

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

Melda Yardımoğlu*, Deniz Mısırlıoğlu**

ÖZET. Bu çalışmada ethinyl estradiol (EE) ve desogestrel içeren kombine bir oral kontraseptif (COC)'in sıçan tiroid bezi üzerindeki etkileri ışık mikroskopik düzeyde incelendi. Farklı doz ve sürelerle EE + desogestrel verilen sıçanların tiroid bezleri, follikül çap ölçümü ve histopatolojik bulgular açısından değerlendirildi. Sonuçta yüksek doz deney grubunda follikül çaplarının, kontrol grubuna oranla belirgin bir artış gösterdiği saptandı. Ayrıca deney gruplarında kolloid maddenin boyanma karakterlerinde de farklılık gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler .Oral kontraseptifler .ethinyl estradiol .desogestrel .histolojik çalışmalar.

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

SUMMARY. Effects of a combined oral contraceptive (COC) containing ethinyl estradiol (EE) + desogestrel on thyroid gland of the rat was examined under the light microscope. EE + desogestrel was given in different doses and times. Findings regarding the diameters of follicles and histopathological features were compared to the control groups. A remarkable increase was found at the diameters of follicle in the high dose treatment groups in comparison to the control groups. Furthermore, differences in staining characteristics were observed in the colloid substance in the treatment groups.

Key Words .Oral contraceptives .ethinyl estradiol .desogestrel .histological studies.

Oral kontraseptif (OC)'ler bazı östrojen ve progestin hormonları içerirler¹. Kombine OC (COC)'lerin ve sadece progestogen kontraseptiflerin uzun süre kullanılmasının, endokrin fonksiyon üzerinde değişik yan etkilere sebep olduğu bildirilmiştir². EE + desogestrel uygulanan kadınlarda tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) düzeylerinde anlamlı artışlar bulunduğu bildirilmiştir³. COC'lerin içerdiği östrojene bağlı olarak TBG ve protein bağlayıcı iyot (TBI) düzeylerinde artış olduğu, fakat bu etkilerin klinik bir önemi bulunmadığı belirtilmiştir^{4,5}. Biz bu çalışmamızda günümüzde kullanılan düşük dozlu COC'lerden Desolett'in vücut metabolizmasıyla yakından ilgili olduğu bilinen tiroid bezi üzerindeki etkilerini ışık mikroskopik düzeyde inceleyerek bu konudaki bilgilere katkıda bulunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Araştırmada 80 adet erişkin dişi beyaz sıçan kullanıldı. 56 sıçana EE + desogestrel içeren COC preparat Desolett (Organon) iki farklı dozda verildi. İlacı belirlenen dozda ve uygun periyotlarla verebilmek için mide sondası kullanıldı. Farklı dozda COC alan deney grupları:

- 1- Yüksek doz deney grubu sıçanlara her gün 0.12 mg/kg EE + 0.6 mg/kg desogestrel 5-10-15-20-25-30 gün süreyle verildi.
- 2- Düşük doz deney grubu sıçanlara her gün 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 grup da deney grubundakiler gibi aynı koşullarda ad libitum beslenerek barındırıldılar, ancak bunlara COC verilmedi.

Deneme sürelerinin sonunda kontrol ve deney grubu sıçanların otopsileri yapıldı. Tiroid bezleri

* Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Histoloji ve Embriyoloji ABD.

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

Geliş Tarihi: 24.02.1995

Kabul Tarihi: 29.11.1995

nötral formalinde fikse edildi ve 5-6 mikronluk parafin kesitleri alındı. Kesitler Hematoksilen-Eosin (HE) ve Masson'un trikrom teknikleri ile boyandı⁶. Preparatlar ışık mikroskobunda değerlendirildi. Kontrol ve deney gruplarına ait tiroid bezi follikül çapları mikrometrik okülerle ölçüldü ve ölçümler "Student's t-test" ile değerlendirildi.

Bulgular

5 ve 45 gün düşük doz ve 5, 15, 20, 30 gün yüksek doz deney gruplarında tiroid bezi folliküllerinin ortalama çaplarının, kontrol grubundakilerden anlamlı şekilde büyük olduğu saptandı (Tablo: 1).

Tablo: 1- Farklı gruplarda sıçan tiroit bezi folliküllerinin çapları arasındaki farklılıkların "Student's t-test" ile değerlendirilmesi ($\bar{X} \pm SH$ = Ortalama tiroid follikül çapı \pm standart hata)

Kontrol Grubu	$\bar{X} \pm SH (\mu m)$	
	69 \pm 1.25	
Yüksek Doz Deney Grubu:		
Deneme Süresi (Günler)	$\bar{X} \pm SH (\mu m)$	t
5	82.50 \pm 1.79	2.15 *
10	82.86 \pm 1.13	1.44
15	87.19 \pm 0.77	2.60 *
20	87.50 \pm 7.25	4.44 *
30	112.50 \pm 8.64	9.90 *
Hafif Doz Deney Grubu:		
Deneme Süresi (Günler)	$\bar{X} \pm SH (\mu m)$	t
5	82.00 \pm 2.34	5.38 *
10	66.00 \pm 2.12	1.31
15	66.75 \pm 1.51	1.17
20	67.75 \pm 0.72	0.93
25	64.69 \pm 3.79	1.43
35	68.54 \pm 0.72	0.22
40	69.63 \pm 1.65	0.32
45	86.88 \pm 0.48	7.09 *
70	70.00 \pm 0.18	0.18

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

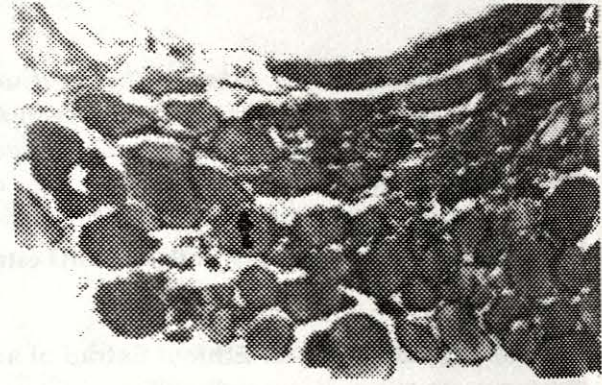
Deney gruplarında kolloid maddenin boyanma karakterlerinde de farklılıklar gözlemlendi. Kontrol grubunda periferde yer alan büyük folliküllerde kolloid, HE ile pembe renkte (eosinofilik) ve Masson'un trikrom tekniği ile koyu pembe ya da mor renkte boyanırken, merkezde bulunan küçük folliküllerdeki kolloidin, HE ile çok soluk pembe (zayıf eosinofilik) ve Masson'un trikrom tekniği ile yeşil renkte boyandığı görüldü (Resim: 1).

Düşük dozda OC verilen sıçanlarda ise çoğunlukla tüm folliküllerde kolloidin, HE ile pembe (eosinofilik) ve Masson'un trikrom tekniği ile koyu pembe renkte (fuksinofilik) boyandığı saptandı (Resim: 2).



Resim: 1

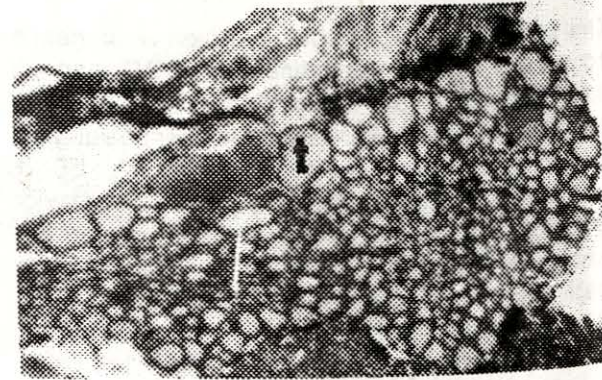
Kontrol grubunda tiroid follikülleri (t).
Masson trikrom tekniği .X240



Resim: 2

Düşük doz deney grubunda tiroid follikülleri (t).
Masson'un trikrom tekniği.X240

Yüksek doz deney grubunda ise folliküllerin büyük çoğunluğunda kolloidin, HE ile çok soluk pembe ve Masson'un trikrom tekniği ile yeşil renkte boyandığı dikkati çekti (Resim: 3).



Resim: 3

Yüksek doz deney grubunda tiroid follikülleri (t).
Masson'un trikrom tekniği .X240

Tartışma

Norethisterone verilen sıçanların tiroid bezlerinde ağırlık artışı, follikül epitelinde hipertrofi ve özellikle

periferdeki folliküllerde çok miktarda kolloid madde birikimi gözleendiği bildirilmiştir⁷. Buna karşılık COC'lerin tiroid bezlerinde sadece ağırlık artışına neden olduğu bildirilmiştir⁸. Tiroid bezinde bildirilen ağırlık artışı, kolloid maddenin artışıyla ilgili olmalıdır. Biz de COC uyguladığımız sıçanlarda follikül epitelinde hipertrofiye rastlamadık, ancak kolloid artışı olduğunu belirledik. Bu durum progesteronların tiroid follikül epitelini üzerindeki hipertrofi yaratıcı etkilerinin östrojenlerle kombine edildiklerinde azalabileceğini düşündürmüştür. Kolloidin aktif folliküllerde bazofil, inaktif folliküllerde ise zayıf bazofil ya da asidofil boyandığı bildirilmiştir⁹. Kolloidin boyanma kriterleri esas alındığında; çalışmamızın sonucunda kontrol grubu sıçanların tiroidleri ortalama % 50 aktif, % 50 inaktif folliküle sahip bulunurken, düşük doz deney grubunda hemen hemen % 100'e yakın kısmının inaktif folliküllerden oluştuğunu, yüksek doz deney grubunda ise yaklaşık olarak % 100'ünün aktif follikülleri içerdiğini söyleyebiliriz. Bununla beraber sadece kolloid'in boyanma karakterine bakılarak, bezin aktivitesi hakkında karar vermenin doğru olmayacağını da hemen eklemek gerekir.

Sonuç olarak EE + desogestrel'in tiroid bezi folliküllerindeki kolloid'in miktarında ve boyanma karakterlerinde de bazı değişmelere neden olduğu, bu değişmelerin büyük olasılıkla fonksiyonel değişmelerin belirtileri olduğu söylenebilir. Ancak bu değişikliklerin klinik önemi hakkında bir açıklama yapmak zordur. Tüm sorulara yanıt bulunabilmesi için daha fazla çalışmaların yapılması gerektiği inancındayız.

Dr. Melda YARDIMOĞLU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji ABD
Tel: 442 82 06-08 / 21137-21136
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Ruggiero RJ: Contraception. Applied therapeutics the clinical use of drugs. Young LY, Koda-Kimble MA, Fourth ed, 1988, p. 1463-88.
2. Brain L, Parkers AS, Bishop FMP: Some medical aspects of oral contraceptives. Lancet, 2: 1329-32, 1964.
3. Cullberg G, Mattson LA: Pharmacodynamic studies on desogestrel administered alone in combination with ethinyl estradiol. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl, 67: 167-69, 1988.
4. Rosenfield A, Fathalla MF: Oral hormonal contraception. Family Planning. The F-I-G-O. Manuel of human reproduction. The Parthenon Publishing Group. Vol. 2, 1990, p. 33-64.
5. Kayaalp O: Tiroid hormonları, antitiroid ilaçlar ve tirotropin. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. II. Baskı, Cilt: 3, Ankara, 1983, s. 2040-69.
6. Drury RAB, Wallington EA: Carleton's Histological Technique. Fourth ed. Oxford University Press, 1967.
7. Maiti BR: Effect of prolonged treatment of norethisterone (a progestogen-only contraceptive) on the thyro-follicular activity of rat. Acta Anat. 107: 307-10, 1988.
8. Wheeler HO, Meltzer JJ, Brandley SE: Biliary transport and hepatic storage of sulphobromophthalein sodium in the unanesthetized dog, in normal man, and in patients with hepatic diseases. J Clin Invest, 39: 1131-1144, 1960.
9. Geneser F: Thyroid gland. Textbook of Histology. Chapter: 21, Cilt: 2, Munksgaard Aarhus, 1986, p. 568-74.