLARAK İNCELENMESİ

Nadir GÜNGÖR*

Kemikte çeşitli nedenlerle oluşan defektlerin onarımı hastayı fonksiyonel, psikolojik, estetik, zaman ve ekonomik yönden etkileyebilmektedir.

Bu nedenle çene ve yüz kemiklerinde oluşabilecek kırık ve defektlerde istenen iyileşmenin kısa zamanda sağlanabilmesi önemsenen ve arzu edilen bir durumdur.

Kemik dokusu kendine özgü metabolizması ve rejenerasyonu olan canlı bir dokudur. İyileşme sürecinde osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositleri görmek mümkündür. Özellikle osteoblastlar kemik matriksinin yapımına ve kalsifikasyonuna yardımcı olurlar (19).

Cruess ve Dumont (3) kemik iyileşmesini, inflamatuvar, reparatif, ve remodelling (yeniden şekillenme) dönemi olarak birbiri içinde devamlılığı olan dönemler halinde olduğunu bildirmişlerdir.

Kemik iyileşmesindeki çalışmalar Hippokrat zamanına kadar iner. Galen ise, semente benzer bir madde ile kaynama olduğunu ileri sürmüştür (14).

Bu çalışmalar 30 yılı aşkın bir zaman içerisinde bir çok yeniliklerle değişikliklere uğramıştır. MC. Lean ve Urist (12), Pritchard ve Ruzicka (15) iyileşmede periostun primer olarak rol oynadığını göstermişlerdir. Bunun yanında da Teneff, Wray ve Lyrch damarlaşmanın önemini belirtmişlerdir (19,22).

(*) Gazi Üniv. Dişhek. Fak. Ağız-Diş-Çene Hast. ve Cer. Öğr. Üyesi.

KEMİK DEFİKTİNİN İYİLEŞMESİ

Kemik iyileşmesine etki eden biyolojik faktörler arasında endokrin faktörlerin önemliliği yeni çalışmaların gelişmesine neden olmuştur.

Armstrong ve arkadaşları (2), çalışmalarında anabolik steroidlerin kemik iyileşmesine olan etkilerinin değişik olduğunu bildirmektedirler.

Yine Hartenbach ve Moffat anabolik hormonların olumlu etkilerini çalışmalarında açıklamışlardır (5,13).

Shkalar ve arkadaşları (17), testosteronun bağ dokusu aktivitesini ve periodonsiumun aktivitesini hızlandırdığını, yine İdem (6), anabolik steroidlerin kemik iyileşmesindeki etkisini radyosülfür (35) ile incelemişlerdir. Daha sonraki yıllarda, Kowalewski, Nortestosteron'un kemik iyileşmesinde anabolizan özellik gösterdiğini ileri sürmüştür (9).

Anabolik steroidlerin kemik iyileşmesi ile ilgili deneysel çalışmalarında elde edilen veriler değişik olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kemik defektinin iyileşmesinde, kemiğin ya kendi osteojenik aktivitesinden, kemik greftlerinden ya da restorasyon maddelerinden faydalanılmaktadır. Bu nedenle kemiğin kendi osteojenik aktivitesinden faydalanmak için anabolik steroid grubu olan Nandrolone Phenyl Propionate (Durabolin) kullanarak kemik iyileşmesini hızlandırmayı, bu nedenle kemikte erken iyileşmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Araştırmamızda, boyalar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda 6 aylık, erkek, 550 ± 75 gr ağırlıklarında 32 adet hayvan kullanıldı.

Deney grubunda kullanılan Nandrolone Phenyl Propionate (Durabolin) anabolik steroid grubundan, testosteronun sentetik bir derivativesidir (4).

Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Bölümü Laboratuvarlarında yapılan çalışmamızda, deney ve kontrol grupları, bu gruplarda 7, 14, 21, 28 günlük dört alt gruba ayrıldı. Bu alt gruplarda dörder adet olmak üzere 32 adet kobay kullanıldı.

Nadir GÜNGÖR

Araştırmamız, deneysel, makroskopik, histopatolojik, radyolojik-Radyodensitometrik ve biyokimyasal çalışmalarla gerçekleştirildi.

Kobayların sol çene altına anesteziyi takiben kemiğe kadar inhisizyon yapılarak, belirlenen kemik üzerinde frez yardımı ile 0,5 cm çapında defekt oluşturuldu. Daha sonra yara kapatılarak hayvanlar numaralandı. Deney grubundaki hayvanlara ertesi günde başlamak üzere gün aşırı 5 mg Nandrolone Phenyl Propionate i.m. olarak verildi. İzleme süreleri doluncaya kadar gözlemler.

Makroskopik Gözlem:

Öldürülen hayvanların sol mandibulalarındaki defekt bölgelerinde kallus dokusunun defekti ne derecede doldurduğu makroskopik olarak gözlenmiştir. Defekti dolduran kallus dokusunun konsolidasyonunda Koskinen'in (8) bildirdiği 0, 1, 2, 3 değerleri (0 - çok zayıf kallus, 1 - az derecede, 2 - orta derecede, 3 - kafi derecede kallus) dikkate alındı.

Histopatolojik çalışmada ise defektin bulunduğu çene kemikleri işlemlerden sonra hematoksilin-eosin boyaması yapıp, ışık mikroskobu ile incelendi.

Kobayların defekt açılmış mandibulalarından hem radyolojik hem de radyodensitometrik analiz için çekilen röntgen filmlerinde standardizasyona dikkat edildi.

Yine Alkalen fosfataz tayini için 5 cc kan alınarak Bessey-Lowry metoduna göre değerler saptandı.

BULGULAR

1 — Makroskopik Bulgular:

7 ve 14 günlük kontrol ve deney gruplarında önemsenecek bir fark yoktu. 21 günde deney grubunda defektin kapanma durumunda olumlu farklılık, 28. günde ise deney grubunda defektin kafi derecede kallus ile dolması kontrol grubuna göre kıyaslanabilmekte ve farklılık gözlenmektedir.

KEMİK DEFEKTİNİN İYİLEŞMESİ

2 — *Histopatolojik Bulgular* .-

7. gün kontrol grubu: Kavite tabanında fibroblastlardan zengin organizasyon dokusu, yer yer ince sipiküller halinde az miktarda osteid dokusunun granülasyon dokusu yanında yer aldığı görülmektedir.

7. gün deney grubu: Yeni kemik dokusunun ağımsı görünümde, geniş bölgelere yayılan belirgin osteoblastik aktivitesi, kırık dokusu ile birlikte gözlenmektedir (Resim 1, 2).

14. gün kontrol grubu : Kavite tabanında yeni oluşan kemik dokusunu geniş bir kırık ve fibröz doku izlemektedir.

14. gün deney grubu: Kavite tabanında oldukça geniş bir alanı kaplayan yeni kemik dokusu, komşu bölgelerde belirgin osteoblastik aktivite vardır. Kavite dışına doğru ağımsı görünüşte kalın kemik sipikülleri izlenmektedir (Resim 3, 4).

21. gün kontrol grubu: Kavite tabanında kompakt kemik manzarasını gösteren kemik dokusu bulunmakta, ancak dışa doğru osteoblastik aktivitenin yanında granülasyon dokusu dikkati çekmektedir.

21. gün deney grubu : Kavite hemen hemen kompakt kemik dokusu ile dolmuş olup dışa doğru gevşek görünüm aldığı, geniş sipiküllerin bulunduğu gözlenmektedir (Resim 5, 6).

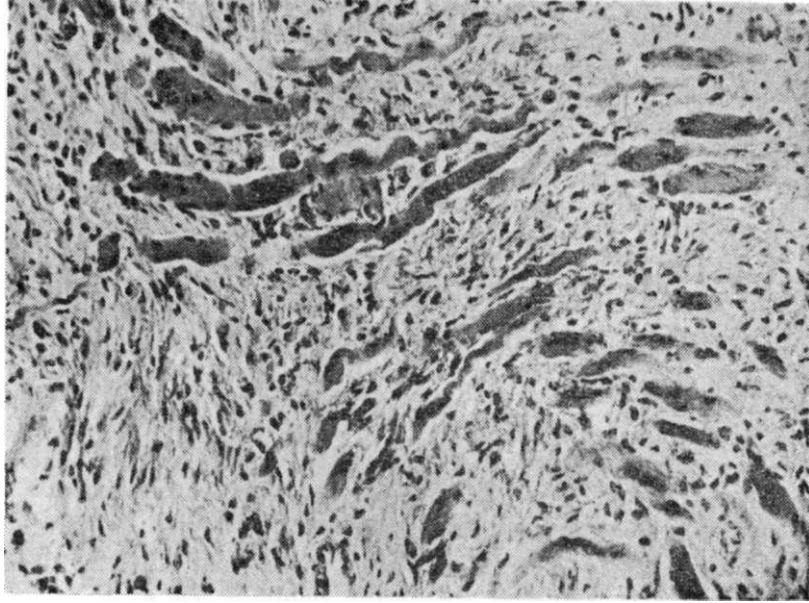
28. gün kontrol grubu: Bu grupta fibröz dokuya raslanmakla beraber, Kaviteyi dolduran kompakt kemik yanında, kırık dokusu aracılığıyla belirlenmekte ve minimal derecede osteoblastik aktivite görülmektedir.

28. gün deney grubu.- Kavitedeki kemik dokusu oldukça sık havers kanallarını içeren doku haline gelmiştir. Aradaki küçük boşluklarda osteoblastik aktivitenin olduğu saptanmıştır (Resim 7, 8).

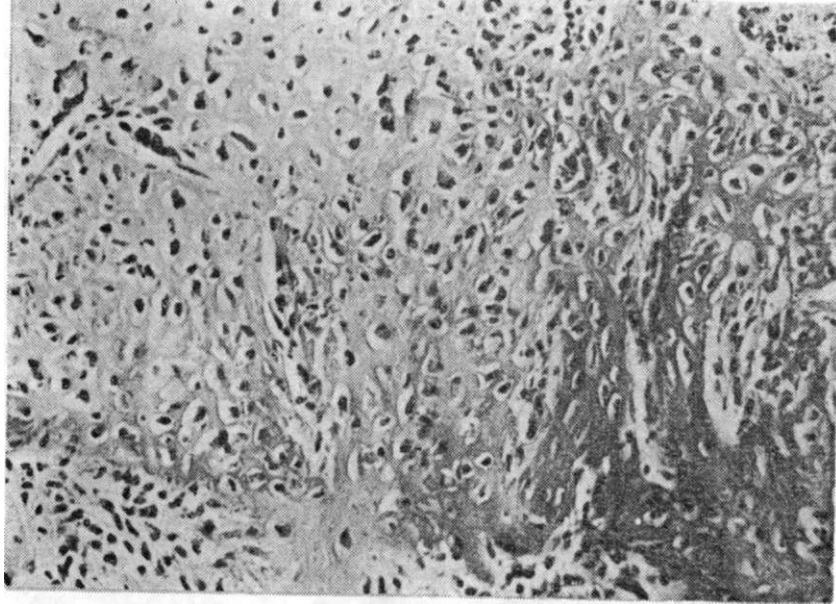
3 — *Radyolojik ve Radyodensitometrik Bulgular* .-

Deney ve kontrol grubundaki hayvanlardan alınan röntgen filmlerinde 7, 14, 21, 28. günlerde artan radyoopakitenin olduğu, ancak deney gruplarında bu opakitenin daha belirgin olarak izlendiği görülmektedir (Resim 9, 10).

Nadir GÜNGÖR

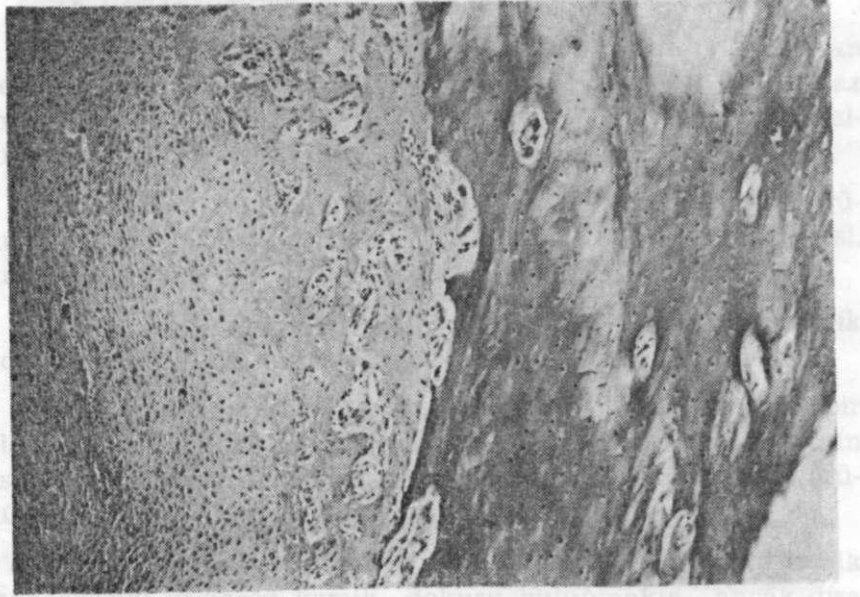


Resim 1 : 7. gün kontrol grubu. Geniş fibrozis.

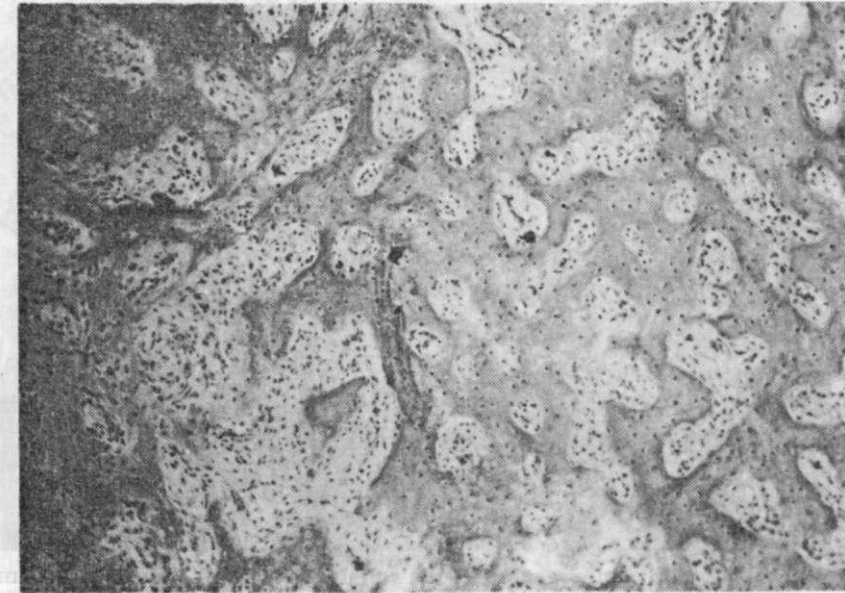


Resim 2 : 7. gün deney grubu. Geniş sahalar kapsayan kıkırdak ve kemik dokusu, ayrıca osteoblastik aktivite.

KEMİK DEFEKTİNİN İYİLEŞMESİ

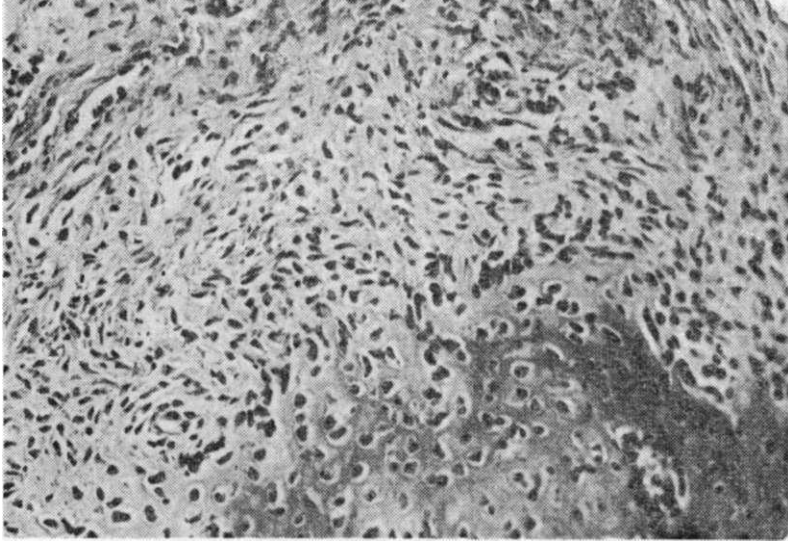


Resim 3 : 14. gün kontrol grubu. Normal kemik kavitesinin tabanına oturmuş yeni kemik ve kıkırdak dokusu, daha dış kısımda fibröz doku görülmektedir.



Resim 4 : 14. gün deney grubu. Kavite tabanında yeni teşekkül eden ve oldukça geniş bölgeleri içeren yeni kemik dokusu.

Nadir GÜNGÖR



Resim 5 : 21. gün kontrol grubu. Kavitenin dış kısmında fibröz doku, onun hemen altında osteoblastik aktivite ve yeni kemik dokusu.

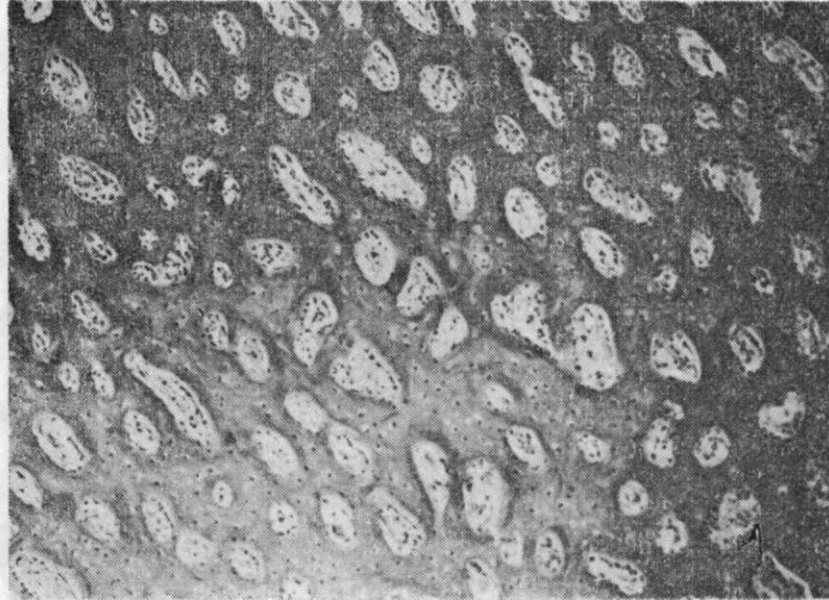


Resim 6 : 21. gün deney grubu. Üst kısımda görülen kavite tabanına yerleşmiş yeni kemik dokusu.

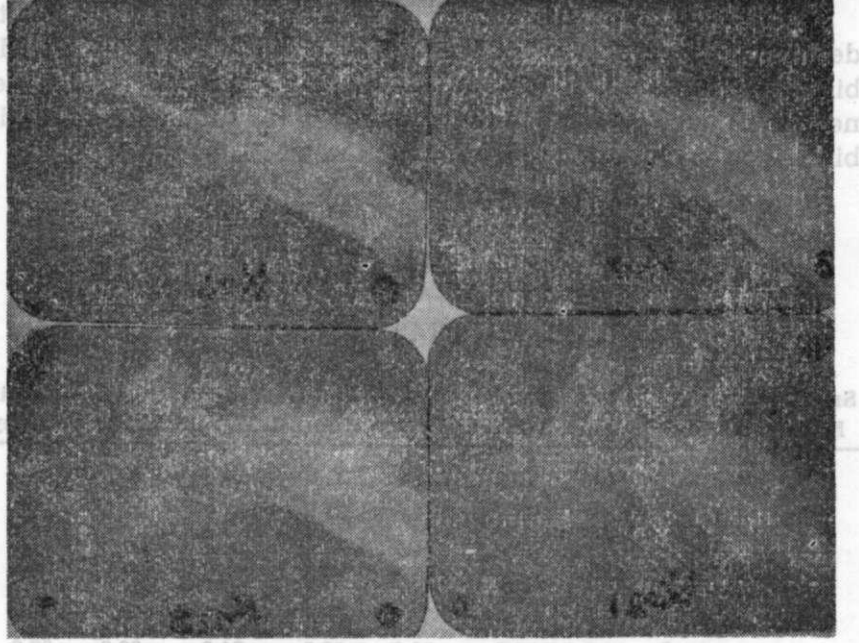
KEMİK DEFECTİNİN İYİLEŞMESİ



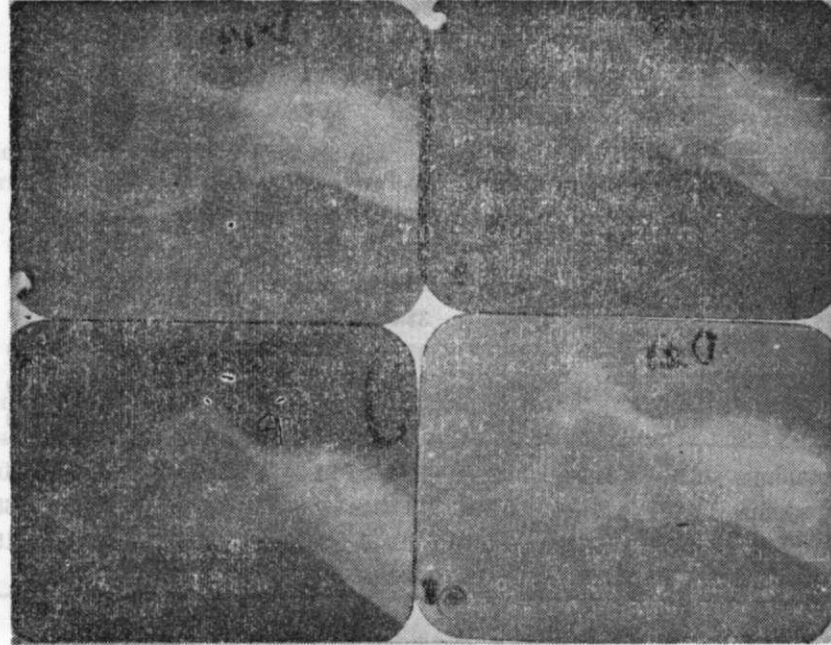
Resim 7 : 28. gün kontrol grubu. Kavite tabanında yeni teşekkül eden kemik dokusu ve orta bölgede kıkırdak dokusu.



Resim 8 : 28. gün deney grubu. Kavite tabanında oldukça kompakt bir manzara gösteren yeni kemik dokusu.



Resim 9 : 7, 14, 21, 28. günlerde kontrol grubundan alınan röntgen filmleri.



Resim 10 : 7, 14, 21, 28. günlerde deney grubundan alınan röntgen filmleri.

KEMİK DEFECTİNİN İYİLEŞMESİ

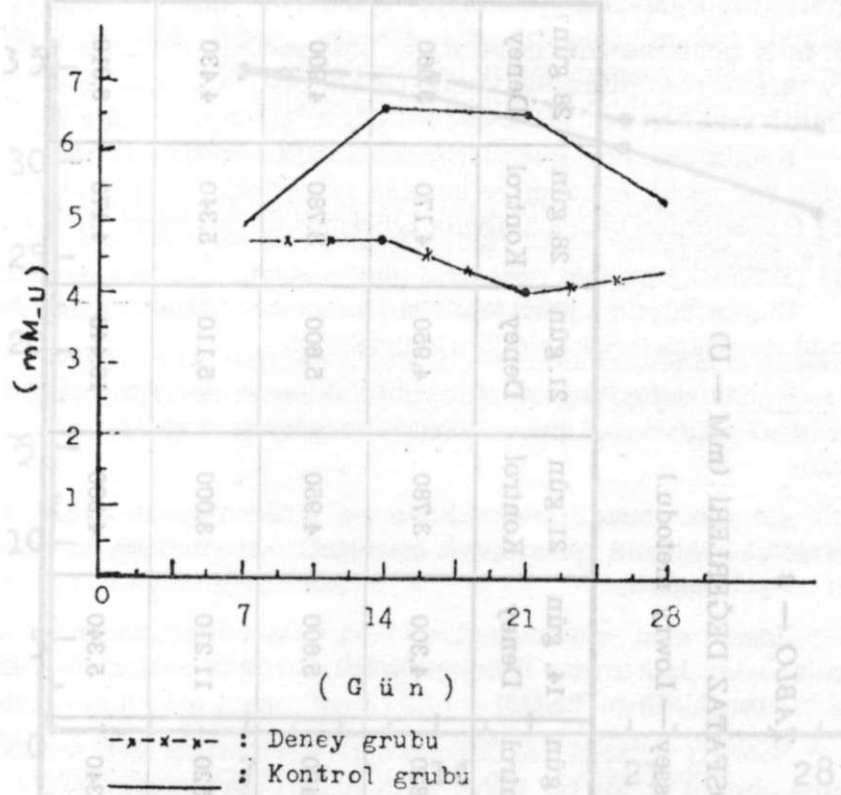
Densitometri aleti ile röntgen filmlerinden sayısal densite değerleri ölçüldü. İlk hafta deney ve kontrol grupları arasında bir fark belirlenmedi. Fakat diğer haftalardaki ölçümlerde deney ve kontrol grupları arasında belirgin bir fark izlendi. Bu da bizim için anlamlı idi ($P < 0,001$) (Tablo 1, 2).

TABLO 1

DENSİMETRİK ÖLÇÜM DEĞERLERİ

Sıra No.	7. gün Kontrol	7. gün Deney	14. gün Kontrol	14. gün Deney	21. gün Kontrol	21. gün Deney	28. gün Kontrol	28. gün Deney
1	35.0	35.0	33.0	34.0	31.0	29.0	30.0	27.0
2	35.0	35.0	34.0	34.0	33.0	31.0	30.0	27.0
3	34.0	34.0	34.0	34.0	32.0	31.0	31.0	27.0
4	33.0	35.0	35.0	35.0	32.0	30.0	32.0	27.0
5	35.0	35.0	35.0	35.0	32.0	31.0	32.0	27.0
6	34.0	35.0	34.0	33.0	32.0	31.0	32.0	27.0
7	35.0	35.0	34.0	34.0	32.0	31.0	32.0	27.0
8	35.0	35.0	34.0	34.0	32.0	30.0	33.0	27.0
9	36.0	34.0	35.0	34.0	33.0	30.0	32.0	28.0
10	35.0	34.0	35.0	34.0	33.0	31.0	32.0	28.0
11	36.0	36.0	36.0	31.0	35.0	30.0	31.0	29.0
12	36.0	36.0	35.0	32.0	34.0	31.0	32.0	28.0
13	35.0	35.0	35.0	33.0	33.0	32.0	32.0	27.0
14	35.0	34.0	34.0	33.0	33.0	32.0	32.0	27.0
15	34.0	35.0	34.0	33.0	32.0	31.0	32.0	27.0
16	35.0	35.0	34.0	33.0	31.0	30.0	32.0	28.0
17	36.0	35.0	35.0	33.0	31.0	30.0	32.0	27.0
18	36.0	34.0	34.0	33.0	32.0	30.0	32.0	28.0
19	35.0	36.0	34.0	32.0	31.0	33.0	32.0	28.0
20	35.0	35.0	33.0	32.0	31.0	31.0	32.0	29.0
Ortalama	35.0	34.9	34.3	33.3	32.2	30.6	31.7	27.5
St. sapma	0.794	0.640	0.745	1.031	1.069	0.753	0.716	0.688
St. hata	0.177	0.143	0.166	0.230	0.239	0.168	0.160	0.153
Önemlilik	$P > 0.500$		$P < 0.001$		$P < 0.001$		$P < 0.001$	

TABLO — 2



Kontrol ve deney gruplarından elde edilen densitometrik değerlerin sayısal grafiği.

4 — *Biyokimyasal Bulgular* :

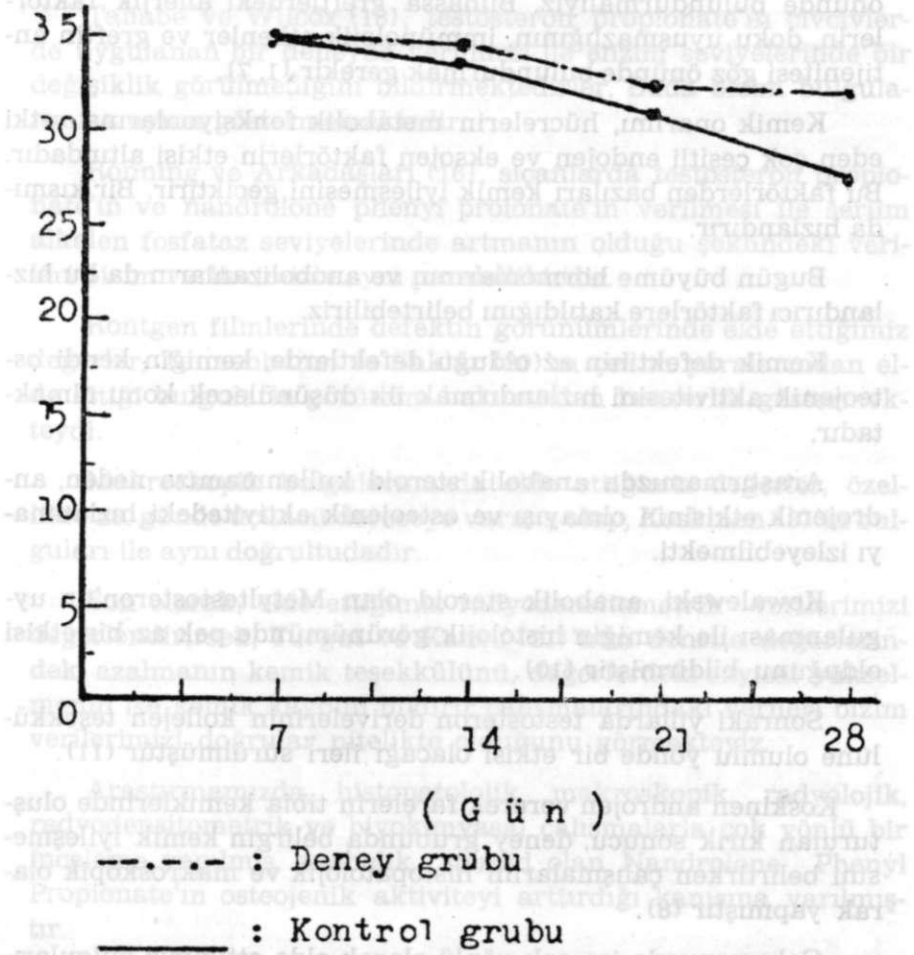
Aalkalen fosfataz ölçümleri Bessey-Lowry metoduna göre değerlendirilmiştir. Deney grubu ile kontrol gruplarının verileri karşılaştırıldığında, deney grubu değerlerinde artış olduğu görülmektedir (Tablo 3, 4).

TABLO — 3

ALKALEN FOSFATAZ DEĞERLERİ (mM — U)
(Bessey — Lowry metodu.)

Sıra No.	7. gün Kontrol	7. gün Deney	14. gün Kontrol	14. gün Deney	21. gün Kontrol	21. gün Deney	28. gün Kontrol	28. gün Deney
1	5.860	4.430	4.820	4.300	3.780	4.950	4.170	5.860
2	3.910	4.170	4.430	5.600	4.950	5.600	3.780	4.900
3	4.950	5.860	5.520	11.210	3.000	5.110	5.340	4.430
4	4.120	5.340	4.340	5.340	4.300	10.440	4.170	6.910

TABLO — 4



Kontrol ve Deney gruplarından elde edilen alkalin fosfataz değerlerinin (mM - U) cinsinden grafiği.

TARTIŞMA

Kayıp kemik dokusu ya kendi osteojenik aktivitesi ile yenilenir, yada restorasyon maddelerinin ve greftlerin uygulanması ile doldurulur. Defek bölgesine konulacak greftler için ikinci bir

KEMİK DEFECTİNİN İYİLEŞMESİ

ameliyatın uygulanması, ayrıca restorasyon maddelerinin ve greftlerin organizma tarafından reddedilmesi gibi durumları göz önünde bulundurmalıyız. Bilhassa greftlerdeki allerjik faktörlerin, doku uyumsuzluğunun, immünolojik etkenler ve greftin antijenitesi göz önünde bulundurmak gerekir (1, 7).

Kemik onarımı, hücrelerin metabolik fonksiyonlarına etki eden çok çeşitli endojen ve eksojen faktörlerin etkisi altındadır. Bu faktörlerden bazıları kemik iyileşmesini geciktirir. Bir kısmında hızlandırır.

Bugün büyüme hormonlarının ve anabolizanların da bu hızlandırıcı faktörlere katıldığını belirtebiliriz.

Kemik defectinin az olduğu defectlerde, kemiğin kendi osteojenik aktivitesini hızlandırmak ilk düşünülecek konu olacaktır.

Araştırmamızda anabolik steroid kullanmamıza neden, androjenik etkisinin olmayışı ve osteojenik aktivitedeki hızlanmayı izleyebilmektir.

Kowalewski, anabolik steroid olan Metylttestosteron'un uygulanması ile kemiğin histolojik görünümünde pek az bir etkisi olduğunu bildirmiştir (10).

Sonraki yıllarda testosteron derivelerinin kollejen teşekkülüne olumlu yönde bir etkisi olacağı ileri sürülmüştür (11).

Koskinen androjen vererek farelerin tibia kemiklerinde oluşturulan kırık sonucu, deney grubunda belirgin kemik iyileşmesini belirtirken çalışmalarını histopatolojik ve makroskopik olarak yapmıştır (8).

Çalışmamızda ise çok yönlü olarak elde ettiğimiz bulgularımız yanında, araştırmacının hızlı bir kemik iyileşmesini gösteren verilerinin yeterli olmayışı, kıyaslama yönünden bize kesin bir bilgi vermemektedir.

Tennenbaum ve Shklar (20), sıçanlarda çekim yarası üzerine anabolik steroidlerin etkisini 21. güne kadar izlemişler, histopatolojik ve radyolojik çalışmalar yapmışlar.

Bu araştırmacıların bulguları ile bizim bulgularımızın birbirleri ile uyumlu olduğu gözlenmekte isede, çalışmamızda kendi

Nadir GÜNGÖR

bulgularımızı radyodensitometrik ve biyokimyasal değerlendirmeler ile mukayeseli olarak dahada kuvvetlendirdik.

Tanabe ve Wilcox (18), testosteron propionate'ın civcivlerde uygulanan bir deneyde verilmesi ile enzim seviyelerinde bir değişiklik görülmediğini bildirmektedirler. Buda bizim bulgularımıza uyum göstermemektedir.

Ronning ve Arkadaşları (16), sığırlarda testosteron propionate'ın ve nandrolone phenyl proionate'm verilmesi ile serum alkalin fosfataz seviyelerinde artmanın olduğu şeklindeki verileri bizim verilerimizle aynı paralelliktedir.

Röntgen filmlerinde defektin görünümünde elde ettiğimiz değerler, Tennenbaum ve Shklar (20)'m çekim yaralarından elde ettiği bulgularla görünüm bakımından benzerlik göstermekteydi.

Makroskopik bulgularımızda elde ettiğimiz değerler, özellikle 28. günde üçüncü dereceye varmış olup, Koskinen (8)'in bulguları ile aynı doğrultudadır.

Son olarak, elde ettiğimiz radyodensitometrik verilerimizi değerlendirirsek, Turgut ve Kansu (21)'nin densite değerlerindeki azalmanın kemik teşekkülünü, değerlerdeki sayısal yükselmenin ise kemik kaybını bildirir çalışmalarındaki verileri bizim verilerimizi doğrular nitelikte olduğunu görmekteyiz.

Araştırmamızda, histopatolojik, makroskopik, radyolojik, radyodensitometrik ve biyokimyasal çalışmalarla çok yönlü bir inceleme yapılmış, anabolik steroid olan Nandrolone Phenyl Propionate'ın osteojenik aktiviteyi arttırdığı kanısına varılmıştır.

ÖZET

Araştırmamızda, deney ve kontrol grubundaki hayvanların sol çenelerine defekt uygulanarak, deney grubuna anabolik steroid olan Nandrolone Phenyl Propionate verildi. 7, 14, 21, 28 günlük gruplar oluşturuldu.

Çalışmamız, makroskopik, histopatolojik, radyolojik, radyodensitometrik ve biyokimyasal bulgularımızla değerlendirildi.

KEMİK DEFECTİNİN İYİLEŞMESİ

SUMMARY

«Experimental Investigation of the Effect of Nandrolone Phenyl Propionate on Healing of Bone Defect.»

In this study the holes were made in left mandibles of the animals in experimental and control groups. Nandrolone Phenyl Propionate was administered to the experimental groups. Groups were divided according to the days as 7th, 14th, 21st and 28th. day groups. The study was evaluated with macroscopical, histopathological, radiographical, radiodensitometrical and biochemical findings.

KAYNAKLAR

1. ARCHER, H.W. : Oral and Maxillafacial Surgery. 5th ed. Vol. II, W.B. Saunders Co. Philadelphia. London - Toronto, 1975.
2. ARMSTRONG, W.D.; KNOWLTON, M.; and COUZE, M. : Influence of Estradiol Testosterone Propionate on Skeletal Atrophy from Disease and on Normal Bones of Mature Rats. Endoc. 36 : 313 - 322, 1945.
3. GRUESS, L.R. and DUMONT, J. : Fractures. Edited by Rockwood A.C. and Green. P.D., Vol I, J.B. Lippincott Co. Philadelphia - Toronto, 1975.
4. GOTH, A.: Farmakoloji, Prensipler ve Kavramlar (Tercüme : Kaymakçalan, Ş., Kayaalp, O.S., Kıran, K.B.), Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1971.
5. HARENBACH, W. : Experimentalle and Klinische Erfahrungen über den Einfluss Von Hormonen auf die Knochenburchheilung. Münc. Med. Cochenschr., 100 : 1537, 1958.
6. İDEM : Radioautographic Visualization of Disposition in the Articular Cartilage and Bone of Suckling Rats Following Injection of Labellet Sodium Sulphate. J. Exp. M., 93 : 451, 1951.
7. KAZANJIAN - CONVERSESES : Surgical Treatment of Facial Injuries. 3rd. Ed. Vol. I. The Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1974.
8. KOSKINEN, S.V.E. : The Influence of Hormonal Treatment and Orchiectomy, Cohorectomy and Tyrcidectomy on Experimental Fractures. Açta Orthop. Scan. Suppl. 80, 1965.

9. KOWALEWSKI, K. and GOUWS, F. : The Effect of 17-Ethyl-19-Nortestosterone (Nilevar) on the Uptake of Radio Sulfur in the Fractured Humerus in the Rat. *Surg. Gynecol. and Obst.*, 105 : 1 - 4, 1957.
10. KOWALEWSKI, K.: Uptake of Radio Sulfate in Growing Bones of Cocherels Treated with Cortisone and Certain Anabolic - Androgenic Steroids. *Endoc*, 63 : 759 - 764, 1958.
11. KOWALEWSKI, K. and YONG, S. : Bone and Urinary Hydroxyproline in Normal and Hypotroid Rat with a Long Bone Fracture. *Açta Endoc*, 56 : 547 - 553, 1967.
12. McLEAN, F.C., and URIST, M.R. : Bone; Fundamentals of the Physiology of Skeletal Tissue. 3rd Ed. rev. and emb. Chicago Univ. of Chicago. Pr. 1968.
13. MOFFOT, W.L., FRANCIS, W.C. : Estrogen in Bone Repair. *Surg. Gynec. and obsted.* 101 : 331, 1955.
14. NILSONNE, U. : Biophysical investigations of the mineral phase in Healing Fractures. *Açta Orthop. Scand. Suppl.* 37 : 1957.
15. PRITCHAR, J.J. and RUZICKA, A.J. : Comprasion of Fracture repair in the frog lijard and Rat. *J. Anatomy* 84 : 236, 1950.
16. RONNING, O., MAKİNEN, E., LAHTINEN, K., FAIJOLA, E. : Effect of Nandrolone Phenyl Propionate on the Bone of young Rats. *Endoc.* 75 : 477 - 484, 1964.
17. SHKLAR, G, CHAUNCEY, H.H., SHAPIRO, S. : The effect of Testosterone on the Periodontium of Normal and Hypophysectomized rats. *J. Periodont.* 38 : 203 - 210, 1967.
18. TANABE, Y. and WILCOX, F.H.: Endocrine Control of Serum Alkalen Phosphate Activity. *Poultry Sci.* 49 : 411 - 416, 1961.
19. TENEFF, S. : Experimental Studies on Vascularization of Bony Calluses. *The J. of the Inter. Coll. of Surg.* 13 : 168 - 188, 1950.
20. TENNENBAUM, R. and SHKLAR, G. : The effect of and Anabolic Steroid on the Healing of Experimental Extraction Wound. *Oral Surg.* 30 : 824 - 834, 1970.
21. TURGUT, E. ve Kansu, H.: Flap Operasyonu Takiben Standardize Edilen Paralel Teknikle Alman Seri Radyografların Mikrodensitometrik Analizleriyle Kemik Rejenerasyonunun Takibi. *H.Ü. Dişhek. Fak. Dergisi*, 1 : 48 - 57, 1977.
22. WRAY, B.J., and LYRICH, J.C. : The Vasculer Response to Fracture of the Tibia in the Rat. *J.B.S.* 41-A : 1143 - 1148, 1959.