

# *Testosteronun Deneysel Osteoartiritte Kıkırdak İyileşmesine Olan Etkisi*

**Dr. E. Kaya Alpar\*** / **Dr. Turan Kutkam\*\*** /  
**Dr. Mümtaz Alpaslan\*\*\***

Testosteronun kemik büyümesi, dolayısı ile fizis plağı (büyüme plağı) üzerine olan etkisi iyi bilinmektedir. Büyüyen bir hayvana testosteron verildiği zaman fizis plağında kondrosit proliferasyonu artmakta fakat kıkırdak hipertrofisi, kalsifikasyon ve ossifikasyonu az miktarda değişmektedir. Yine deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda kırık iyileşirken testosteron verilince S35 alımının (uptake) artması, hormonun kırık iyileşmesini hızlandırdığı şeklinde tefsir edilmiştir. Öte yandan testosteronun yalnız dişi farelerde kollagen sentezini arttırdığı da tespit edilmiştir.<sup>21</sup>

Testosteronun kemik ve kıkırdak üzerine olan bu olumlu etkilerini göz önüne alarak daha önce incelenmemiş bir konu olan testosteronun osteoartiritte kıkırdak iyileşmesine olan etkisini araştırdık.

## *Materyel ve Yöntem*

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Laboratuvarlarından elde edilen yaşlı köpekler üzerinde yapıldı. Çalışmada 15 yaşlı köpek kullanıldı. Hayvanların sol dizi femoral eklem yüzeyi Meachim'in yöntemi ile tahrip edildi.<sup>17</sup> Bu işlemi takiben deney hayvanlarının sol diz eklemi içine 15 mg testosteron propionate zerk edildi. Deney hayvanları bundan sonra normal beslenme şartları içinde bırakıldılar ve çalışmanın gereği üç grubda incelendiler. Hayvanların sağ diz eklemi içine 1 ml. steril fizyolojik serum verilerek kontrol olarak kullanıldı.

\* H. Ü. Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalı Doçenti.

\*\* H. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı Profesörü.

\*\*\* H. Ü. Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalı Öğretim Görevlisi.

1. Grubda 3 hayvan yukarıda belirtilen işlemlerden 24 saat sonra sol ve sağ diz eklemleri açılarak kıkırdaktan biyopsi alındı.

2. Grubda 6 hayvan ilk işlemde üç hafta sonra sol ve sağ diz eklemlerinden biyopsi alındı.

3. Grubda bulunan 6 hayvana ilk zerkten üç hafta sonra 15 mg Testosteron proprionate eklem içine tekrar verildi. İkinci zerkten üç hafta toplam altı hafta sonra sağ ve sol dizlerinden biyopsi alınarak histopatolojik olarak incelendi.

Biyopsi materyeli 10 % formalinde 24 saat fikse edilip bloklandı ve hazırlanan preparatlar hematoxilen-eosin ve Toluidin mavisi ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

### *Bulgular*

Biyopsi materyelinden hazırlanan preparatların incelenmesinde şu sonuçlar alınmıştır.

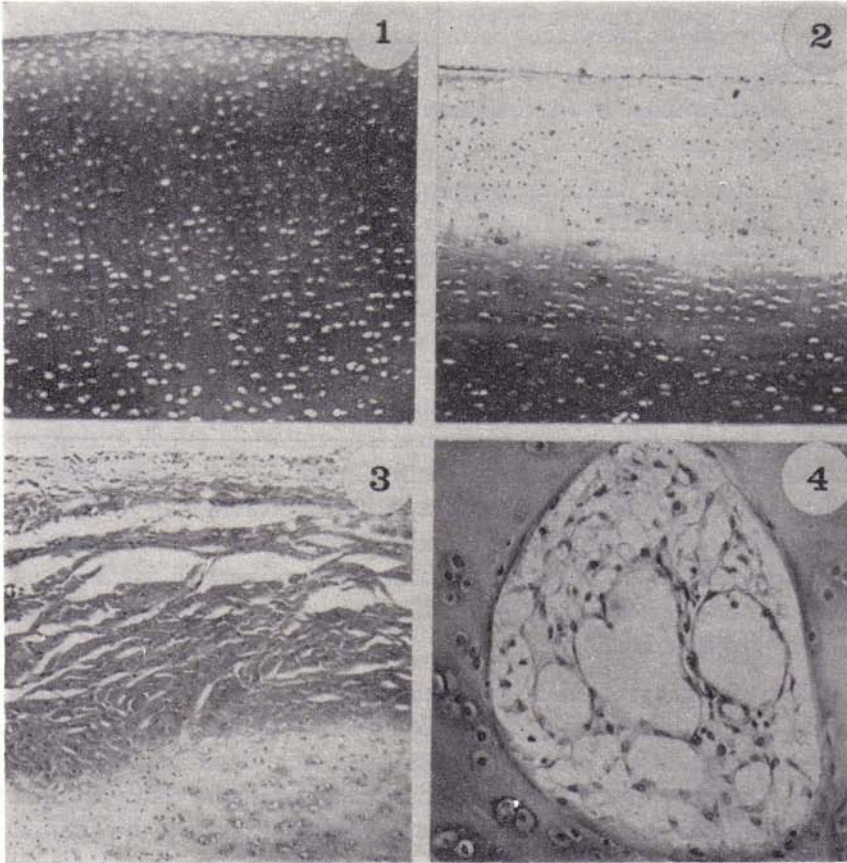
Birinci grupta makroskopik olarak eklem içi sinovial sıvının hafif arttığı, sinoviada ise normal yapının değişmediği görüldü. Femur kondilleri arasında osteoartrit meydana getirmek için çizilen çizgiler belirlendi. Mikroskopik olarak eklem kıkırdağı yüzeyinde çizilmeye bağlı fibrillasyon vardı ve kıkırdağın metakromazi kaybı çok belirgindi. Kontrol olarak kullanılan sağ diz makroskopik ve mikroskopik olarak normal bulundu (Şekil 1-2).

İkinci grupta makroskopik olarak eklem sıvısının daha da arttığı, sinovida hiperemi ve kalınlaşma olduğu görüldü. Femur alt eklem yüzeyinde fibrillasyon mevcuttu ve kıkırdak parlak rengini kaybetmişti. Mikroskopik olarak metakromazi kaybı çok daha fazla idi. Kıkırdağın üst tabakaları ince safiha halinde ayrılmıştı (Şekil 3). Kontrol dizin normal olduğu görüldü. Üçüncü grupta makroskopik olarak sinovia çok kalın ve hiperemikti. Sinovial sıvı çok fazla artmıştı. İki vakada meniskuslerde de dejenerasyon başlamıştı. Mikroskopik olarak metakromazi kaybının çok fazla olduğu, eklem kıkırdağının üst kısmında hücresel yapının tamamen kaybolup yerini lifimsi bir yapının aldığı görüldü. Kıkırdak dokunun subkondral kemiğe yakın olan kısımlarında yer yer damar odaklarının bulunduğu saptandı (Şekil 4). Sağ dizin normal olduğu izlendi.

### *Tartışma*

Tıptaki ilerlemeler ve ortalama yaşam süresinin artması hekimleri bu defa yozlaşma hastalıkları ile uğraşmağa mecbur kılmaktadır. Bu hastalıklar arasında osteoarthritis en sık görülenidir. Eklem kıkırdağının harap olması ile osteoarthritis evrimi başlar ve bu olay tersinmez olarak

devam eder.<sup>4,10</sup> Öte yandan klinik gözlemler her kıkırdak harabiyetinin osteoartrite dönüşmediğini göstermektedir. Bu arada başlamış olan osteoartritte çeşitli fizik veya ilaç etkenler ile evriminin geciktirilmesine veya tersinir duruma getirilmesine çalışılmaktadır. 1950 den buyana çeşitli steroid hormonlar bazı eklem hastalıklarında sistemik veya



**Şekil 1**

Kıkırdağın normal metakromazisi (Toluidin Mavisi x 75)

**Şekil 2**

Kıkırdağta metakromazi kaybı (Toluidin Mavisi x 75)

**Şekil 3**

Eklem kıkırdağı üst tabakalarında ince safiha halinde ayrılma (H. E. x 75)

**Şekil 4**

Kıkırdağın fibroblastlar ve damarlar tarafından invazyonu (H. E. x 200)

eklem içi yollarla kullanılmış ve başarılı olduğu iddia edilmiştir.<sup>11,12,20</sup> Fakat 1958 de Chandler ve arkadaşları çeşitli steroid hormonların kul-

lanılmasında eklem görevinde bir iyileşme olduğu halde kıkırdaktaki harabiyetin artıp hızlandığını bildirmişlerdir.<sup>2,3</sup> Estrojen ve glukokortikoidlerin bu tesirlerinin yanı sıra testosteronun osteoartiritise olan etkisi ise araştırılmamıştır.

Çalışmalarımızdan elde edilen verilere göre testosteron proprionat eklem kıkırdağında şu değişiklikleri doğurmaktadır.

1- Normal bir kıkırdakta bulunan metakromazi hemen kaybolmakta ve zamanla daha da artmaktadır.

2- Metakromazi kaybı artmakta ve sürenin ilerlemesi ile yüzeysel kıkırdakta nekroz meydana gelmektedir.

3- Testesteron dozunun artması ile yukarıda belirtilen bulguların yanı sıra kıkırdakta damar invazyonu başlamakta ve eklem kıkırdağının üst tabakalarında hücre kaybı olup tamamen lifimsi bir durum almaktadır.

Metakromazi normal kıkırdağın en önemli niteliğidir.<sup>4</sup> Başka değişiklikler olmasa bile kıkırdakta metakromazi kaybı osteoartiritin başlıca belirtisidir. Şüphesiz travma ve testesteron zerkinden yirmidört saat sonra alınan biyopsilerdeki metakromazi kaybından daha çok travmanın sorumlu olması gerekir. Meaehim kendi yöntemi ile geliştirdiği deneysel artiritte bunu saptamıştır.<sup>17</sup> Ancak aynı yazar travmadan onbeş gün sonra bu görüntünün azaldığını altı hafta sonunda ise lezyonun tamamen iyileştiğini belirtmiştir. Bizim çalışmamızda metakromazi kaybının zamanla artması testosteron'un kıkırdak iyileşmesine olumsuz bir etki yaptığını göstermektedir.

Eklem kıkırdağındaki metakromazi zemin maddenin özellikle mukopolisakkarit asidin (Glikozaminoglikan) bir niteliğidir. Kaybı kıkırdak zemin maddesinde bir harabiyeti göstermektedir. Mankin ve Lippiello 1970 de yaptıkları bir çalışmada osteoartiritik kıkırdağın daha az mukopolisakkarit içerdiğini saptamışlardır.<sup>14</sup> Mukopolisakkarit bir yandan azalırken diğer taraftan sentezinde bir artma meydana gelmektedir.<sup>13,15, 16</sup> Son yıllarda mukopolisakkarit yıkımının artmasını lisosomal enzimlerin anomalisine bağlayanlar artmıştır.<sup>1,5,6,7</sup> Bu görüşü desteklemek için yapılan çalışmada osteoartiritik kıkırdağın hücreden arınmış ekstrilerinin normal eklem kıkırdağının mukopolisakkaritlerini, normal eklem kıkırdağı ekstrilerine göre daha hızlı parçaladığı saptanmıştır.<sup>8</sup> Yapılan diğer araştırmalar eklem kıkırdağını lisosomal enzimler içinde en fazla Cathepsin D nin parçaladığını ortaya koymuştur.<sup>22</sup> Bu biyokimyasal etkiler sonuçta eklem kıkırdağının biyomekaniğini bozmaktadır.<sup>9</sup> Eklem kıkırdağının normal "creep modülü" mukopolisakkarit miktarı ile oranlıdır. Eklem yük taşıyan bölgelerinde mukopolisakkarit yıkımı

kıkırdak sertliğinin (articular stiffness) kaybına ve dolayısıyla osteoartiritin sürekli olarak ilerlemesine yol açmaktadır.

Lisosomal enzimlerin eklem kıkırdağını harap edici etkisi bazı hormonlar özellikle hidrokortizon tarafından önlenmektedir. Bu hormon lisosomal enzimlerin hücre dışına çıkmasını önlemektedir.<sup>5</sup> Testosteronun böyle bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak çalışmamız sonucu Testosteron verilen hayvanlarda osteoartiritin devamlı ilerlemesi bu hormonun lisosomal enzimlerin hücre dışına çıkmasını pek etkilemediğini göstermektedir.

Eklem kıkırdağının en yüzeyel tabakası başlıca kollagen liflerden meydana gelir. Bu yüzden bu tabakanın gerilim sertliği (tensile stiffness) en fazladır.<sup>18,19</sup> Halbuki testosteronu iki ayrı doz olarak verdiğimiz deney hayvanlarında eklem kıkırdağının en üst tabakasının hücrelerinin tamamen kaybolduğunu ve lifimsi bir yapı kazandığını saptadık. Bu durumun yanısıra eklem kıkırdağının alt kısımlarında damar invazyonunun görülmesi testosteron'un osteoartirit evrimini olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Çünkü Meaehim herhangi bir ilaç kullanmadan osteoartiritin tabii seyirini incelemek için yaptığı deneylerde altı hafta sonunda kıkırdak lezyonunun iyileştiğini bildirmiştir.<sup>17</sup> Bizim aynı yöntemi kullanarak yaptığımız fakat Testosteron kullandığımız çalışmada ise osteoartiritte bir iyileşme yerine devamlı ilerleme saptanmıştır.

Sonuç olarak Testosteronun, deneysel olarak meydana getirilen osteoartiritte kıkırdak iyileşmesi üzerine olumsuz yönde etkisi olduğu saptanmıştır.

### Özet

Testosteronun deneysel olarak meydana getirilen osteoartiritin iyileşmesine olan etkisi onbeş yaşlı köpeğin diz eklemine incelenmiştir. Literatürde eklem kıkırdağının deneysel artiritte iyileştiği bildirildiği halde Testosteron kullandığımız vakalarda metakromazi kaybı, kıkırdak nekrozu ve kıkırdağın damarlar ile istilası saptanmıştır.

Bu bulgular Testosteronun deneysel osteoartiritte iyileşmeyi olumsuz yönde etkilediğini kanıtlamıştır.

### Summary

The effect of Testosteron on the healing properties of experimental osteoarthritis was investigated on the true points of fifteen elderly dogs. In the literature the healing of articular cartilage were reported following an experimental arthritis without administrating of any drug. However, we have observed the loss of metachromasia, necrosis of the arti-

cular administration of Testosteron. These data are in support of the view that testosteron has no effect on the healing of an experimental arthritis, if any it augments the destruction of the articular cartilage.

#### KAYNAKLAR

1. Alis, Y.: The degradation of cartilage matrix by an intracellular protease *Biochem. J.*, **93**: 611, 1964.
2. Chandler, G. N., Wright, V.: Deleterious effect of intra-articular hydrocortisone. *Lancet*, **2**: 661-663, 1958.
3. Chandler, G. N., Wright, V., Hartfall, S. J.: Intra-articular Therapy in Rheumatoid arthritis. *Lancet*, **2**: 659-661, 1958.
4. Collins, D.: *Pathology of Bone*. London Butterworths. 1966.
5. Dingle, J. T.: Actological factors in the collagen diseases, lysosomal enzymes and the degradation of cartilage matrix. *Proc. R. Soc. Med.*, **55**: 109, 1962.
6. Fell, H. B., Thomas, L.: Comparison of the effects of papain and Vitamin A on cartilage. II. *J. Expl. Med.*, **111**: 719, 1960.
7. Fell, H. B., Dingle, J. T.: Studies on the mode of action of excess of Vitamin A. *Biochem. J.*, **87**: 403, 1963.
8. Fessel, J. M., Chrisman O. D.: Enzymatic degradation of chondromucoprotein by cell-free extracts of human cartilage. *Arthritis Rheum*, **7**: 398, 1964.
9. Freeman, M. A. R.: The Pathogenesis of Primary Osteoarthritis. *Modern Trends in Orthopaedics G. S.* 40-94. London, Butterworths 1972.
10. Harrison, M. H. M., Schajowicz, F., Tructa, J.: Osteoarthritis of the hip. *J. Bone Jt. Surg.*, **35-B**: 598, 1953.
11. Holden, G., Hume, K. P.: The Newer Corticosteroids for local injections. *Ann. Phys. Med.*, **6**: 178-182, 1962.
12. Hollander, J. L., McCarty, D. J.: (Editors) arthritis and allied conditions. 8th Edition. Philadelphia, Lea and Febiger 1972.
13. Mankin, H. J.: Articular Cartilages. Instructional Course Tectures. The American Academy of Orthopaedic Surgeons Vol. **19**: s. 204-224, St. Louis. Mosb., 1970.
14. Mankin, H. J., Pippiello, L.: Biochemical and Metabolic Abnormalities in Articular Cartilage from Osteo-arthritic Human Hips. *J. Bone Jt. Surg.*, **52-A**: 424-434, 1970.
15. Mankin, H. J., Dorman, H., Lippiello, L., Zarins, A.: Biochemical and Metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritis human hips. *J. Bone St. Surg.*, **53-A**: 525, 1971.
16. McElligott, T. F., Collins, D. M.: Chondrocyte function of human articular and costal cartilage compared by measuring the in vitro uptake of labelled (35 S) sulphate. *Ann. Rheum. Dis.*, **19**: 31, 1969.
17. Meachim, G.: The effect of scarification on articular cartilage in the rabbit. *J. Bone St. Surg.*, **45-B**: 150, 1963.
18. Mow, V. C., Lai, V. M., Redler, I.: Ridge Patterns on the surface of articular Cartilage. *J. Bone St. Surg.*, **55-A**: 657, 1973.
19. Muir, H., Bullough, P., Mardudas, A.: The distribution of Collagen in Human articular cartilage with some of its physiological implications. *J. Bone St. Surg.*, **52-B**: 554-563, 1970.

20. Stranoberg, B.: Intraarticular Steroid therapy. *Acta. Theum. Scandinavica.*, **10**: 29-54, 1964.
21. Silberberg, M., Silberberg, R.: Steroid Hormones and Bone. Chapter 11 in the *Biochemistry and Physiology of Bone*. Ed. H. G. Bourne. Vol. III. Academic Press. London 1971.
22. Woessner, J. F.: Acid Cathepsins of cartilage. In *Workshop on Cartilage Degradation and Repair*. pp.99-106. National Academy of Sciences. National Research Council. Washington, 1967.