

Oral Kontraseptif Bir İlacın Sıçanlarda Ovaryum Ağırlıkları Üzerine Etkileri

Melda Yardımoğlu*

ÖZET. Yüksek dozda 5-10-15-20-25-30 gün ve düşük dozda 5-10-15-20-25-30-35-40-45-70 gün süreyle mide sondası ile ethinyl estradiol (EE) + desogestrel verilen sıçanlarda ovaryum ağırlıkları incelendi. Bütün yüksek doz deney gruplarında ovaryum ağırlıkları, kontrol grubundakilere göre daha hafif bulundu. 10-15 günlük yüksek doz ve 20 günlük düşük doz deney gruplarında ovaryum ağırlıkları kontrol grubundakilere göre anlamlı şekilde azaldı. Fakat 70 günlük düşük doz deney grubunda ovaryum ağırlıkları kontrol grubundakilerden anlamlı şekilde yüksek bulundu. Deney gruplarında ovaryum ağırlıkları ile deneme süreleri arasında düzenli bir ilişki bulunamadı. Ancak sonuçların verilen (EE + desogestrel) dozuna bağlı olarak değiştiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler .Oral kontraseptif .ethinyl estradiol .desogestrel .sıçan ovaryumları .histolojik çalışmalar.

The Effects of an Oral Contraceptive (OC) on the Weights of Ovary in the Rats

SUMMARY. The weights of ovary of the rats which had been administered ethinyl estradiol (EE) + desogestrel as high doses for 5-10-15-20-25-30 days and low doses for 5-10-15-20-25-30-35-40-45-70 days by the way of stomach sondage were examined. It was found to be low weights of ovary in the heigh dose treatment groups than the control groups. A significant decrease was found the weights of ovary in heigh doses for 10-15 days and low doses for 20 days. But a significant increase was found on the weights of ovary in the low dose treatment group for 70 days. No regular relationship was found between ovarian weights and the time of treatment in the treatment groups. However it was found that these results varied due to doses of OC.

Key Words .Oral contraceptive . ethinyl estradiol .desogestrel .rat ovaries .histological studies.

Günümüzde uygulanan kontrasepsiyon yöntemlerinden oral kontraseptif (OC)'ler uygulamaya girdiklerinden bugüne bir çok aileye "Aile planlaması" açısından rahat bir gelecek sağlamış olmalarına rağmen ciddi yan etkileri nedeniyle diğer yöntemlere göre daha fazla tartışılmıştır¹. OC'lerin bileşimindeki östrojen ve progesteronların insan sağlığı üzerinde zararlı etkilerini araştırılan çok sayıda deneysel çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı deney hayvanları üzerinde²⁻¹⁰, bir kısmı ise doğrudan doğruya gönüllü kadınlar üzerinde¹¹⁻¹⁵ uygulanmıştır. Östrojen ve progesteronlar ya tek başlarına ya da birlikte değişik doz ve sürelerle uygulanmıştır. Düşük dozlu kombine tip OC'lerin etkilerini kapsayan araştırma sayısının az olduğu bildirilmiştir¹⁶. Bu sebeple çalışmamızda günümüzün düşük dozlu pahalı preparatlarından Desolett kullanılmıştır. Taranabilen kaynaklarda

Desolett'in formülünde bulunan etkin maddeler (EE+ desogestrel)'in beraberce ovaryum ağırlıkları üzerinde oluşturduğu etkilerle ilgili bir çalışmaya rastlanamamıştır. OC'lerin ovaryuma etkileri ile ilgili daha önce yapılan çalışmalara katkıda bulunmak üzere bu araştırma yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 80 adet ergin dişi beyaz sıçan kullanıldı. 56 sıçana (EE + desogestrel) içeren kombine monofazik tipte OC preparat Desolett (Organon) iki farklı dozda verildi. İlacı yeterli dozda ve uygun periyotlarla verebilmek için mide sondası kullanıldı. Bu yöntemin ilaç vermede ilacın dozu ve zamanı için daha emin sonuçlar verdiği bildirilmiştir¹⁷.

Farklı dozda ilaç alan deney grupları:

1- Yüksek doz deney grubu sıçanlara hergün 0.12 mg/kg EE + 0.6 mg/kg desogestrel 5-10-15-20-25-30 gün süreyle verildi.

* Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Histoloji-Embriyoloji ABD
Geliş Tarihi: 1.2.1994
Kabul Tarihi: 8.2.1995

2- Düşük doz deney grubu sıçanlara hergün 0.0006 mg/kg EE + 0.0003 mg/kg desogestrel 5-10-15-20-25-30-35-40-45-70 gün süreyle verildi.

Aynı yaş grubunda 24 sıçan kontrol grubu olarak kullanıldı ve bu hayvanlar da deney grubundakiler gibi ad libitum beslenip barındırıldılar, ancak OC verilmedi.

Deneme sürelerinin sonunda kontrol ve deney grubu sıçanların otopsi yapıldı. Ovaryumlar nötral formalinde fikse edildikten sonra hassas terazide tartıldılar. Kontrol ve deney grubu ovaryum ağırlıkları arasındaki farklılıklar "Student's t-test" ile değerlendirildi¹⁸.

Bulgular

Bütün yüksek doz deney gruplarında ortalama ovaryum ağırlıkları, kontrol grubundakilere göre daha düşük bulundu. Özellikle 10-15 gün süreyle yüksek dozda ve 20 gün süreyle düşük dozda OC uygulanan deney grubu sıçanların ovaryum ağırlıklarında, kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş saptandı (Tablo: I). Bununla beraber 70 gün süreyle hafif dozda OC alan deney grubuna ait ovaryum ağırlığında, kontrol grubuna göre anlamlı bir artış bulundu. Diğer deney gruplarında ise anlamlı bir farklılık belirlenmedi.

Tablo: I- Farklı gruplarda ovaryum ağırlıklarının "Student's t-test" ile değerlendirilmesi (X ± S = ortalama ovaryum ağırlığı ± standart hata; $t_{0,025} = 1.96$)

| Kontrol Grubu | X ± S (mg) |
|---------------|--------------|
| | 74.31 ± 5.22 |

Yüksek doz deney grubu:

| Deneme süresi (gün) | X ± S (mg) | t |
|---------------------|--------------|--------|
| 5 | 59.87 ± 6.50 | 1.52 |
| 10 | 53.31 ± 5.49 | 2.97 * |
| 15 | 45.62 ± 4.69 | 3.07 * |
| 20 | 55.00 ± 8.51 | 1.05 |
| 25 | 53.50 ± 9.57 | 1.13 |
| 30 | 66.66 ± 3.27 | 0.72 |

Hafif doz deney grubu:

| Deneme süresi (gün) | X ± S (mg) | t |
|---------------------|---------------|--------|
| 5 | 71.79 ± 5.03 | 0.39 |
| 10 | 83.30 ± 5.64 | 1.05 |
| 15 | 81.83 ± 1.09 | 0.66 |
| 20 | 56.71 ± 5.35 | 2.33 * |
| 25 | 96.50 ± 2.48 | 1.21 |
| 30 | 67.75 ± 3.87 | 0.50 |
| 35 | 81.00 ± 2.09 | 0.47 |
| 40 | 78.25 ± 4.61 | 0.29 |
| 45 | 90.00 ± 7.09 | 0.85 |
| 70 | 112.50 ± 1.77 | 2.08 * |

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

Tartışma

Bu çalışmada deney gruplarında ovaryum ağırlıklarının değişimi ile OC alma süreleri arasında bir orantı bulunmadı. Kontrol grubu sıçanlarda ortalama ovaryum ağırlıkları 74.31 ± 5.22 mg olarak hesaplanmış olup standart sapmaları çok yüksek bulunmuştur. Aynı yaş grubundaki sıçanlarda ovaryumun büyüklük ve ağırlığı önemli ölçüde folliküler yapıların içeriğine ve CL'lara bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir¹⁹.

Yapılan çalışmalarda OC'lerin ovaryumlarda küçülmeye neden oldukları bildirilmiştir^{3,20-23}. Ancak sonuçlar OC'in içeriğine ve dozuna göre değişmiştir. Minaguchi ve Meites²³, 20 gün süreyle 200 mikrogram/100 gram/gün dozda norethynodrel-mestranol kombinasyonunu (Enovid) enjekte ettikleri sıçanların ovaryumlarında küçülme olduğunu bildirmişlerdir. Erem³, sıçanlar üzerinde Ovulen tabletleriyle aynı sonucu almıştır. Ovulen o tarihlerde 1 mg etinadiolasetat + 0.1 mg mestranol içeriyordu. Schardein²², sıçanlara 0.3-0.4 mg/kg dozda norethindron acetate uygulamıştır. Aynı araştırmacı²¹, bir başka çalışmada yine sıçanlara 0.006-0.008 mg/kg ve 0.06-0.08 mg/kg dozlarında ethinyl estradiol (EE) vermiştir. Sonuçta yüksek doz düzeylerinde gonadal atrofi belirlemiştir. Bizim çalışmamızda yüksek doz deney grubu sıçanlara 0.12 mg/kg/gün dozda ve düşük doz deney grubu sıçanlara 0.0006 mg/kg/gün dozda EE verilmiştir. 1. gruba verilen dozlarla 6 alt grubun hepsinde ovaryum ağırlıklarında kontrol grubundakilere göre bir düşme saptanmıştır. Bunlardan 10-15 günlük yüksek doz deney gruplarındaki düşme istatistikî bakımdan anlamlı olmuştur. 2. gruba verilen dozlarla 10 alt gruptan sadece 3'ünde ovaryum ağırlıkları kontrol grubundakilere göre düşük bulunmuştur. Bunlardan 20 günlük düşük doz deney grubundaki düşme anlamlı olmuştur. Düşük doz deney gruplarından 8'inde ovaryum ağırlıkları, kontrol grubundan istatistikî bakımdan anlamlı olacak şekilde farklı bulunmamıştır. 10 düşük doz grubundan 1'inde (70 günlük grupta) ovaryum ağırlığı anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bizim yüksek doz deney grubumuzdaki östrojen miktarımız, Minaguchi ve Meites²³'in çalışmasındaki östrojen dozundan 6 kat daha yüksektir. Keza yine bizim yüksek doz deney grubundaki östrojen (EE) dozumuz, Schardein²¹'in çalışmasındaki yüksek dozdaki östrojen (EE) miktarından 2 kat daha yüksektir. Erem³'in östrojen (etinadiolasetat) dozu ise bizim kullandığımız östrojen (EE) dozundan 8.33 kat daha büyüktür. Çalışmamızda özet olarak, yüksek doz deney gruplarındaki ovaryum ağırlıklarında belirlenen düşme olayı taranabilen kaynaklardaki araştırmacıların bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Fakat düşük doz deney

gruplarındaki ovaryum ağırlıklarında belirlenen azalma 10 gruptan 1'i hariç anlamlı olmamıştır.

Dr. Melda YARDIMOĞLU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji ABD
Tel: 4428206/21137 - 4428105
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Hedon B: The evolution of oral contraceptives. Acta Obstet Gynecol Scand, Suppl. 152:7-12, 1990.
2. Vardar KT: Ovulasyonu önleyen ilaçların ada tavşanlarının ovarium'larına etkisi. Ankara Üniv. Diyarbakır Tıp Fak. Derg., 1:1, 1972 (Ayrı baskı).
3. Erem T: Oral kontraseptiflerin sıçanların memelerinde ve ovaryumlarında meydana getirdikleri morfolojik değişikliklerin normalleri ile mukayeseli incelenmesi. Ankara Üniv. Dış Hek. Fak. Derg., 2:1, 1975 (Ayrı baskı).
4. Rashid H, Bari MA, Choudhury SAR: Effects of long-acting steroid contraceptives on ovarian and uterine histology of rats. Bangladesh Med Res Counc Bull, 3:46-51, 1977.
5. 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.
6. Gürsoy E, Hallaç P, Erbeni T, Hepyüksel G: Oral kontraseptiflerin ovaryum ve tuba uterina üzerine etkisinin ultrastrüktürel düzeyde incelenmesi. 6. Elektron Mikroskopi Kongresi Özetleri, 1981, s. 67-68.
7. Tolunay Ş: Gebelik önleyici hormonal madde enjekte edilen dişi sıçanların genital sistemlerinde oluşan histopatolojik değişiklikler. T.C. Uludağ Üniversitesi Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Bursa, 1984.
8. Bhowmik T, Mukherjee M: Histological changes in the ovary and uterus of rat after injectable contraceptive therapy. Contraception, 37(5):529-38, 1988.
9. Tan E: Sıçan ovaryumuna kısa süreyle verilen progesteronun etkileri. I. Histoloji ve Embriyoloji Sempozyumu Bildiri Özetleri, 1992, s. 121.
10. Yardımoğlu M: Oral kontraseptif bir ilacın (Desolett) sıçan dişi genital sistemi üzerine histolojik etkileri. T.C. Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, 1993.
11. Killick SR, Eyong E, Elstein M: Ovarian follicular development in oral contraceptive cycles. Fertil Steril. 48(3):409-13, 1987.
12. Walling, Martyn: A multi-centre efficacy and safety study of an oral contraceptive containing 150 g desogestrel and containing 30 g ethinyl estradiol. Contraception, 46:313-26, 1992.
13. Cullberg G, Mattsson L: Ethinyl estradiol and desogestrel, alone or in combination with two doses of estriol. Acta Obstet Gynecol Scand, 67:167-69, 1988.
14. Killick SR: Ovarian follicles during oral contraceptive cycles their potential for ovulation. Fertil Steril, 52(4):580-82, 1989.
15. Landgren BM, Jahonnisson E, Aedo AR, Kumar A, Shi Yonen: The effect of levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. Contraception, 39(3):275-79, 1989.
16. Wharton C, Blackburn R: Gebeliği önleyici düşük dozlu haplar. Population Reports. Rinehart W, Seri A (7):1-19, 1988.
17. Woodard G: Principles in drug administration. Guy IW, Methods of animal experimentation. Vol. I, Chapter: 9, Academic Press, New York-San Francisco-London, 1965, p. 343-60.
18. Zuwaylif FH: Applied Business Statistics. Addison-Wesley Publishing Company, 1974, p. 384-87.
19. Clement PB: Ovary, Histology and Pathologists. Ed. Sternberg SS, 1992, p. 797-98.
20. Goodman MA, Gilman A: The pharmacological basis of therapeutics. Eight ed, Vol. II, Pergamon Press, New York-Oxford-Beijing-Frankfurt-Sao Paulo-Sydney-Tokyo, 1991, p. 1384-1412.
21. Schardein JL: Studies of components of an oral contraceptive agent in albino rats. I. Estrogenic component. J Toxicol Environ Health, 6(4):885-94, 1980.
22. Schardein JL: Studies of the components of an oral contraceptive agent in albino rats. II. Progestogenic component and comparison of effects of the components and combined agent. J Toxicol Environ Health, 6(4):895-906, 1980.
23. Minaguchi H, Meites J: Effects of a norethynodrel-mestranol combination (Enovid) on hypothalamic and pituitary hormones in rats. Endocrinology, 81:826, 1967.