

Ethinyl Estradiol ve Desogestrel'in Sıçan Adrenal Bezleri Üzerine Histopatolojik Etkileri

Melda Yardımoğlu*, Deniz Mısırlıoğlu**

ÖZET. Bu çalışmada ethinyl estradiol (EE) ve desogestrel içeren bir oral kontraseptif (OC) 'in sıçan adrenal bezleri üzerindeki etkileri incelendi. Yüksek dozda 5-30 gün ve hafif dozda 5-70 gün süreyle OC verilen sıçanlarda, adrenal bez ağırlıkları ile OC dozları arasında bir ilişki bulundu. Korteks ve medullanın boyutları açısından kontrol ve deney grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı, fakat yüksek doz deney gruplarında korteks ve medullada belirgin vasküler dilatasyonlar saptandı. Bu nedenle yüksek doz deney gruplarında adrenal bezlerde gözlenen ağırlık artışının, artan kan akımıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca deney gruplarında Z. reticularis hücrelerinde yağ dejenerasyonu gözlemlendi. Işık mikroskopik düzeyde yapılan bu çalışmadan elde edilen verilerden "yüksek doz deney gruplarında adrenal bezlerin OC'den etkilendiği, fakat hafif doz deney gruplarında belirgin bir etkinin görülmediği" sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler .Oral kontraseptif .ethinyl estradiol .desogestrel .adrenal bez .histopatolojik çalışmalar.

Histopathological Effects of Ethinyl Estradiol and Desogestrel on the Rat Adrenal Glands

SUMMARY. Effects of an oral contraceptive (OC) containing ethinyl estradiol (EE) + desogestrel on adrenal glands of the rat was examined. It was found a relationship between the weights of the glands and dosages of OC in the rats which had been administered OC as heigh doses for 5-30 days and low doses for 5-70 days. No significant differences were found between the control and treatment groups for dimensions of cortex and medulla, but it was determined vascular dilations of cortex and medulla in heigh dose treatment groups. Therefore it was thought that it may be a relation between increasing blood flow and the weights of adrenal gland in heigh dose treatment groups. Lipid vacuoles in the cells of Z. reticularis was seen in the heigh dose treatment groups. The data derived from the results of this light microscopic study showed us that adrenal glands were affected from OC in heigh dose treatment groups, but affection in low dose treatment groups were not significant.

Key Words .Oral contraceptive . ethinyl estradiol .desogestrel .adrenal gland .histopathological studies.

Dünya nüfusunun hızlı bir şekilde artışı özellikle kalkınmasını tamamlamamış ülkelerde önemli bir sosyoekonomik problem olarak ortaya çıkmıştır. Bugün uygulanan doğum kontrol yöntemleri arasında (OC)'ler en etkili reversibl yöntem olarak bilinmekte ve çeşitli yan etkilerine rağmen gelişmiş ülkelerde büyük oranda tercih edilmektedirler¹. Düşük dozlu OC'lerin etkilerinin araştırıldığı çalışma sayısı henüz oldukça azdır². Özellikle adrenal bezler üzerine yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. OC'lerin adrenal bezler üzerindeki etkilerini inceleyen bazı araştırmacılar adrenal bezlerde ağırlık artışı^{3,4,5}, hipoadrenalizm⁶, epinefrin artışı⁷, Z.

fasciculata ve Z. reticularis'te atrofi⁸ ve aldosteron salgılanmasında artış⁹ gibi değişik gözlemlerini bildirmişlerdir. Yukarıda belirtilen çalışmalara katkıda bulunabilmek amacıyla bu araştırma histopatolojik yönden ele alınarak yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmada 80 adet ergin dişi beyaz sıçan kullanıldı. 56 sıçana Desolett (Organon) oral intubasyon yolu ile verildi.

Farklı dozda ilaç alan deney grupları:

1- Yüksek doz deney grubu sıçanlara 0.12 mg/kg/gün EE + 0.6 mg/kg/gün desogestrel verildi.

2- Hafif doz deney grubu sıçanlara 0.0006 mg/kg/gün EE + 0.0003 mg/kg/gün desogestrel verildi.

* Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Histoloji-Embriyoloji ABD

** Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Ü. Veteriner Fak. Patoloji ABD

Geliş Tarihi: 2.2.1994

Kabul Tarihi: 13.10.1994

Deneme sürelerinin sonunda alınan adrenal bezler nötral formalinde fikse edildi ve tartımları yapıldı. Kontrol ve deney grubu adrenal bez ağırlıkları arasındaki farklılıklar "Student's t-test" ile belirlendi¹⁰. Adrenal bezlerin bilinen yöntemlerle 5 mikronluk parafin kesitleri elde edildi. Kesitler Harris Hematoksilen-eosin (HE) ve Masson trikrom teknikleri ile boyandı¹¹ ve ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Bulgular

1- Makroskobik bulgular. OC alan sıçanların adrenal bezleri makroskobik görünüş bakımından kontrol grubuna göre bir farklılık göstermedi. Yüksek doz deney gruplarının tamamında adrenal bez ağırlıklarının, kontrol grubuna göre artış gösterdiği ve 5-10-20-25 gün süreyle OC uygulananlardaki artışın istatistiki olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo: I). Hafif doz deney gruplarında ise adrenal bez ağırlığı açısından kontrol grubu ile aralarında anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo: I).

Tablo: I- Farklı gruplarda ortalama adrenal bez ağırlıklarının "Student's t-test" ile değerlendirilmesi (X ± S = ortalama ± standart hata)

Kontrol Grubu	X ± S (mg)	
		63.37 ± 3.30

Yüksek doz deney grubu:

Deneme süresi (gün)	X ± S (mg)	t
5	118.50 ± 11.40	6.422 *
10	103.18 ± 9.24	5.063 *
15	72.12 ± 5.91	1.315
20	99.00 ± 4.96	3.044 *
25	136.50 ± 20.21	5.889 *
30	68.66 ± 2.44	0.758

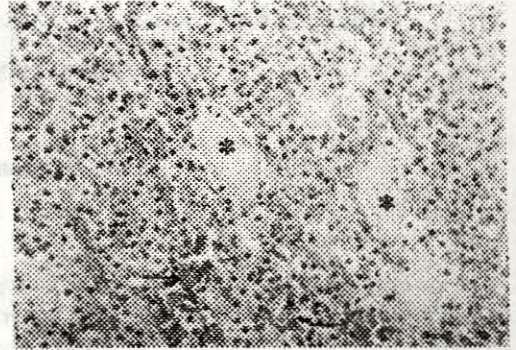
Hafif doz deney grubu:

Deneme süresi (gün)	X ± S (mg)	t
5	66.91 ± 3.69	0.716
10	66.55 ± 5.99	0.489
15	57.66 ± 3.15	0.833
20	66.85 ± 3.65	0.675
25	76.50 ± 7.44	1.116
30	66.25 ± 5.84	0.339
35	81.00 ± 6.82	2.052
40	74.33 ± 7.09	1.125
45	86.00 ± 0	1.370
70	68.00 ± 5.67	0.395

* Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede artış (p < 0.025) saptandı.

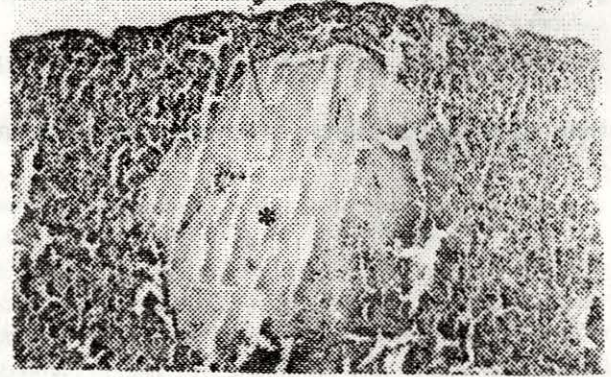
2- Mikroskobik bulgular. Kontrol grubu sıçanlarda normal histolojik yapı gözlenirken yüksek dozda OC verilen sıçanlarda korteks ve medullada sinüzoidlerde belirgin dilatasyonlar ve hiperemi gözlemlendi (Resim: 1). Hatta bu gruptaki bazı bezlerin kor-

teksinde söz konusu dilatasyonların kistik oluşumu andıracak kadar şiddetli olduğu görüldü (Resim: 2). Kısa süre düşük dozda OC uygulanan sıçanların adrenal bezinde böyle bir değişikliğe rastlanmazken, uzun süre düşük dozda OC verilenlerde Z. reticularis ve medulla bölgelerinde sınırlı kalan vasküler dilatasyonlara rastlandı.



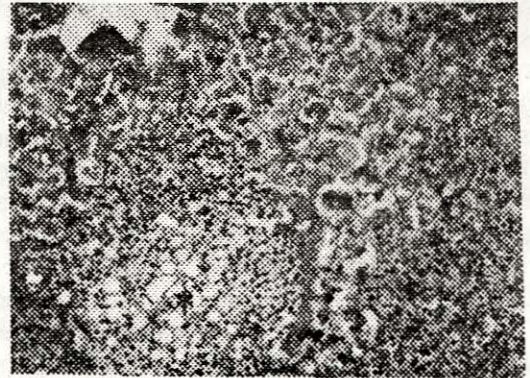
Resim: 1

30 gün yüksek dozda OC alan sıçanda Z. Fasciculata'da vasküler dilatasyonlar (*) ve hiperemi (→) görülüyor. HE. x 250



Resim: 2

30 gün yüksek dozda OC alan sıçanda adrenal kortekste ileri derecede vasküler dilatasyon (*) görülüyor. HE. x 160



Resim: 3

20 gün hafif dozda OC alan sıçanda Z. reticularis hücrelerinde yağ dejenerasyonu (*) görülüyor. HE. x 250

Korteks ve medullanın mikrometrik ölçümlerinde ise kontrol ve deney grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Tartışma

Adrenal bez karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması ile su ve elektrolit dengesini düzenleyen endokrin bir bez olarak bilinir¹². Özellikle karbonhidrat ve yağ metabolizmaları üzerinde değişen derecelerde etkileri olan OC'lerin alınmasını takiben, adrenal bezde bazı fonksiyonel ve strüktürel değişimlerin olmasını beklemek yanlış olmaz¹³. Adrenal bez ağırlığının yaş ve fizyolojik duruma göre değiştiği bilinmektedir¹⁴. Zaki ve ark. (1979), 2 hafta süreyle 10 mikrogram/gün dozda EE verdikleri sıçanların adrenal bezlerinde ağırlık artışı saptamışlar, fakat 6 hafta süreyle verdiklerinde aynı bulguyu gözleyememişlerdir⁴. Afolabi ve ark. (1976), östradiol'ün adrenal korteks ağırlığının vücut ağırlığına oranında bir artışa neden olduğunu bildirmişlerdir³. Leatherland ve Renfree (1982), östrojen enjekte ettikleri kanguruların adrenal bez ağırlıklarında artış olduğunu bildirmişlerdir⁵.

Çalışmamızda 5-70 gün süreyle düşük dozda OC uyguladığımız sıçanların adrenal bezlerinde anlamlı bir ağırlık artışı saptayamazken, 5-10-20-25 gün süreyle yüksek dozda OC uyguladığımız sıçanların adrenal bezlerinde kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde bir artış saptadık. Bu bulgumuz yukarıdaki araştırmacıların sonuçlarıyla uyumlu görünmektedir. Ruokonen ve ark. (1982), EE + desogestrel ve EE+ levonorgestrel içeren iki OC kombinasyonunun, serum kortizol konsantrasyonunu arttırdığını belirtmişlerdir¹⁵. Lemay ve ark. (1989), östroprogestatif ilaçların total kortizol ve aldosteron artışına yol açtığını bildirmişlerdir⁹.

Afolabi ve ark. (1976), östradiol'ün plazma trigliserid seviyelerini yükselttiğini belirtmişler ve sonuçta adrenal korteksin östradiol tarafından indüklenen hiperglisemiyi dengeleyebilmek için kortizol salgısını arttıracığını ileri sürmüşlerdir³.

Çalışmamızda özellikle yüksek dozda OC verdiğimiz sıçanların adrenal kortekslerinde Z. glomerulosa ve Z. fasciculata'da belirgin vasküler dilatasyonlara rastladık. Bu bulgumuz Ruokonen, Lemay ve Afolabi'nin bulguları ile uyumlu olup, EE + desogestrel'in aldosteron ve kortizol salgılanmasında artışa sebep olabileceğini düşündürmüştür.

Lemay ve ark. (1989), östroprogestatif ilaçların adrenal androjenlerin dolaşımında azalmasına yol açtığını bildirmişlerdir⁹. Çalışmamızda 20 gün ve üzerinde hafif dozda OC alan sıçanlarda Z. reticularis hücrelerinde yağ dejenerasyonu gözledik. Bu bulgumuz Lemay ve ark. (1989)'nın gözlemleriyle ilişkili görünmektedir.

Stadler ve Langner (1988), dışarıdan verilen gonadotropinlerin etkisi altında Z. fasciculata ve Z. reticularis'te belirgin bir atrofi gözlediklerini bildirmişlerdir⁸. Leiba ve ark. (1979) da östrojenlerin veya antiovlutuar ilaçların ACTH salgılanmasında inhibisyon yaparak hipoadrenalizme yol açtığını ileri sürmüşlerdir⁶. Leatherland ve Renfree (1982) ise östrojen enjekte ettikleri kangurulara Z. fasciculata ve Z. reticularis'in kalınlaştığını ileri sürmüşlerdir⁵.

Çalışmamızda ise adrenal korteks katmanlarında ne atrofi ne de hipertrofiye rastlanmadı. Sonuç olarak çalışmamızda yüksek dozda OC'lerin adrenal korteksin fonksiyonunda ve yapısında bazı değişimlere yol açtığı, düşük dozda ise belirgin bir değişikliğin oluşmadığı ışık mikroskopik düzeyde saptanmıştır. Ancak bu konudaki çalışmaların sürdürülmesi gerektiği inancındayız.

Yrd. Doç. Dr. Deniz Mısırlıoğlu
Uludağ Üniversitesi Veteriner Fak.
Patoloji ABD
Tel: 4429200-04/137
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Wingard LB, Brody TM, Lerner J, Schwartz A: Estrogens, progestins and oral contraceptives. Human Pharmacology Molecular to Clinical. Mossy Year Book, 1991, 494-515.
2. Wharton C, Blackburn R: Oral Contraceptives, Lower Dose Pills. Population Reports, Number: 7, 1-31, 1988.
3. Afolabi SK, Tulloch BR, Kisselbach AH, Vydellingum N, Fraser TR: Oestrogen induced hypertriglyceridaemia: Role of the adrenal cortex. Clin Endocrinol (Oxf), 5(3):203-8, 1976.
4. Zaki K, Rizk M, Kira L, Nour H, Guirguis R: Studies on the effects of ethinyl estradiol and norethisterone acetate on the adrenal cortex and some other tissues in the rat. Endokrinologie, 73(1):66-76, 1979.
5. Leatherland JF, Renfree MB: Effect of steroids on the thyroid activity and adrenal morphology in tammar wallabies after removal of the corpus luteum. Comp Biochem Physiol [A], 73(3):485-9, 1982.
6. Leiba S, Kaufman H, Winkelsberg G, Bahary C: Transitory hypoadrenalism due to long-term treatment with antiovlutary compounds. Isr J Med Sci, 15(5):434-7, 1979.
7. Maiti BR: Effect on long term treatment with norethisterone (a progestogen contraceptive) on adrenomedullary hormonal activity in rats. Acta Physiol Pol, 33(3):139-42, 1982.
8. Stadler FA, Langner V: The effect of cyprotrone and gonadotrophins on the adrenal gland of juvenile and adult rats. A morphological and morphometrical study. Pathol Res Pract, 179(4-5):493-8, 1985.
9. Lemay C, Julien R, Brerault JL, Fiet J, Gounaud MN, Bonete R, Gueux B, Villette JM, Vexiau P, Dreux C: [Effect of estroprogestative drugs on the secretion of corticoadrenal hormones]. Ann Biol Clin (Paris), 47(10):620-8, 1989.
10. Zuwaylif FH: Applied Business Statistics. Addison-Wesley Publishing Company, 1974, p. 384-87.
11. Drury RAB, Wallington EA: Carleton's Histological Technique. Fourth ed, Oxford University Press, 1967.

12. Yaman D: Böbreklerdeki filtrasyon değişikliklerine bağlı olarak böbreküstü bezlerinde meydana gelen değişimler. T.C. Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Patoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Bursa, 1990.
13. Mishell DR: Optimizing contraceptive Decisions: Clinical Implications of the triphasic randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol, 161:1385-9, 1989.
14. Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO: Adrenal glands. Basic Histology. A Lange Medical Book, Sixth ed, 1989, p. 401.
15. Ruokonen A, Lund L, Nummi S, Alapiessa U, Viinikka L: Effects of two oral contraceptive combinations, 0.125 mg desogestrel + 0.050 mg ethinyl estradiol and 0.125 mg levonorgestrel + 0.050 mg ethinyl estradiol on the adrenal function of healthy female volunteers. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 13(4):259-65, 1982.