

KULLANMAMAYA BAĞLI OSTEOPENİDE L-DOPA KULLANIMININ BİYOMEKANİK SONUÇLARI

The Biomechanical Results of the Use of L-Dopa in Immobilization Osteopenia

Ahmet CAN¹, Faruk BALKAR², Sinan KARAOĞLU³

Özet

Amaç: Kullanmama osteopenisini önlemede L-Dopanin etkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Wistar tipi erkek sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan kullanmama osteopenisinde L-Dopa'nun etkileri biyomekanik metotlar kullanılarak araştırıldı. Toplam 20 adet sıçan'ın 80 kemiğine (40 femur, 40 tibia) biyomekanik test uygulandı. Deney ve kontrol grubundaki tüm sıçanların sağ arka bacakları siyatik sinirleri kesilerek immobilize edilirken, sol arka bacakları karşılaştırma için serbest bırakıldı. Deney grubu 10 sıçan'a deney süresince 50 mg/kg/gün L-Dopa oral yolla verildi. Kontrol grubu 10 sıçan'a plasebo olarak oral yolla şehir şebeke suyu verildi, bunun dışında sıçanlar normal olarak beslendi. L-Dopa başlanmasından 28 ve 56 gün sonra sıçanlar öldürülerek deney ve kontrol femurlarına torsiyonal test, tibialarına bending test uygulandı.

Bulgular: 28 günlük sonuçlara göre; kullanmama osteopenisini önlemede L-Dopa'nın etkisinin düşük olduğu, 56 günlük sonuçlara göre ise etkili olduğu görüldü.

Sonuç: Osteoporozu önlemede uzun süreli kullanımda L-Dopa etkili olabilir. Ancak osteoporozun asıl komponenti olan rezorpsiyona etkisi olmadığı için klinik uygulamada kullanımının uygun olmadığı kanatındeyiz.

Anahtar Kelimeler: Immobilizasyon, L-Dopa, Metabolik kemik hastalığı

Abstract

Purpose: This study was designed to test the effects of L-Dopa on disuse osteopenia.

Material and methods: The effects of L-Dopa on experimental immobilization osteopenia were studied in male Wistar rats using biomechanical methods. Biomechanical tests were applied to 80 bones (40 femora and 40 tibiae) of a total of 20 rats. The right hind limbs of all rats were immobilized with dividing their sciatic nerves. Their left hind limbs were left intact to be compared in an experimental group. The rats were fed with oral L-Dopa at a dose of 50 mg/kg body weight/per day during the experiment. Saline was given to ten rats in the control group as a placebo. The rats were fed naturally. Torsional tests were applied on the femora and bending tests on the tibiae of all rats after they were killed on the 28th and the 56th days following the administration of L-Dopa.

Results: While the effect of L-Dopa on immobilized bones was found to be low on the 28th day, it was found to be effective in immobilization osteopenia on the 56th day.

Conclusion: Long term L-Dopa may be effective for the treatment of osteoporosis however, it does not affect bone resorption which is the major component of osteoporosis and therefore may not be suitable for clinical application.

Key Words: Immobilization, L-Dopa, Metabolic bone disease

Kemiklerde kullanmamaya bağlı lokal veya jeneralize osteopeni gelişebilir (1). Bu tip osteopeni kemikleşmeyi yavaşlatan nedenlerden pratikte en sık görülenidir (2-4). Buradaki tablo diğer metabolik kemik hastalıklarına benzemediği için, trabeküler kemik kitlesindeki azalmayı daha iyi tanımlar düşüncesi ile osteoporoz terimi yerine "osteopeni" terimi kullanılmıştır (3).

Büyüme hormonu, protein sentezini uyararak, osteoblastik hücre ve epifizyal kırıkardak proliferasyonunu artırarak vücutta kemikleşmeyi arttırmaktadır (5,6). L-Dopa tedavisi altında bulunan parkinsonlu hastalarda büyüme hormonu seviyesinin yüksek bulunması, ayrıca bu hormonun zor elde edilmesi nedeniyle, gerekli durumlarda büyüme hormonunun salgılanmasını indirekt yolla uyaran L-Dopa'nın kullanılması düşünülmüştür. L-Dopa vücutta dopamine dönüşerek büyüme hormonu salgılanmasını uyarmaktadır (7-10).

Çalışmamızda sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan kullanmama osteopenisini önlemek amacı ile L-Dopa kullandık. Bu ilacın kemiğin

Mustafa Kemal Paşa Devlet Hastanesi BURSA

Ortopedi ve Travmatoloji, Uzm.Dr.¹.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ

Ortopedi ve Travmatoloji, Doç.Dr.², Y.Doç.Dr.³.

Geliş tarihi: 16 Mart 1999

mekanik mukavemetini artırma derecesini biyomekanik metodlarla saptayıp, ağrı ve patolojik kırık gibi komplikasyonlara yol açan osteopeninin önlenmesi ve tedavisindeki yerini belirlemeye çalıştık.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma için ağırlıkları 260-300 (ortalama 265 g) olan ve yaşları sekiz ile on ay arasında değişen Wistar tipi erkek sıçanlar kullanıldı. Toplam 20 adet sıçanın sağ alt ekstremitelerinde, açık eter anestezisi kullanılarak, Carl ve ark. (2) tarafından tarif edilen siyatik denervasyon ve immobilizasyon oluşturuldu.

Deney grubu 10 sıçana deney süresince 50 mg/kg/gün L-Dopa (Kristal tozu halinde - Roche) 33 mg/20 ml oranında distile su ile solüsyon haline getirilip beslenme sondası ile sıçanın ağzına verildi. Kontrol grubu 10 sıçan ise Ankara Yem Sanayi'nin standart palet yemi ile şehir şebeke suyu ile beslendi. Kontrol grubu ratlara plasebo olarak beslenme sondası ile şehir şebeke suyu oral olarak verildi.

İlaç başladıktan 28 gün sonra her iki gruptan rastgele beşer sıçan yüksek doz eter ile öldürüldü(1). Hepsinin her iki femur ve tibiası yumuşak dokulardan temizlenerek, biyomekanik teste tabi tutuluncaya kadar (ortalama 24-36 saat) izotonik ringer laktat solüsyonunda muhafaza edildi (5). Deneyin 56. günü geriye kalan 10 sıçanın femur ve tibiaları benzer şekilde çıkarıldı ve muhafaza edildi.

Biyomekanik Metod: Biyomekanik testler Kayseri Hava İkmal Merkezindeki gerilim ve uzama miktarını ölçen digital kumandalı elektronik cihaz (Tensometer 500 -Monsanto, 471-1984 -England) ile yapıldı. Cihaz seçilen birimlerde (Newton "N" milimetre) 1/100 hassasiyete sahipti.

Bending Test: Deney ve kontrol grubu tüm tibialara uygulandı. Tibianın uzunluğu ibre skalalı bir kumpasla (hassasiyet mm/10) ölçülerek ortası işaretlendi. Tibia tensometrenin sabit çenesine tutturularak işaretli orta noktasından 90 derecelik açıyla ve 0.85 mm/sn hızla kuvvet uygulandı (11)

(Şekil 1). Tensometrenin kaydettiği değer "N" cinsinden "Maksimal Bending Kuvvet" olarak kaydedildi.

Torsiyon testi: Deney ve kontrol grubu tüm femurlara uygulandı. Test edilecek femur, bir disk-makara sistemiyle tensometrenin aksiyel yöndeki çekme kuvvetini direkt olarak torsiyon kuvvetine dönüştüren bir adaptör vasıtasıyla tensometre çenelerine tesbit edildi. Adaptörde kullanılan diskin çapı 115 mm idi ve tensometrenin kaydettiği "mm" cinsinden torsiyonel esneme miktarı anguler deplasman derecesine sayısal olarak eşit oluyordu. Femur kondillerine; 90 derecelik açıyla ve 0.85 mm/sn hızla torsiyonel kuvvet uygulandı. Tensometrenin kaydettiği değer, diskin yarıçapı (57,5 mm) ve 1/1000 ile çarpıldı. Elde edilen değer "Nm" cinsinden "Maksimal Torsiyonel Kuvvet" olarak kaydedildi.

Her iki testte de kırılma olmadan kemikte meydana gelen esneme miktarları (elastik deformasyon) ve buna tekabül eden kuvvetler iki kademe, kırılma anındaki esneme (plastik deformasyon) ve buna tekabül eden kuvvet son kademe olarak tensometre tarafından kaydedildi. Kırılmayı meydana getiren kuvvet "Maksimal Bending Kuvvet" (N) ve "Maksimal Torsiyonel Kuvvet" (Nm), esneme miktarı "Anguler Deplasman" (Derece-D), kemiğin sağlamlığı "Stifness" Maksimal Bending-Torsiyonel Kuvvet /Anguler Deplasman (N-Nm/D) olarak kabul edildi. Tensometre tarafından testlerin grafiği çizildi ve eğrinin altında kalan "Enerji Absorbsiyonu" (N- Nm) olarak hesap edildi (Grafik 1,2,3,4).

Deney ve kontrol grubu sıçanların sağ (deney) femur ve tibialarına ait biyomekanik test değerleri, sol (kontrol) femur ve tibialarına ait değerlerin yüzdesi olarak hesap edildi. L-Dopa'ya ait yüzde değerleri, kontrol grubu yüzdesi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo I,II,III,IV). Çalışmamızda bulguların istatistiksel analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. P<0,05 değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tüm hayvanlarda ameliyata bağlı herhangi bir komplikasyon görülmedi. L-Dopa verilen sıçanların biyomekanik parametrelerine ait ortalama yüzdeler, kontrol grubu ile kıyaslandığında; 28 günlük bending ve torsiyon testi sonuçları, L-Dopa grubunda kontrol grubuna göre % 3,2 ile % 10,4

arasında değişen oranlarda artmıştı. Ancak bu artış istatistiki açıdan anlamlı değildi ($p \leq 0.05$, Tablo I, III).

Elli altı günlük bending ve torsiyon testi sonuçları ise istatistiki açıdan L-Dopa lehine önemli ölçüde artmıştı ($p \leq 0.05$, Tablo II, IV)

Tablo I. Yirmisekiz günlük torsiyon testi sonuçlarının, kontrollerine göre yüzdelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kontrol (n=5)		L-Dopa (n=5)		P
	Median	min-maks	Median	min-maks	
Maksimum tork (%)	55	(50-58)	63	(50-71)	P>0,05
Angüler deplasman (%)	65	(57-73)	69	(62-82)	P>0,05
Stiffness (%)	86	(68-94)	95	(61-96)	P>0,05
Enerji absorpsiyonu (%)	37	(30-56)	51	(46-63)	P>0,05

Tablo II. Elli altı günlük torsiyon testi sonuçlarının, kontrollerine göre yüzdelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

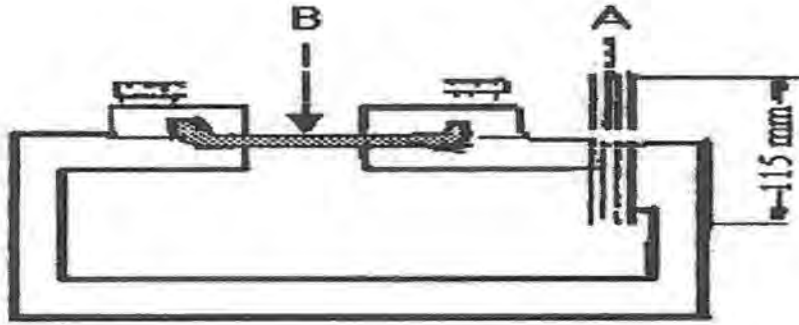
	Kontrol (n=5)		L-Dopa (n=5)		P
	Median	min-maks	Median	min-maks	
Maksimum tork (%)	46	(44-52)	69	(61-74)	P<0,05
Angüler deplasman (%)	61	(55-65)	77	(74-86)	P<0,05
Stiffness (%)	80	(71-85)	86	(81-96)	P≤0,05
Enerji absorpsiyonu (%)	32	(31-38)	59	(51-65)	P<0,05

Tablo III. Yirmisekiz günlük bending testi sonuçlarının, kontrollerine göre yüzdelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

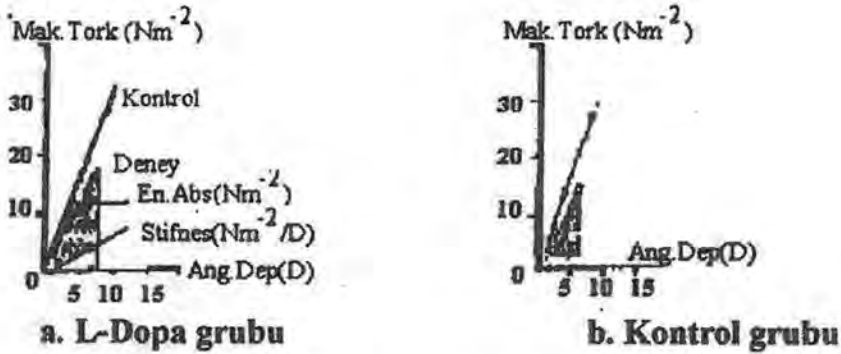
	Kontrol (n=5)		L-Dopa (n=5)		P
	Median	min-maks	Median	min-maks	
Maksimum tork (%)	63	(43-64)	68	(60-70)	P>0,05
Angüler deplasman (%)	71	(57-78)	76	(64-80)	P>0,05
Stiffness (%)	85	(75-88)	88	(83-95)	P>0,05
Enerji absorpsiyonu (%)	49	(29-55)	55	(46-58)	P>0,05

Tablo IV. Elliialtı günlük bending testi sonuçlarının, kontrollerine göre yüzdelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

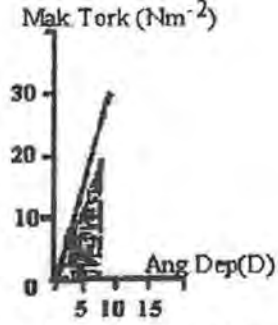
	Kontrol (n=5)		L-Dopa (n=5)		P
	Median	min-maks	Median	min-maks	
Maksimum tork (%)	51	(48-53)	72	(59-76)	P<0,05
Angüler deplasman (%)	60	(59-70)	76	(72-86)	P<0,05
Stiffness (%)	73	(73-88)	89	(78-96)	P≤0,05
Enerji absorpsiyonu (%)	36	(33-40)	57	(40-68)	P<0,05



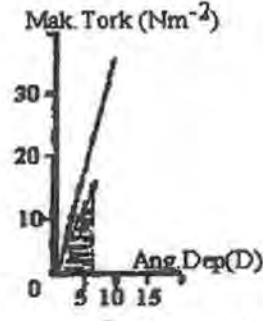
Şekil 1. Torsiyon ve Bending Test düzeneğinin şematize edilmiş kesiti
A: Torsiyon testi için kuvvet uygulama yeri
B: bending testi için uygulama yeri



Grafik 1. Yirmisekiz günlük torsiyon testi grafikleri

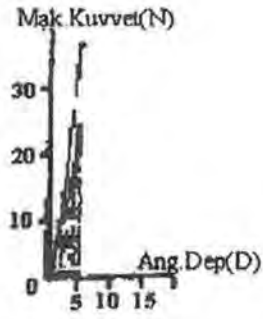


a. L-Dopa grubu

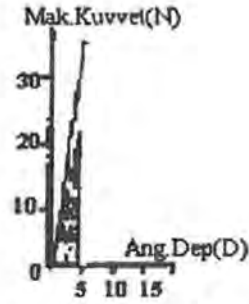


b. Kontrol grubu

Grafik 2. Elliialtı günlük torsiyon testi grafikleri

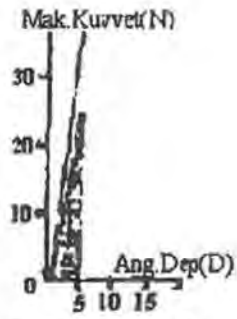


a. L-Dopa grubu

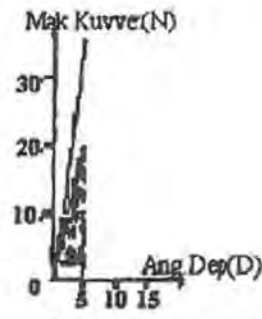


b. Kontrol grubu

Grafik 3. Yirmisekiz günlük bending testi grafikleri



a. L-Dopa grubu



b. Kontrol grubu

Grafik 4. Elliialtı günlük bending testi grafikleri

TARTIŞMA

Body ve ark. (7) Parkinsonlu sekiz hastada, L-Dopa verilmesinden 45 dakika sonra büyüme hormonunun plazma seviyesinin yükseldiğini bildirmişlerdir. Piers ve ark. da (10) L-Dopa'nın serum büyüme hormonu seviyesini arttırdığını bildirmişlerdir.

Baktır ve ark. (1) tibiaları kırık ratlara 47 gün süreyle büyüme hormonu vererek süre sonunda tibiaları biyomekanik teste tabi tutmuşlar. Maksimal kuvvet, stifnes ve enerji absorpsiyonunda kontrol grubuna göre artış tespit etmişlerdir. Diğer bazı araştırmacılar da büyüme hormonunun kemikleşmeyi arttırdığını bildirmişlerdir (6).

Bu araştırmalar büyüme hormonunun yeni kemik yapımını arttırdığını ortaya koymaktadır. Ancak bu hormonun elde edilmesi güç olduğu için, bazı araştırmacılar bunun yerine, salgılanmasını arttıran L-Dopa'yı kullanmışlardır (9-12)

Biçer ve ark. (12) femur kırığı oluşturdukları sıçanlara L-Dopa vererek, yeni kemik oluşumunun kontrol grubuna göre radyolojik ve histolojik olarak daha hızlı olduğunu bildirmişlerdir. Marco ve Schweppy (13) L-Dopa vererek, köpeklerde yaptıkları çalışmada; femurlarından kemik blok çıkartılmasıyla oluşturulan defektlerin kontrol grubuna göre daha hızlı kapatıldığını göstermişlerdir. Karakaş (9) sıçanlarda L-Dopa vererek demineralize kemik matriksi ile oluşturulan yeni kemik dokusunu incelemiştir. Üçüncü haftada fibroblastik proliferasyon ve yer yer osteoblastik dönüşüm, hücreler içinde alkale fosfataz aktivitesinde artış, asit fosfataz aktivitesinde ise değişiklik olmadığını gözlemlemiştir. Beş ve sekizinci haftalarda, üçüncü haftaya göre çok daha bariz osteoblastik proliferasyon ve yeni kemik yapımı tespit etmiştir. Alkale fosfatazdaki artış, osteoblastik aktivitenin beklenen sonucudur. Asit fosfatazın değişmemesi, osteoklasik aktivitede bir değişiklik olmadığını göstermektedir. Bu bulgular L-Dopa'nın yeni kemik oluşumunu arttırdığını fakat rezorpsiyona etkili olmadığını göstermektedir.

Osteoporozda primer olay kemikte artan osteoklasik aktivite ve rezorpsiyondur. Buna sekonder olarak gelişen osteoblastik aktivite ile, rezorbe olan sahalara yeni kemik yapımı ile doldurulmaya çalışılır. Ancak osteoporozda osteoklasik aktivite daima osteoblastik aktiviteden daha fazladır ve sonuçta kemik kütlesi kaybı meydana gelir (14). Biz L-Dopa vermekle sıçan kemiğinde gelişebilecek osteopeninin sadece osteoblastik fazına etkili olabildik, kullanılmaya bağlı giderek artan rezorpsiyona etkili olamadık. Yirmisekiz günlük ratlarda, kontrol grubuna biyomekanik değerlerdeki istatistiki açıdan önemli olmayan artışın sebebi bu olabilir.

Elli altı günlük deney grubuna ait değerlerin kontrol grubuna göre anlamlı artışının nedeni ise; kontrol grubu kemiklerde osteopeninin giderek artması (28 günlük osteopeniye göre), L-Dopa grubunda ise osteoklasik aktiviteye rağmen, osteoblastik aktivitenin devamlı ve daha uzun süreli stimülasyonu sonucu osteopeninin kısmen de olsa önlenmesi ile deney ve kontrol grubu arasındaki farkın açılması ve istatistiki açıdan anlamlı hale gelmesi olabilir.

Sonuç olarak ; L-Dopa osteoporozu önlemede, uzun süreli kullanımda etkili olabilir. Ancak osteoporozun asıl komponenti olan rezorpsiyona etkisi olmadığı için klinik uygulamada kullanımının uygun olmadığı kanatındeyiz.

KAYNAKLAR

1. Baktır A, Karakaş ES, Patirođlu ZT, et al. The effect of salmon calcitonin on immobilization osteopenia. *Acta Orthop Scand* 1988; 59: 227 (Supp).
2. Carl TB, Gregory TT, Solomon Rp. Treatment of sciatic denervation diffuse osteoporosis in the rat tibiae with capacitively coupled electrical stimulation. *J Bone Joint Surg* 1985; 67-A:1022-1028.
3. Chiroff RT, Jowsey R. The effect of calcitonin on immobilization osteopenia. *J Bone Joint Surg*

- 1970; 52-A:1138-1146.
4. Vaes G. Cellular biology and biochemical mechanism of bone resorption. *Clin Orthop* 1988; 231:239-272.
 5. Bak B, Jorgensen HP, Andreassen TT. Dose response of growth hormone on fracture healing in the rat. *Acta Orthop Scand* 1990; 61:54-57.
 6. Koskinen EVS, Lindholm VR, Nieminen RA, et al. Human growth hormone in delayed union and nonunion of fractures. *Int Orthop* 1978; 1:317-322.
 7. Body AE, Lebovitz HE, Preiffer JB. Stimulation of human growth hormone secretion by L-Dopa. *N Engl J M* 1970; 283:1425-1429.
 8. Hayet A. L-Dopa pituitary hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34:764-776.
 9. Karakaş ES. Yeni kemik yapımı üzerine L-Dopa ve kalsitoninin etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 1985; 7:367-381.
 10. Piers RB, Dale HA, Seely JR, et al. Combined L-Dopa and propranolol for growth hormone provocation. *South Med J* 1979; 22:842-847.
 11. Friedenber ZB, Roberts PG, Didizian NH, et al. Stimulation of fracture healing by direct current in the rabbit fibula. *J Bone Joint Surg* 1971; 53-A : 1400-1408.
 12. Biçer A, Karakaş ES, Kandemir B, ve ark. L-Dopa'nın kırık iyileşmesi üzerine etkisi. VIII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, Emel Matbaası, Ankara 1984, ss 177 - 180.
 13. Marco W, Schweppy I. Experimental study on healing of fractures using L-Dopa. *Clin Orthop* 1979; 141:244-248.
 14. Ege R. Ortopedi İlkeleri ve Uygulamaları, Yargıçoğlu Matbaası, Ankara 1980, ss 212-213.