

FARE UTERUS VE OVERLERİNE PRENATAL ETİNİL ESTRADIOL TEDAVİSİNİN ETKİSİ

Uzm. Dr. Halil SAYGILI (*) • Uzm. Dr. Alkan YILDIRIM (*) • Doç. Dr. Ayhan BİLİR (*)

ÖZET: Farelere prenatal olarak, uterin ve ovarian blastem gelişiminden önce, oral etinil estradiol (0,01 veya 0,02 mg/kg) verildiğinde endometriumda kistik glandüler hiperplazi ve 10-14. haftalarda overlerde değişik folikül formasyonu saptanmıştır. Farelerde östrojenin malign uterus neoplazmalarına yol açtığı bilgisine dayanarak ve post menopozal olarak uzun süreli östrojen verilmesinin kistik glandüler hiperplazi yaptığı; etinil estradiol içeren oral kontraseptif kullanan postmenopozal ve menopozal kadınlar adenokarsinom geliştiği bilinmekle birlikte, bu bulgulara; transplasental olarak etinil estradiol verilmesinin fare endometriumunda malign transformasyon yaptığını eklemek isteriz.

SUMMARY: EFFECT OF PRENATAL TREATMENT WITH ETHINYL ESTRADIOL ON THE MOUSE UTERUS AND OVARY. Oral ethinyl estradiol (0,01 or 0,02 mg per kg) administered prenatally to mice before the development of the uterine and ovarian blastemata induced cystic glandular hyperplasia with epidermization in the endometrium and excessive formation of follicles in the ovaries at 10 to 14 weeks of age. To the evidence for the production by estrogen of malignant uterine neoplasm in mice and the clinical data showing that cystic glandular hyperplasia develops after prolonged estrogen administration in postmenopausal women and adenocarcinoma in premenopausal or menopausal women using oral contraceptives including ethinyl estradiol, we add the present results which suggest that ethinyl estradiol administered transplacentally can cause malignant transformation of the uterine endometrium in mice.

GİRİŞ

Neonatal östrojen tedavisi erişkin dişi farede devamlı vajen epitel proliferasyonu ve kornifikasyonuna yol açar (1,2). Ayrıca; uzun ve kısa süreli östrojen tedavisinin farede vagina karsinomunu indüklediği belirtilmiştir (3).

Prenatal etinil estradiol tedavisi farede yine vajen epitelinde devamlı kornifikasyon ve proliferasyona yol açar (4). Klinikte uzun yıllar oral kontraseptif kullanan kadınlarda uterus endometriumunda malign bulgular saptanmıştır (5). Bunun oral kontraseptif içindeki etinil estradiolden dolayı olduğu ileri sürül-

müştür. Şimdiki raporlar, uterus ve overlerin blastem halinde olduğu farelere prenatal etinil estradiol verilmesiyle ilgili bulguları göstermektedir.

MATERYAL VE METOD

Erişkin erkek ve dişi fareler 16 saat süreyle çiftleştiril-

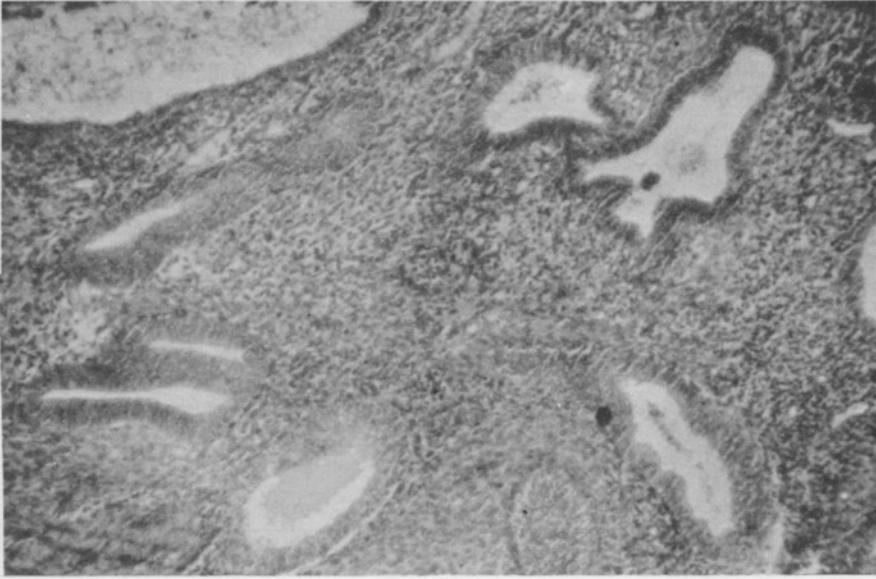
Tablo 1: Fare Uteruslarına Etinil Estradiol ile Prenatal Tedavinin Etkileri:

Doz mg kg gün	Dişi fare sayısı 10-14 haftalık	External uterina çapı ortalama	Estrous siklus			
			proestrous	estrous	metes- trus	dies- trus
0.02	10	2.50±0.8	1	8	1	0
0.01	9	2.42±0.18	1	7	0	1
0	8	1.94±0.20	2	3	1	2

* İst. Üni. İst. Tıp Fak. Kadın Has. ve Doğum Ana Bilim Dalı Uzm. Dr.

Çapa/İST?

** İst. Üni. İst. Tıp Fak. Histoloji Anabilim Dalı Doç. Dr.



Resim 1: 0.02 mg/kg etinil estradiol verilen farelerde kistik glandüler hiperplazi Boya H.E.X 10 büyütme.

meye bırakılmışlardır. Vaginada semen saptandıktan sonra dişi fare ayrı bir kafese alınmıştır. Pıhtının saptandığı gün o gebelik günü olarak değerlendirilmiş, 11-17. günler arası 20 gebe fare grubuna oral, 0,01 ve 0,02 mg etinil estradiol (zeytinyağında çözölmüş) günde bir kez verilmiştir. Kontrol grubuna sadece serum fizyolojik verilmiştir. Doğum sonrası dişi fareler 10-14 haftalık olunca öldürülmüştür. Uterus ve overleri bouin solüsyonuna konup fikse edilmiştir. Fiksasyon sonrası, uterus parçası sagittal ve transvers olarak boynuzların (horn) orta kısmından kesilmişlerdir. Overler parafine gömülmüş seri olarak kesilmişlerdir. Hematoxilen Eosin ile boyanmış ve histolojik olarak değerlendirilmişlerdir. Her uterusun dış çapı, optik mikrometre yardımıyla histolojik preparatlarda 5 alandan hareketle ölçülmüştür. Korpura lutea ve foliküller histolojik preparatlarda sayılmıştır. Student T testi uterus çapı ve korpura lutea ile folikül sayılarını karşılaştırmada; deney ve kontrol grubunda kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Tablo 1 uterus için verileri göstermektedir. Deney grubunda uterus çapları kontrol grubundan belirgin olarak büyüktür. Etinil estradiol dozu ile pozitif korelasyon göstermektedir. 0,02 mg/kg etinil estradiol verilen farelerde çift estrus (diestrus) durumu endometriumda görülmemiştir. En karakteristik bulgu, deney grubunda kistik glandüler hiperplazidir (Resim 1).

Psödostratifiye silindirik epitel ve villöz proliferasyon sıklıkla görülmüştür. Glandlarda epidermizasyon

ile stratifiye silindirik hücre proliferasyonu sıklıkla gözlenmiştir. Kistlerde tomurcuklanma benzeri papiller yapı görülmüştür. Bu bulgular kontrol grubunda görülmemiştir. En karakteristik bulgu, deney grubunda kistik glandüler hiperplazidir (Resim 1)

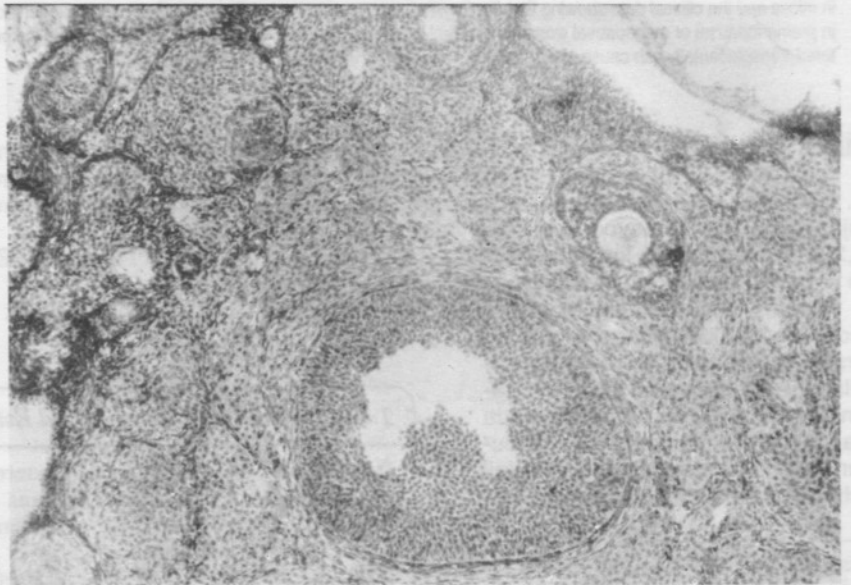
Psödostratifiye silindirik epitel ve villöz proliferasyon sıklıkla görülmüştür. Glandlarda epidermizasyon ile stratifiye silindirik hücre proliferasyonu sıklıkla gözlenmiştir. Kistlerde tomurcuklanma benzeri papiller yapı görülmüştür. Bu bulgular kontrol grubunda görülmemiştir.

Tablo 2 over verilerini göstermektedir. Overler kontrol ve deney grubunda çeşitli stajelerde foliküller, korpura lutea ve interstisyel doku içermektedir (Resim 2). Kontrol ve deney grubunda korpura lutea sayısında belirgin fark yoktur. 0.02

mg/kg etinil estradiol verilen deney grubunda sekonder folikül sayısı kontrol grubundan azdır ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Bu deney sadece etinil estradiol ile prenatal tedavinin endometriumda epidermizasyon ve kistik glandüler hiperplaziye yol açmakla kalmayıp; 10-14 haftalar arası overlerde sekonder folikül gelişmesini de etkilediğini göstermektedir. 6-14 haftalık farelerde glandüler hiperplazi ve epidermizasyon (endometriumda) dietilstilbestrol tedavisiyle de indüklenebilir (6). Klinikte uzun süreli östrojen tedavisi olan



Resim 2: 0.02 mg/kg etinil estradiol verilen farelerde over kesitinde corpus luteum ve sekonder foliküller Boya H.E.X 105 büyütme.

Tablo 2: Overlere Etinil Estradiol ile Prenatal Tedavinin Etkisi:

Doz mg kg gün	Dişi fare luteum sayısı	Toplam korpus luteum sayısı ortalama	Toplam sekonder folikül sayısı
0.02	11	23	26
0.01	9	27	85
Serum fizyolojik	8	20	54

postmenopozal kadınlarda hiperplastik endometrium gözlenmektedir. Ayrıca oral kontraseptif kullanan kadınlarda gelişen endometrium karsinomu oluşumuna etinil estradiolün yol açtığı rapor edilmiştir. Böylece bizim bulgularımız etinil estradiol ile prenatal tedavinin uterin blastem hücrelerini etkilediğini göstermektedir. Eğer fare uzun yaşarsa uterus endometriumunda malign transformasyon gelişebilir. Overler de korpora lutea ve kontrol grubunda fark bulunmamıştır. Sekonder foliküller deney grubunda azdır. Yüksek dozda etinil estradiol verilince FSH ve LH salınımının ön hipofizden salınımın normal olduğunu ve ovulasyon olduğunu göstermektedir. Korpora lutea oluşmaktadır. Böylece etinil estradiol direkt olarak gelişen primordial foliküllere zararlı etki etmektedir. Muhtemeldir ki etinil estradiol verilmesi ön hipofiz blastemi oluştuktan sonra olduğu için ön hipofiz etinil estradiol etkilerinden korunmaktadır. Farelerde vagina

(4) uterus ve overlerde prenatal etinil estradiol tedavisinin etkileri incelenince bu organlardaki endokrin ilişkilerin bu hedef organlarda etkisi çok açık değildir. Blastemler oluşmadan önce verilen eksojen östrojenin her organda etkisi bu organlar ortaya çıkınca görülmektedir. Neonatal estradiol tedavisiyle indüklenerek persistent estrus halinde olan farelerdeki vaginal kornifikasyon benzerdir. Uterus overler bulguları farklıdır.

Bizim bulgularımızın mekanizmasının açıklanması daha başka çalışmalara ihtiyaç duymaktadır ama vurgulanmalıdır ki: prenatal etinil estradiol tedavisi muhtemelen fare ve insanlarda uterus endometrium ve vagina epitelinde malign değişimlere yol açmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Takasugi N.: Vaginal cornification in persistent-estrous mice, Endocrinology 72: 607, 1963.
2. Kimura, T., Basu, S.L.: Nature of induced persistent vaginal cornification in mice. I. Effect of neonatal treatment with various doses of steroids, J. Exp. Zool 165: 71, 1967.
3. Takasugi, N., and Bern, H.: Tissue changes in mice with persistent vaginal cornification induced by early postnatal treatment with estrogen, J. Natl. Cancer Inst. 33: 855, 1964.
4. Yasuda, Y., Kihara, T.: Effects of ethinylestradiol on the vaginal epithelium of mice treated during embryonic stage. Unpublished data.
5. Lyon F.A.: The development of adenocarcinoma of the endometrium in young women receiving long-term sequential oral contraception, Am. J. Obs. Gyn. 123: 299, 1975.
6. Forsberg, J.G.: Late effects in the vaginal and cervical epithelia after injections of diethylstilbestrol into neonatal mice, Am. J. Obs. Gyn. 121: 101, 1975.