

EXPERİMENTAL KEMİK DEFEKTLERİNİN İYİLEŞMESİNDE REKOMBİNANT BİYOSENTEYİK GROWTH HORMON TEDAVİSİNİN VE OKTREETİD ASETATIN ROLÜ

Yrd.Doç.Dr Ümit ERTAŞ*

Yrd.Doç.Dr İhami KİKİ **

Prof.Dr Güngör AKÇAY****

Prof.Dr Ömer KAYA*

Yrd.Doç.Dr Fazlı ERDOĞAN***

ÖZET

Biyosentetik büyüme hormonu tabii olarak salgılanan hipofiz büyüme hormonu ile aynı aminoasit dizilişine sahip, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen sentetik bir hormondur.

Oktreetid asetat ise uzun etkili, somatostatin analogu olup, büyüme hormonu salınımını inhibe etmesinin yanısıra, tüm endokrin, parakrin ve otokrin bezlerde de etkilidir.

Bu çalışmada biyosentetik büyüme hormonunun kırık kaynamasına ve defekt iyileşmesine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda 36 adet matür tavşanın sağ tibialarına genel anestezi altında 3 mm çapında kavite açılarak, cilt, cilt altı ve periost sütüre edildi. Daha sonra tavşanlar 3 eşit gruba ayrılarak operasyon gününden itibaren 20 gün süreyle;

1. gruba : 0.08 mg/ kg biyosentetik büyüme hormonu.

2. gruba : 5 mikrogram/ kg oktreetid asetat

3. gruba : Aynı hacimlerde serum fizyolojik enjeksiyonları yapıldı

Tavşanlar 20. günde sakrifiye edilerek defekt bölgeleri çıkarıldı. Spesmenlerin histopatolojik olarak incelenmesi neticesinde elde edilen verilere Kruskal-Wallis istatistik testi uygulandı.

Sonuçta; kemik kaynaması, spongioz kemik formasyonu, kemik iliği ve korteksin oluşumu total olarak ele alındığında 3 grup arasında istatistiksel anlamlılık görülmemiştir. Büyüme hormonu verilen grupta en hızlı iyileşme görülürken en yavaş iyileşmenin oktreetid verilen grupta olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Büyüme Hormonu

SUMMARY

Biosynthetic growth hormone is a synthetic hormone produced with recombinant DNA technique and having the same aminoacid arrangement with hypophysis growth hormone, secreted naturally.

Octreotide Acetate is a long-acting somatostatin analogue, in addition to the inhibitor effect of growth hormone release, it is also effective on the whole endocrine, paracrine and otcocrine glands.

In this study, we aimed to investigate the effect of biosynthetic growth hormone on fracture fusion and defect healing.

In our study, we have opened 3 mm-diametered cavity in right tibia of 36 matured rabbits under general anaesthesia and sutured skin, underskin and periost. Then, the rabbits were divided into three equal groups. From the beginning of operation for 20 days, 0.08 biosynthetic growth hormone was injected for the first group, 5 microgram/kg octreotide acetate was injected for the second group, and serum physiologic in the same volumes was injected for the third group.

On the 20th day, rabbits were sacrificed, and defective regions were extracted. Kruskal- Wallis statistic test was applied to the data obtained in the result of histopathologic survey of specimens.

In conclusion, when spongioz bone formation, bone marrow and the formation of cortex and bone welding were taken up totally, it was found out that there was statistical significance among three groups. While the fastest recovering is seen in the group administered growth hormone, the slowest recovering is seen in the group administered octreotide.

Key Wods: Growth Hormone

*Atatürk Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.D öğretim üyesi

**Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları -Hematoloji A.D öğretim üyesi

***Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.D öğretim üyesi

****Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları , Endokrinoloji A.D öğretim üyesi

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüze kadar değişik amaçlarda ve değişik tıp alanlarında kullanılmakta olan biyosentetik büyüme hormonlarının kırık ve kemik defektlerine olan etkileri araştırılmaktadır.

Oral ve Maksillofasial cerrahide sıkça karşımıza çıkan kemik defektlerinin iyileşme periyodunda büyüme hormonu takviyesinin ve iyatrojenik olarak büyüme hormonu seviyesini baskılamamanın defekt iyileşmesini histopatolojik seviyede nasıl etkilediğini araştırmamızın gayesi; İyatrojenik olarak biyosentetik büyüme hormonu enjeksiyonunun kemik defektlerinde iyileşmeyi nasıl etkilediği, ayrıca büyüme hormonu baskılanmasının kemik onarımını nasıl etkilediği araştırmaktır

GENEL BİLGİLER

Biyosentetik Büyüme Hormonu

Rekombinant human growth hormon (r-Hgh) olarak bilinen bu hormon adından da anlaşılacağı gibi rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen biyosentetik büyüme hormonudur. Hormon insan büyüme hormonu geni taşıyan plazmidin eklendiği, özel non-patojen, Escherichia Coli suşu kullanılarak üretilir. Biyosentetik insan büyüme hormonu ile hipofizden salgılanan büyüme hormonunun aminoasit dizilişi aynıdır. Molekül ağırlığı 21.500 dalton olan büyüme hormonu, yapısında 188-191 adet amino asit bulundurur. Rekombinant büyüme hormonu ilk olarak 1980 lerde imal edilerek somatrem adı verilmiştir.¹

Büyüme Hormonunun Temel Metabolik Etkileri

Büyüme hormonu organizmada temel metabolik olaylar üzerine aşağıda belirtilen etkilere sahiptir.

1. Tüm hücrelerde protein sentezini artırır,
2. Tüm vücutta yağ mobilizasyonunu artırır
3. Tüm vücutta karbonhidrat kullanımını azaltır.

Böylece büyüme hormonu; proteinlerin miktar olarak artmasına, karbonhidratların muhafaza edilmesine ve yağ depolarının kullanılmasına sebep olur.²⁻⁶

Hormonun bir çok etkileri, bu hormona bağlı olan ve çeşitli dokularda sentezlenen büyüme faktörleri aracılığı ile olur. Bu faktörlerden en önemlisi somatomedin-C (İnsülin-Like Growth Factor - I) dir. Kısaca IGF-I olarak ta gösterilebilir.

IGF-I reseptörleri kırıkta dahil bir çok dokuda bulunur.^{5,6} Ayrıca IGF-I büyüme hormonunun iskelet dokularındaki anabolik etkilerine aracılık eder.^{3,7,8} Laron cüceliği denen ve büyüme hormonu eksikliğinden çok reseptör duyarlılığı ile ilişkili olan cücelikte bu reseptörlerin azlığı veya yokluğu dikkat çeker.^{1,3,4}

Bu faktör gerçek bir hormondan çok büyüme hormonunun etkisine aracılık eden otokrin veya parakrin bir salgıdır.^{2,4,9-15}

Oktreotid Asetat

Somatostatin, hipotalamustan salgılanan, 14 aminoasitli bir peptittir, insanda ve diğer memelilerde yaygın dağılım gösteren ve bir çok fizyolojik etkileriyle tabii olarak salgılanan bir hormondur.

İlaç olarak, oktapeptit analogu olan oktreotid asetat tercih edilir. Hipofizdeki özgül etkisinden başka mide-barsak çeperinde güçlü vazokonstrüksiyon yaparak splanknik kan akımını azaltır.¹

Başlangıçta büyüme hormonu salınımını inhibe eden bir hormon olarak biliniyor ise de şim-dilerde tüm endokrin, parakrin ve otokrin bezlerde etkileri bilinmektedir. Tüm bunlara ilaveten kendi başına bir nörotransmitter olarak da görev yapar.¹²

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Deney Hayvanları

Çalışmamızda ağırlıkları 1,8-2,2 kg arasında olan 36 adet erişkin erkek tavşan kullanıldı. Tavşanlar musluk suyu ve taze yeşillikle beslenmiştir. Takviye olarak verilen yemler aynı tipte idiler. Tavşanlar 1 hafta süreyle herhangi bir işleme tabi tutulmadan ortama alışmaları için bekletildiler. Deneye elverişli olmayan tavşanlar, yeni deney hayvanları ile değiştirildiler.

Yöntem

Çalışmaya alınan 18 tavşana, 20 mg/kg dozlarda ketamin hidroklorid intraperitoneal yolla verilerek genel anestezi temin edildi. Tavşanlar ameliyat masasına kollar ve bacaklardan fikse edildikten sonra operasyon bölgeleri povidoneiodine ile dezenfekte edildi. Uygun steril şartlarda operasyona başlandı. Ameliyatta tibia orta bölgesine iç taraftan 4 cm lik bir cilt insizyonu, gerçekleştirildi. Üç milimetre çapında çelik ront frezle 3 mm çapında kaviteler açıldı (Resim 1).



Resim 1- Tavşanların sağ tibialarına açılan standart kemik kaviteleri

Frezleme işlemi sırasında ve işlem bittikten sonra kaviteler sürekli serum fizyolojik ile irrigedildi. Son olarak periost kas ve cilt altı 3-0 catgut, cilt ise 3-0 ipek iplik ile suture edilerek operasyon tamamlandı. Operasyonlar bittikten sonra tavşanlar rastgele seçim yolu ile üç eşit gruba ayrılarak planlanan enjeksiyonlar yapıldı.

1.Grup: 6 adet tavşan olup, 0.08 mg/kg biyosentetik büyüme hormonu sabah ve akşam subkutan verildi.¹³

2.Grup: 6 adet tavşan olup 5 mikrogram / kg oktreotid asetat, sabah ve akşam subkutan verildi.²

3.Grup: 6 adet tavşan kontrol grubu olarak aynı hacimde ve aynı dozlarda subkutan sabah ve akşam serum fizyolojik enjekte edildi.

Enjeksiyonlara operasyon günü 1. Gün kabul edilerek bu günden itibaren 20 gün süreyle devam edildi. On günde bir tavşanlar tartılarak dozlar yeniden düzenlendi. Enjeksiyonlar boyun cilt altı bölgesine yapıldı (sabah 8-10 akşam 18-20 saatleri arasında). Tavşanlar, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlıkta kalacak şekilde muhafaza edildiler.

Tüm tavşanlar 20. günde sakrifiye edilerek sağ tibiaları % 10 luk formalin içerisinde fikse edildi.

Histopatolojik Çalışmalar

Sakrifiye edilen tavşanların tibiaları, 10 gün süreyle fiksasyon amaçlı % 10 luk formalinde bekletildikten sonra Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalına gönderildi. Parçalar % 5 lik formik asitle dekalsifiye edilerek her bir parçanın ilgili lezyon bölgesini içine alan transvers kesitler alındı. Daha sonra parçalar dereceli alkollerden geçirilerek dehidratasyon işlemi gerçekleştirildi. Parçalar bu haliyle parafin bloklara gömüldü. Bloklar sertleşip iyice katılaştıktan sonra mikrotom ile ilgili lezyon bölgesini

içine alan 5 mikronluk kesitler alınıp hemotoksilen eosin ile boyandılar. Daha sonra preparatlar histopatolojik inceleme için ışık mikroskopunda değerlendirildiler.

Histolojik Değerlendirme Kriteri

Elde edilen preparatlar Lane ve Sandhu ile Heiple ve arkadaşlarının geliştirdiği, Baktır ve arkadaşlarının kullandığı histolojik puanlandırma sistemini kullanarak, preparatlar hakkında bilgi sahibi olmayan bir patolog tarafından skorlandırıldı ve elde edilen veriler Kruskal Wallis istatistiksel analizine tabi tutuldu.10-12

Tablo 1 Heiple ve arkadaşları ile Lane ve Sandhu'nun geliştirdiği histolojik puanlandırma sistemi tablosu

A- Kaynama (kemikleşme)		D- Kemik iliği,	
Kaynama belirtisi yok	0	Hiç bulunmaması	0
Fibroz kaynama	1	Görülmeye başlamışsa	1
Osteokandral kaynama	2	Defektin yarısından fazlasını kaplaması	2
Kemiksel kaynama	3	Kırmızı kemik iliği ile tam kaplanması	3
Kemiklin tam reorganizasyonu	4	Olgun yağlı ilik	4
B- Spongioza:		Her bir kategori için mümkün olan maksimum puanlar	
Kemikte hücresel aktivite yok	0	-Proksimal kaynama	4
Erken yeni kemik oluşum devresi	1	-Distal kaynama	4
Aktif yeni kemik oluşum devresi	2	-Spongioza	4
Reorganize spongioza oluşumu	3	-Korteks	4
Tam olarak reorganize spongioza	4	-Kemik iliği	4
C- Korteks:		Toplam	20
Korteksin yokluğu	0		
Erken görülmesi	1		
Şekillenmeye başlamışsa	2		
Çoğu yeniden organize	3		
Tam şekillenme	4		

Not: Bu tabloda hem proksimal hemde distal kemikleşme ayrı ayrı alınarak toplam puanlar hesap edilip maksimum puan 20 puan üzerinden işlem yapılmıştır. Fakat bizim olgularımız 2 uçlu bir kemik uzaması olmayıp tek bir bölgede oluşturulan kemik defektü olmasından dolayı proksimal ve distal değerlerden bir tanesi çıkarılarak maksimum toplam puanlar 16 üzerinden skorlandırılıp, elde edilen verilerin buna göre istatistik analizleri yapılmıştır

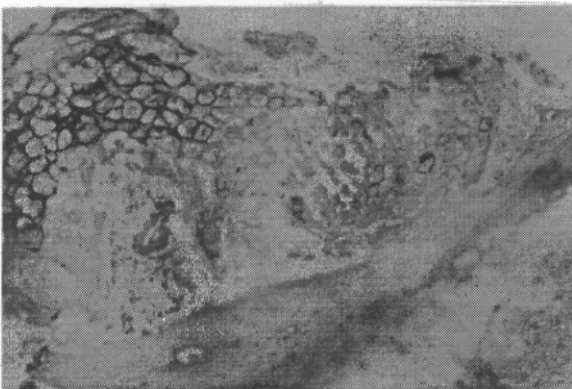
BULGULAR

Histopatolojik Bulgular

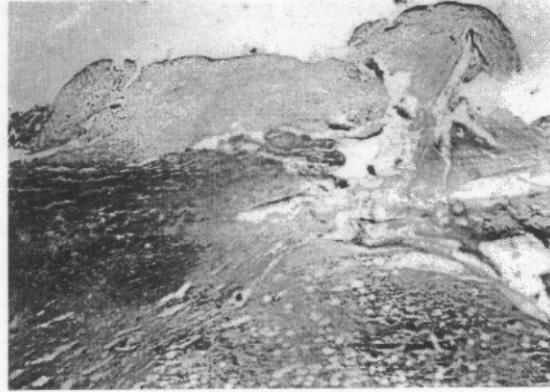
Kontrol ve deney grupları arasında yapılan analizlerin sonucunda, büyüme hormonu, oktreotid ve serum fizyolojik verilen tavşanların defekt bölgesinde yapılan histopatolojik değerlendirme Heiple ve arkadaşlarının skorlandırma tablosuna göre puanlandırıldı.

Büyüme hormonu verilen grupta; defekt bölgesinde oluşan kemikleşme genellikle osteokondral bir kemikleşme olmakla beraber tek bir olguda fibröz kemikleşme devam ediyordu. Spongioz kemik erken yeni kemik oluşumu ile karakterize iken, bir olguda iyileşme seviyesi artarak aktif yeni kemik oluşumunu farkettilik. Bu olgularda kemik iliği ve korteks hiç oluşmamıştı (Resim 2).

Oktreotid verilen grupta; İki olguda fibröz kemikleşme hala devam ediyorken, bir olguda kemikleşme belirtisi yoktu. Spongioz kemiğin incelenmesinde iki olguda kemikte herhangi bir hücrel aktiviteye rastlanmazken tek bir olguda yeni kemik oluşum evresini gözlemledik. Korteks ve kemik iliği diğerlerinde olduğu gibi görülemedi (Resim 3).



Resim 2- Growth hormon verilen grubun defekt bölgesinin histopatolojik görünümü



Resim 3- Oktreotid asetat verilen grubun defekt bölgesinin histopatolojik görünümü

Kontrol gruplarında; iki olguda kemikleşme osteokondral tipte, bir olguda fibröz tipte idi. Spongiozanın şekillenmesi erken yeni kemik oluşumunun görülmesi ile karakterize iken, çoğunlukla hücrel aktiviteye rastlanılmamıştır. Korteks ve kemik iliği hiç oluşmamıştı.

Tüm gruplar istatistiki olarak Kruskal-Wallis analizi ile karşılaştırıldı. Tüm bu veriler ışığı altında çalışma total olarak ele alındığında;

Spongioz kemik formasyon değerleri bakımından deney grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$).

Büyüme hormonu verilen tavşanlarda spongioz kemik gelişimi diğer iki gruba göre anlamlı bulunurken, kontrol grubundaki spongioz kemik gelişimi, oktreotid verilen tavşanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Kemik iliği gelişimi bakımından istatistiki olarak gruplar arasında önemli fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Korteks gelişimi bakımından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Maksimum toplam puan 16 üzerinden yapılan ve her bir alt grup için 4'er puan üzerinden yapılan değerlendirmelerin sonuçları analiz edildiğinde. Kemikleşme, spongioza, kemik iliği, ve korteksin maksimum toplam puanlar bakımından toplam olarak değerlendirilmesi neticesinde aynı testle, yapılan analiz sonucunda istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$) ($z = -2.62$, $z = 0.42$).

Yani genel olarak kemik iyileşmesi, biyosentetik büyüme hormonu grubunda kontrol grubuna göre, kontrol grubunda ise oktreotid grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

TARTIŞMA

Büyüme hormonu pituitar bezden pulsatil tarzda salgılanan, oldukça etkili anabolik bir ajandır.⁶

Eksojen biyosentetik büyüme hormonu, özellikle kemik fraktürlerinde ve yanıklarda yıllardan beri kullanılmaktadır.

Bak ve arkadaşları,⁹ standardize kapalı tibia fraktürü oluşturdukları ratlara biyosentetik büyüme hormonu vererek, fraktür oluşturulmasından itibaren 40 gün süreyle yaşattıkları ratları sakrifiye edip, daha sonra ilgili fraktür bölgesine ve karşı taraftaki sağlam tibia bölgesine bir takım biyomekanik testler uygulamışlardır. Sonuçta büyüme hormonu verilen grupta biyomekanik olarak, kuvvetlere daha fazla bir direncin olduğunu bildirmişlerdir.

Nielsen ve arkadaşları¹³ kapalı tibia fraktürü oluşturdukları ratlara 1,2 ve 3 hafta süreyle 2,7 mg/kg dozlarda biyosentetik büyüme hormonu verip daha sonra ratları 40 günlük bir periyottan sonra sakrifiye ederek, opere edilen tibia ve sağlam tibialarını biyomekanik testlere tabi tutmuş,

sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Sonuçta 2 ve 3 hafta ilaç verilen gruplarda yüksek pozitif lineer ilişki bildirmişlerdir.

Yine Bak ve arkadaşlarının¹⁴ yaptıkları başka bir çalışmada, iyileşmenin 20. ve 40. günlerinde yaptıkları biyomekanik testler neticesinde, 20. günde büyüme hormonu verilen grupta kontrol grubuna göre biyomekanik özellikler açısından istatistiki olarak fark bulunmazken, 40 günlük sonuçlarda maksimum kuvvet yüklenmesi, aşırı bükülme kuvvetleri, ve enerji absorpsiyonu gibi değerlerde biyosentetik büyüme hormonu verilen grupta önemli bir artış ile iyileşmede hızlanma bildirilmiştir.

Yaptığımız çalışma, biyomekanik çalışma olmamasına rağmen elde edilen istatistik verilerine göre sonuçların büyüme hormonu lehine bulunması, çoğunluğu biyomekanik çalışma olan literatürle paralellik göstermektedir.

Büyüme hormonunun kırık ve kemik defektlerine olan etkisini histopatolojik olarak çok fazla kişi tetkik etmemiştir. Evvelce yapılan çalışmalar fraktür iyileşmesinde büyüme hormonunun başlangıç stimülatör etkisini biyomekanik olarak ortaya koymuştur.¹³⁻¹⁸

Mosekilde ve arkadaşları¹⁹ yaptıkları histopatolojik çalışmada, 64 adet rat'ın tibialarına fraktür oluşturarak, medullar telleme tekniği ile (Kirchner teli) fikse etmişlerdir. Operasyon günü itibarıyla 20 gün süreyle bu ratlara 2,7 mg/kg dozlarda biyosentetik büyüme hormonu, diğer bir gruba da serum fizyolojik vermişlerdir.

Mosekilde ve arkadaşları,¹⁹ ratları 10. 20. 30. 40. 50 ve 80.günlerde eşit sayıda sakrifiye edip, hem deney hem de kontrol grubunun fraktür bölgelerini histopatolojik olarak incelemeye almışlardır.

Bizim çalışmamız da, Mosekilde ve arka-

daşları'nın¹⁹ çalışması da histopatolojik çalışma olmasına rağmen birkaç noktada ayrılık göstermektedir;

Deneylerimizde kullandığımız biyosentetik büyüme hormonu dozu, 0.08 mg/kg iken. Mosekilde ve arkadaşları'nın kullandığı doz, 2,7 mg/kg (kullandığımız dozun yaklaşık 33 katı) dır. Biz, kemik iyileşmesinde kısa süreli etkileri incelerken (20 gün) onlar 80 günlük uzun süreli iyileşme etkilerine bakmışlardır. Deneylerimizdeki değerlendirme kriterleri Lane ve Sandhu¹⁴ ile Heiple ve arkadaşları'nın¹⁵ geliştirdiği puanlandırma sistemi iken, Mosekilde ve arkadaşlarının¹⁹ değerlendirme kriterleri, mikroskopik olarak fraktür aralığının boyu, kallus boyu, kallus çapı, kallus içerisindeki toplam kemik miktarı gibi parametrelerdir.

Onlar, deney ve kontrol grubu olmak üzere iki grup üzerinde çalışmışlardır. Biz ise büyüme hormonu ve kontrol grubuna ilaveten, büyüme hormonunu baskılamak için bir üçüncü grup tesis ederek bu gruba uzun etkili somatostatin analogu olan oktreotid asetat verdik. Böylece büyüme hormonunun, hem fazlalığının, hem de eksikliğinin defekt tamiri üzerine olan etkisini inceledik.

Tüm bunların ışığı altında olgularımızdan:

- Oktreotid verilen grupta: Kemikleşmenin fibrotik olması, spongiozda herhangi bir hücresel aktivitenin olmayışı büyüme hormonu lehine bir cevap gibi görülmekle beraber, bu devrede büyüme hormonu grubu ile kontrol grubu arasında çok fazla bir farkın olmayışı dikkat çekmiştir.

Mosekilde ve arkadaşları:¹⁹ 20.Günde Mosekilde ve arkadaşları¹⁹ her iki grupta da kallusu oluşturan kıkırdak ve fibröz dokunun yerine woven kemiğinin replasmanını tespit etmişlerdir. Her iki gruptaki hayvanların yarısında eksternal kallusta kemik köprüleri ile beraber bu devrede

kontrol grubunda eksternal kallusun periosteal yüzeylerinin klasik şekillenmesinin görülmeye başladığını, gruplar arasında kallus boyutları değişmediğini ve kemik iliğinin yavaş yavaş oluşmaya başladığını görmüşlerdir.¹⁹

Yirmi günlük büyüme hormonu olgularımızda, osteokondral tip bir kemikleşme ile kısmen aktif yeni kemik oluşum evresi gösteren spongioz kemik ile erken yeni kemik oluşumlarına rastladık. Mosekilde'nin tespitlerinin aksine 20. günde olgularımızın hiçbirinde kemik iliğini göremedik.

Yirminci gün oktreotid grubunda, fibröz kemikleşme ve yeni oluşmaya başlayan hücresel aktiviteye sahip spongioz kemik teşekkülü görülmekle beraber, kemik iliği ve korteks oluşmamıştı. Bu safhada deneyler arasındaki en anlamlı fark, ilik dokusunun Mosekilde'nin deneylerine nazaran olgularımızda hiç oluşmamış olmasıdır. Bu ayrılığı birkaç nedene bağlayabiliriz. Bunlar;

Bizim kullandığımız 0.08 mg/kg lık rhGH luk bir doza karşı onların, 2.7 mg/kg lık bir dozu kullanmış olmaları

Hayvanların beslenme koşullarının onlarda daha kaliteli olmasıdır.

Olgularımızda kemiksel kaynama hakimiyetiyle beraber, yer yer osteokondral kemikleşme alanları da mevcuttu. Hormon baskılanan grupta ise fibröz kemikleşme daha hakim olup yer yer osteokondral kemikleşme alanları gözlemlenmiş olmamıza rağmen korteksin oluşmaya başladığı tek bir olgu dahi mevcut değildi. Oluşan spongioz kemik arasında az da olsa kemik iliği oluşmaya başlamış olmasına rağmen hemopoietik ilik olmadığı görüldü.¹⁹

Büyüme hormonu verilen grup ile oktreotid verilen grup arasındaki en anlamlı fark spongioz kemik teşekkülünde görüldü. Hormon grupla-

rında, yer yer aktif yeni kemik oluşumu ile beraber reorganize spongiöz kemik görülürken, oktreotid alanlarda erken yeni kemik oluşum evresinin hakimiyeti göze çarpyordu.

Sonuçta, bizim deneylerimiz ile Mosekilde'nin deneyleri arasında çok az bir fark göze çarpsa dahi, yaptığımız deneyde, kontrol grupları ile deney grupları arasında anlamlı bir farkın olması ve sonuçların Mosekilde'nin bulduklarına yakın olması, biyosentetik büyüme hormonunun iyileşme zamanını kısalttığı iddiasını desteklemektedir.

Büyüme hormonu, araştırmacılar tarafından gerek kemik defektlerinde, gerek cerrahi sonrasında ve gerekse de termal injürilerde çok değişik dozlarda kullanılmıştır.^{10, 13, 16, 17-23, 19, 24-28}

Nielsen ve arkadaşları ratlarda oluşturdukları kırıkların tedavisinde 20 gün süreyle günde 2 kez subkutan 2,7mg/kg dozlarda büyüme hormonu vermişlerdir.¹⁷

Harrison ve arkadaşları kemoterapi alan ratlarda laparotomi yapılmadan 1 hafta önce 3 mg/kg dozlarda büyüme hormonu başlayıp post-operatif 1 hafta süreyle aynı dozu kullanmışlardır.²⁶

Nielsen, Bak, Mosekilde ve Harrison, 2-3 mg/kg gibi bizim kullandığımız doza göre yaklaşık 35 kat yüksek dozlarda büyüme hormonu kullanmışlardır.^{23, 24, 32, 43} Bizim kullandığımız 0.08 mg/kg lık doz bu çalışmalara nazaran klinik kullanım dozuna çok daha yakındır.

Yaptığımız çalışmada büyüme hormonunun etkilerini incelerken, diğer bir grup oluşturarak büyüme hormonunun azaldığı durumlardaki etkisini incelemek için bu gruba da oktreotid verip büyüme hormonunu baskıladık. Sonuçta büyüme hormonu verilmesinin kemik iyileşmesini pozitif yönde, büyüme hormonunun baskılanmasının ise negatif yönde etkilediğini gördük.

Özellikle kemik fraktürlerinin iyileşmesi sırasında uygulanan ve değişik araştırmacılar tarafından çok değişik dozlarda kullanılan büyüme hormonunun, yara ve kemik defektlerinin iyileşmesi üzerine genellikle hızlandırıcı etkisi görülmektedir. Fakat bu hızlandırıcı etkinin, hormonun hangi dozlarda verilmesiyle en yüksek seviyeye ulaşacağı konusu oldukça tartışmalıdır. Bu tartışmalı konuyu açıklığı kavuşturabilmek amacıyla Bak ve arkadaşları doz - cevap ilişkisini ortaya koyabilmek için, birbirinden çok farklı dozların bir arada kullanıldığı bir çalışma bildirmişlerdir.

Bak ve arkadaşları¹³ yaptıkları bu çalışmada, 0.08, 0.4, 2.0 ve 10 mg/kg lık dozlar ile fraktür iyileşmelerini biyomekanik olarak teste tabi tutarak dozlar arası karşılaştırma yapmışlardır. Yaptıkları deneylerin sonucunda, tibia fraktürlerinin dayanıklılığının biyosentetik büyüme hormonu dozu ile ilişkili olarak arttığını bulmuşlardır. Çalışmada, 0.08 lik grup ile 0.4 mg/kg doz verilen grup arasında enerji absorpsiyonu, yükleme ve dayanıklılık gibi biyomekanik testler arasında çok aşırı fark görülmez iken en bariz farkın, 10 mg/kg lık dozlarda görüldüğünü bildirmişlerdir.

Her ne kadar Bak ve arkadaşlarının¹³ çalışmasında en iyi doku cevabı 10 mg/kg'lık dozlarda görülmüş olsa da, bu dozların klinik kullanım için imkansız derecede yüksek olması nedeniyle bu çalışma sadece eksperimental olarak değerlendirilebilir. Bizde çalışmamızda kullandığımız doz itibariyle 0.08 mg/kg doz ile Bak'ın ratlarda yaptığı deneylerdeki en düşük hormon dozunu kullanılarak deneyimizi gerçekleştirdik.

Kemik defektlerinde yapılan destekleyici büyüme hormonu çalışmalarında görüldüğü gibi çok değişik ve birbirinden oldukça uzak hatta bir birinin 150 katı olabilecek dozlarda büyüme hormonu kullanılmıştır.¹³

Belcher ve Ellis¹¹ yaptıkları çalışmada, büyüme hormonunun klinik olarak kullanılan dozlardaki etkilerini karşılaştırabilmek ve yüksek doz büyüme hormonu verilen yanıklı hastalarda büyüme hormonunun glukoz metabolizmasına olan etkilerini sınırlandırabilmek için klinik dozlarda büyüme hormonu kullanmışlardır. Kullandıkları büyüme hormonu dozu hipopituitarizmin tedavisinde kullanılan farmolojik ve terapötik dozun analogudur. Bununla beraber büyüme oranları ve pituiter fonksiyonu normal matur ratlara verilen eksojen büyüme hormonunun anabolik etkilerine karşı direnç olduğu tespit edildiğinden dolayı yüksek doz büyüme hormonu tedavisinin halen tartışmalı olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamız da büyüme hormonunun, kemik defekti iyileşme zamanını kısalttığını göstererek bu hormonun anabolik etkisini ortaya koymuştur.

Bizim çalışmamızda büyüme hormonunun kemik defekti iyileşmesi üzerine olan etkisi araştırılmış olup, immünomodülatör etkisi üzerinde durulmamış olmasına rağmen yara iyileşmesi sürecini immün sistemden ayrı düşünmek mümkün olmadığından dolayı deneylerimizde büyüme hormonunun immünomodülasyon yaptığını düşünebiliriz.

Yaptığımız çalışmada endojen büyüme hormonu salgısını uyarmaksızın, direkt olarak eksojen biyosentetik büyüme hormonu vererek etkilerini inceledik. Ayrıca Jones ve arkadaşlarının aksine ikinci bir grupta ise oktreotid asetat ile endojen büyüme hormonunu baskılayarak pituiter growth hormonun iyileşme üzerindeki pozitif etkisini pekiştirmiş olduk.

Deneylerde kullandığımız oktreotid asetat uzun etkili bir somatostatin analogudur. Birçok G.I.S hastalarında örneğin varis kanamalarında

dumping sendromunda ve pankreatik pseudokist gibi hastalıklarda kullanılmaktadır. Oktreotidin anabolik ve trofik hormon inhibitörü olması nedeniyle deneylerimizde bu maddeyi kullandık.^{1,20}

Literatürde farklı çalışmalarda oktreotid asetatın insizyonların primer iyileşmesinde, kolon anastomozlarında etkileri incelenmiş ve yara iyileşmesini geciktirdiği bulunmuştur.¹²

Yaptığımız çalışmada operasyondan önce hormon enjeksiyonuna başlamamış olmamıza rağmen asıl etkinin iyileşme periyodu süresince olduğu kanaatinden dolayı uygulamalara operasyon gününden başlayarak iyileşmenin ilk 20 günlük kritik periyodu boyunca devam ederek deneylerimizi sonuçlandırdık.

SONUÇLAR

Bu çalışmamızda kemik defekti oluşturduğumuz deneklerde biyosentetik büyüme hormonunun, defekt üzerine olan etkilerinin yanısıra, yine defekt oluşturduğumuz deneklerde endojen olarak salgılanan büyüme hormonunu baskılayarak bu durumların defekt iyileşmesi üzerine olan etkilerini histopatolojik olarak inceledik. İncelemeler sonucunda ;

- Büyüme hormonunun anabolik özelliği sayesinde kemik defektlerinin iyileşmesini hızlandırdığını ve başlangıç osteoid oluşum süresini kısalttığı tespit edilmiştir.

- Büyüme hormonu eksikliği olan deneklerde de başlangıç osteoid oluşumunun geciktiği ve buna bağlı olarak spongioza, kemikleşme, kemik iliği ve korteks oluşumunun bariz bir şekilde geciktiği görülmüştür.

Tüm bunların ışığı altında; Oral ve Maksillofasiyal cerrahi alanında sıkça karşımıza çıkan

kist, tümör ve osteomyelit sonucu komplike olmuş kemik defektleri ile maksillofasiyal fraktürler ve dentofasiyal deformitelerin cerrahi tedavisi sırasında iyileşmeyi hızlandırmak, ayrıca büyüme hormonu eksikliği olan bireylerde yara iyileşme sürecini normale döndürmek için biyosentetik büyüme hormonu tedavisinin rutin tedavi protokolüne ilaveten destekleyici bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilceği sonucuna vardı

KAYNAKLAR

1. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji Gözden Geçirme Kitabı. Ankara. Hacettepe-Taş Kitapçılık, 1996: 322-323.
2. Alpaslan B. Taze Kırık Onarımı Üzerine Darbeli Elektromagnetik Alanın Etkileri. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Doçentlik Tezi. Erzurum 1983.
3. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology 5 th. Ed. Tercüme eden, Kazancıgil, Devrim. Ankara, Güven Kitabevi Yayınları. 1. Baskı, 1978: 308-320.
4. Koloğlu S. Endokrinoloji Temel ve Klinik 1. Baskı. Ankara. Medical Network, 1996: 567-975
5. Simard M, Manthos H, GIAIDA., Goodyer D. Ontogeny of growth hormone receptors in human tissues: An immunohistochemical study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996;81 (8): 3097-3102.
6. Leung K-C, HO KYK. Stimulation of mitochondrial fatty acid oxidation by growth hormone in human fibroblasts. J. Clin Endocrinol. Metab. 1997. 82(12): 4208-4213
7. Martinez AJ, Paseual M, Larraide J. Acute effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I) on bone protein synthesis in rats. Biochimica et Biophysica Acta. 1994;1199: 101-103.
8. Canalis E, Mcarty TL, Centrella M. The role of growth factors in skeletal remodeling. Endocrinol Metab. Clin. North. Am. 1989; 18(4): 903-917.
9. Kassem M. Cellular and molecular effects of growth hormone and estrogen on human bone cells. APMIS. (Suppl.) 1997;105(71):5-30
10. Revhaug A, Mjaaland M. Growth hormone and surgery. Horm. Res. 1993; 40(1-3): 99-101 Reiew.
11. Belcher CR, Ellis H. Somatotropin and wound healing after injury. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 70(4): 939-943.
12. Waddel BE, Calton WC, Steinberg RS, Martindale RG. The Adverse effect of octreotid on wound healing in rats. Am. Surg. 1997; 63(5): 446-449.
13. Bak B, Jorgenson HP, Andreassen TT. Dose reponse of growth hormone on fracture healing in the rat. Acta. Orthop. Scand. 1990; 62(1): 54-57.
14. Lane JM Sandhu S. Current approaches to experimental bone grafting Orthop. Clin. North. Am. 1987;18: 213-225.
15. Heiple KG, Goldberg VM, Powell AE, Bos GD, Zika J. Biology of cancellous bone grafts. Orthop. Clin. North. Am. 1987. Apr., 18(2): 179-185.
16. Baktır A, Hoplamaz Ö, Karakaş ES, Türk CY. Kallotasis metoduyla ekstremite uzatılması. Acta. Orthop. Traum. 1991; 25: 46-53.
17. Nielsen HM, Bak B, Jorgensen HP, Andreassen TT. Growth hormone promotes healing of tibial fractures in the rat Acta. Orthop. Scand. 1991; 62(3): 244-247
18. Bak B, Jorgensen PH, Andreassen TT. Increased mechanical strength of healing rat tibial fractures treated with biosynthetic human growth hormone. Bone, 1990; 11: 233-239.
19. Mosekilde L, Bak B. The Effects of Growth hormone on fracture healing in rats: A. histological description. Bone 1993; 14: 19-27.
20. Knox J, Demling R, Wilmore D, Sarraf P, Santos A. Increased survival after major thermal injury; the effect of growth hormone therapy in adults. J Trauma, 1995; 39(3): 526-532.

21. Herndon DN, Hawkins K, Nguyen TT, Pierre E, Cox R, Barrow RE. Characterization of growth hormone enhanced donor site healing in patients with large cutaneous Burns. *Ann. Surg.* 1995; 221(6): 649-659.

22. Klein GL, Wolf SE, Langman CB, Rosen C, Mohan S, Keenan BS, Main S, Steffen C, Nicola M, Sailer DE, Herndon DN. Effect of therapy with recombinant human growth hormone on insulin-like growth factor system components and serum level of biochemical markers of bone formation in children after severe burn injury. *J. Clin.Endocrinol Metab.* 1998; 83(1): 21-24.

23. Carpenter JE, Hipp JA, Gerhart NT, Rudman CG, Hayes WC, Truppel SB. Failure of fracture-healing in a rabbit model. *J.Bone Joint Surg (Am).*1992 Apr;154 (15):1019-23.Review

24. Rasmussen LH, Garbargch C, Sehuppan D, Moc D, Horslev-Pederson. K, Gattrup F, Steenfos H. Dose response profiles of human growth hormone in subcutaneous wound chambers in rats. *Eur. J. Surg.* 1995; 161: 157-162.

25. Bollerslev J, Moller J, Thomas S, Djoselanel O, Christiansen JS. Dose-dependent effects of recombinant human growth hormone on biochemical markers of bone and collagen metabolism in adult growth hormone deficiency. *Eur. J. Endocrinol* 1996; 135: 666-71.

26. Harrison LE, Port JL, Hochwald S, Blumberg D, Burt M. Perioperative growth hormone improves wound healing and immunologic function in rats receiving adriamycin *J.Surg.Res* 1995; 58: 646-650

27. Freeth JS, Ayling RM, Whatmore AJ Towner P, Price DA, Norman MR, Clayton PE. Human skin fibroblasts as a model of growth hormone (GH) action in GH receptor-positive Laron's syndrome. *J. Endocrinol.* 1997; 138(1): 55-61.

28. Skottner A, Arrhenius- Nynberg V, Kange M, Fryklund L. Anabolic and tissue repair functions of recombinant insulin-like growth factor I. *Acta . Pediatr.Scand. (Suppl.)* 1990; 367: 63-6.

Yazışma adresi _____ :

Dr Ümit ERTAŞ
Atatürk Üniversitesi
Diş hekimliği Fakültesi
Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.D
25240 Erzurum-Türkiye
Tel:04422311799
Fax:04422360945
Email:uertas1970@yahoo.com