

## Enjekte Edilebilen Hormonal Gebelik Önleyicilerin Dişi Sıçanların Genital Sistemleri Üzerine Etkileri

Şahsine TOLUNAY\*

### ÖZET

*Bu deneysel çalışma, dişi sıçanlara yüksek dozda gebelik önleyici madde uygulandığında genital sistemlerinde oluşabilecek histopatolojik değişiklikleri gözlemek amacıyla yapılmıştır. Deney sırasında toplam 42 sıçan kullanılmış olup, deney grubundaki 30 sıçana yüksek doz östradiol valerat ile 17 hidroksi progesteron kapronat dört hafta ara ile altı kez enjekte edilmiştir. Kontrol grubundaki 12 sıçana hiçbir madde enjeksiyonu yapılmamıştır. Son enjeksiyondan dört hafta sonra tüm sıçanlara otopsi yapılarak genital sistemleri incelendiğinde, deney grubu sıçanlarda kontrol grubundaki sıçanlardan daha yüksek oranda olmak üzere overlerde basit seröz kist, germinatif epitel proliferasyonu, korpus luteum sayısında azalma, endometriumda skuamöz metaplazi, polip, endometrial guddelerde kistik genişleme, servikte skuamöz metaplazi saptanmıştır. Elde edilen bu bulgular daha önce yapılan deneysel çalışmaların sonuçları ile uygunluk göstermekte olup, östrojen ve progesteronun yüksek dozda kullanılması ile sıçanların genital sistemlerinde bazı değişiklikler oluştuğunu ortaya çıkarmaktadır. Meydana gelen lezyonların tümü benign olup, malignite oluşmamasının nedeni östrojen ve progesteronun birlikte kullanılmasını koruyucu bir etkiye sahip olması olabilir.*

\* Yard. Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı

## SUMMARY

### Effects of The Enjectabl Hormonal Contraceptive Substances on the Genital Tract of Female Rats

*The aim of this experimental study was to observe the effects on genital tracts of high dose hormonal contraceptive substance enjected to rats. In the experiment, total 42 rats were used. The experimental group was composed of 30 rast. High dose estradiol valarate and 17 OH progesterone capronat was enjected to these rast 6 times per 4 weeks. 12 rats were used as control group and no substance was enjected to them. 4 weeks after the last enjection, otopsi was made to all rats and their genital tracts were examined. In the overs of experimental rats there were more simple serous cysts, germinatif epithelial proliferation and decreasing in the number of corpus luteums, in the endometrium, squamöz metaplasia, cystic dilatation of endometrial glands, and in the cervix, squamöz metaplasia were observed in a higher incidence compared to countrol group rats. These findings were in accordance with the results of the previous experimental works. Enjecting high dose oestrogen and progesteron to female rast caused some changes in the genital tracts of them. All the lesions coming out were benign. As a results, it can be said that, because oestrogen and progesteron are used together, this combination causing a protective effect, malignite dosen't progress.*

## GİRİŞ

Aile planlaması dünyada ve ülkemizde gün geçtikçe önem kazanan bir konu olup, hormonal gebelik önleyicileri kullananların sayısı her geçen gün artmaktadır<sup>1,2</sup>. Hormonal gebelik önleyiciler kadınlar tarafından uzun süre kullanıldığından, kâr-zarar oranlarının bilinmesi ve yan etkilerinin belirtilmesi önem taşımaktadır.

Bugüne kadar hormonal gebelik önleyicilerin bileşimindeki östrojen ve progesteronların zararlı etkilerini araştıran çok sayıda deneysel çalışma yapılmış bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmı deney hayvanlarında bir kısmı ise kadınlarda yapılmıştır. Östrojen ve progesteronlar tek başlarına ya da birlikte çeşitli dozlarda ve sürelerde uygulanmıştır.

Deney hayvanlarının üzerinde yapılan çalışmalar, östrojen ve progesteronların tümöral etkili olduğunu göstermiştir. Kadınlar üzerinde yapılan çalışmaların bir kısmı, östrojen ve progesteronun tek başına ve birlikte kullanılmalarının genital organlarda neoplastik değişiklikler oluşturduğunu, bir kısmı ise, özellikle östrojen ve progesteronun birlikte kullanılmasıyla yapılan çalışmalar, tümör insidensini yükseltmediklerini göstermiştir. Bu araştırma da, dünyada en yaygın yöntem olan hormonal gebelik önleyicilerin içerdikleri östrojen ve progesteronun birlikte verilmesinin, deney hayvanları üzerinde oluşturabileceği zararlı etkileri histopatolojik olarak gözlemek amacıyla yapılmıştır.

Hormonal gebelik önleyiciler en çok ağız yoluyla alınan haplar şeklinde kullanılır. Bunların günlük kombine, günlük ardışık ve uzun etkili türleri vardır.

Ağızla alınan gebelik önleyicilerin günlük olarak alımı ve uygulanmasındaki aksamlar nedeniyle araştırmacılar uzun etkili enjekte edilebilen gebelik önleyiciler üzerinde çalışmışlar ve iki tipini kliniklerde uygulamışlardır. Bunların biri bir ay boyunca gebeliği önlemeyi amaçlar ve uzun etkili östrojen ile progesteron içerir. Diğeri ise yalnızca progesteron içerir ve üç ila altı ay süre ile gebeliği önler. Enjekte edilebilir hormonal gebelik önleyicilerin klinik etkinlikleri konusundaki ilk yayın 1963 yılında Siegel<sup>3</sup> tarafından yapılmıştır. Siegel 2 yıl süreyle 25 doğurgan kadına 500 mg/gün 17/hidroksi progesteron kapronatı, ya tek başına ya da 10 mgr. östradiol valarate ile birlikte ayda bir kez enjekte ederek gebeliği önlemiştir.

Ekzojen progesteronlar hipotalamus üzerine feed back etkisi ile "hipotalamic releasing faktör"ün salgılanmasını inhibe eder, ovumun geçişine uygun olmayan bir endometrium oluştururlar. Endometrium guddeleri atrofiktir, desidualizasyon ise kötüdür. Servikal mukus koyulaşır ve spermin geçişine engel olur. Kombine hormonal gebelik önleyicilerdeki östrojenin başlıca iki etkisi vardır. Birincisi progesteronun hipotalamus üzerindeki (-) feed back etkisini artırması, ikincisi ise düzensiz ve istenmeyen kanamalar için endometriumun hücrel dengesinin oluşturulmasıdır<sup>4</sup>.

Uzun süre etkili hormonal gebelik önleyiciler, kullanan bireyin adet düzenini ağır şekilde bozdukları için yaygın bir şekilde kullanılmamaktadır. Etkileri başlangıçta hipotalamus üzerine, ovulasyon tekrar başladığında ise serviks ve vagina üzerindedir<sup>5</sup>.

Bu çalışmada kullandığımız uzun süre etkili olan, hidroksi progesteron kapronat ve östradiol valarate gebeliği önleme amacının dışında günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hidroksi progesteron kapronat düşük tehdidinde, menstrüasyonu geciktirmek için, korpus luteum eksikliğine bağlı sterilite, primer amenore, uzun süreli seonder amenore, hipoplazia uteri ve disfonksiyonel kanamaların tedavisinde, östradiol valarate ise amenore, hipoplazia uteri, genç kadınlarda gonadların çıkarılmasından sonra görülen eksiklik belirtileri ve klimakteriumda eksiklik belirtilerinin tedavisinde<sup>6</sup> kullanılmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1- Bu çalışma U.Ü. Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinde inbred yöntemi ile yetiştirilmiş teorik homojenitesi 99.99999 olan Ratus Rorvegicus Albino F17 dişi sıçanlardan 30 adet deney 12 adet kontrol toplam 42 adet sıçan kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

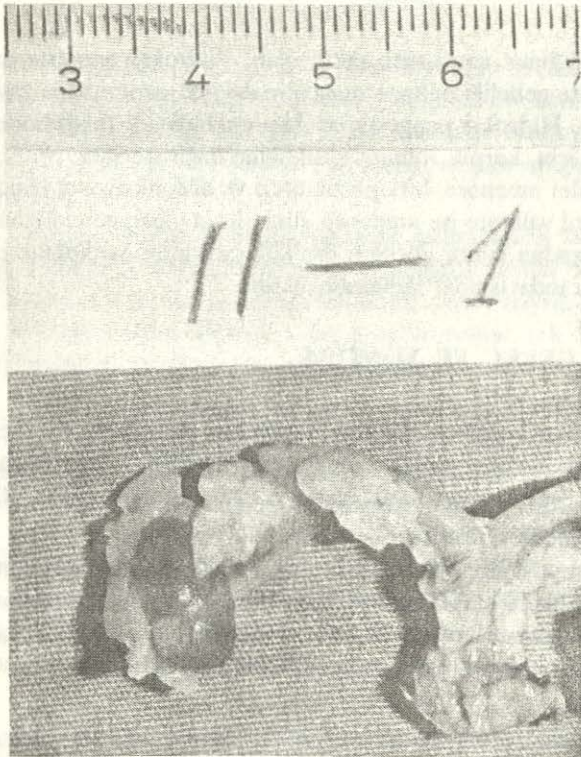
2- Çalışmada her ikisi de Birleşik Alman İlaç Fabrikası Türk Anonim Şirketi tarafından üretilen, Schering AG patentli, proluton depot ve progynon depot kullanılmıştır. Proluton depot 2 ml. yağlı solüsyonda 500 mgr. 17xHidroksi Progesteron kapronat, Progynon depot 1 ml. yağlı solüsyon içinde 10 mgr. Östradiol Valerate içermektedir.

3- Yağlı solüsyon içindeki etkili maddeleri enjekte etmek için iki adet 1 ml. lik enjektör ve 2 adet 1 numara enjektör iğnesi kullanılmıştır.

Deneye başlamadan önce deney ve kontrol grubundaki sıçanlardan vaginal smear alınarak incelenmiş ve normal bir östrus siklusu gösterdikleri saptanmıştır. Deney sırasında tüm sıçanlar "yem sanayi fabrikası'nın ürettiği yemlerle beslenmiş ve şehir şebeke suyu verilmiştir. Deney grubu sıçanlara 4 hafta ara ile 6 kez. sağ gluteusa 0.1 ml. proluton depot, sol gluteusa 0.05 ml. Progynon depot intramuskuler olarak enjekte edilmiştir. Böylece deney grubundaki sıçanlar için günlük doz yaklaşık 890 ugr/gün hidroksi progesteron kapronat ve 18 ugr/gün östradiol valerate olmuştur. Son enjeksiyondan dört hafta sonra deney ve kontrol gruplarındaki tüm sıçanlar deserebre edilerek otopsileri yapılmıştır. Genital organlar (overler, tuba uterinalar, uterus, serviks, vagina) makroskopik olarak ve herbirinin tümünden hazırlanan kesitler Hematoksilen Eozin ile boyanarak ışık mikroskobu ile incelenmiştir.

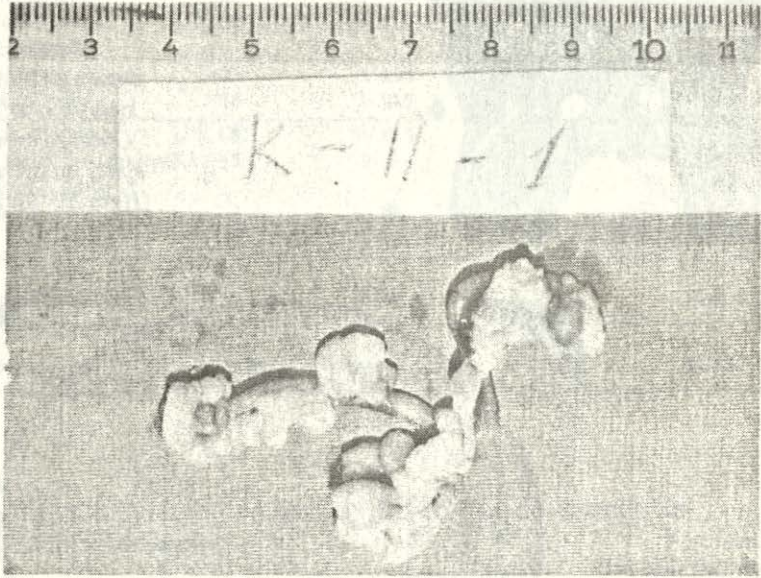
### BULGULAR

Deney ve kontrol grubundaki sıçanların genital sistemlerinin makroskopik incelenmesinde, deney grubundaki 30 sıçandan 28 tanesinde, kontrol grubundaki 12 sıçandan 11'inde ince ve saydam duvarlı lümenleri berrak sıvı ile dolu bulunan kistik oluşumlar gözlemlendi (Resim: 1). Deney grubundakilerin 21 tanesi, kon-



Resim: 1  
Deney grubunda bir sıçanın genital sistemi: Overde büyük çaplı basit seröz kist.

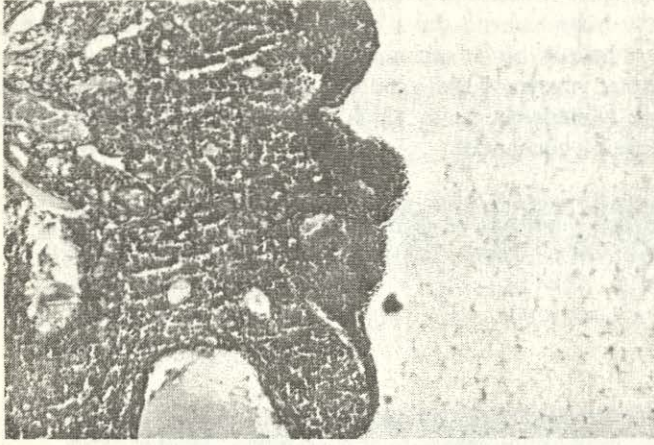
trol grubundakilerin 9 tanesi bilateral idi. Deney grubundaki sıçanlarda bulunan kistler kontrol grubunda bulunanlarda daha büyük çaplı idi. Ayrıca deney grubundaki bir sıçanın uterusunun bir kornusunda kalınlaşma ve kahverengi renk değişimi (Resim: 2), kesit yüzeyinde ise kanama ve polipoid oluşum gözlemlendi. Tuba uterina serviks ve vajinalarda deney ve kontrol gruplarında makroskopik olarak kayda değer bir bulgu görülmedi.



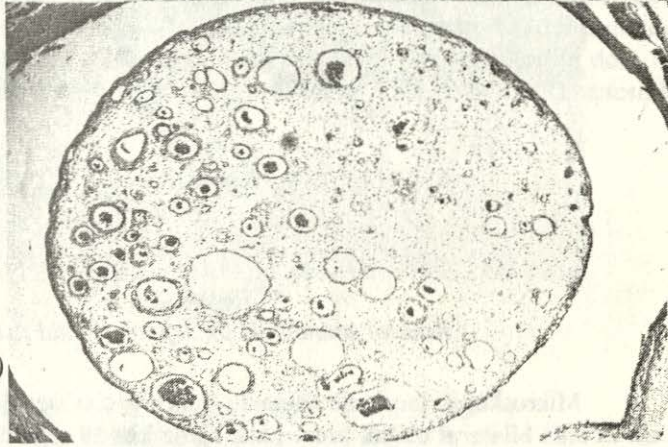
Resim: 2

Kontrol grubundaki bir sıçanın genital sistemi

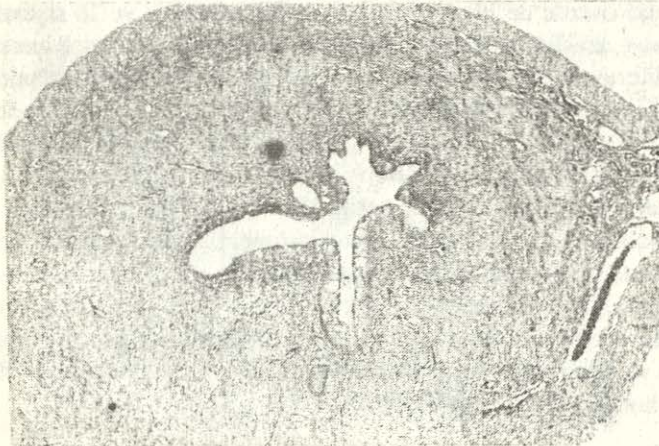
Mikroskopik inceleme sonunda deney grubu sıçanlarda overde, 28 sıçanda 21'inde bilateral olmak üzere basit seröz kist 19 sıçanda, 10 tanesinde bilateral olmak üzere germinatif epitel proliferasyonu (Resim: 3) 25 sıçanda follikül kisti, 14 sıçanda her iki overde de hiç korpus luteum bulunmadığı ve 16 sıçanda corpus luteum sayısının azaldığı saptandı. Uterusta; 15 sıçanda endometriyum yüzey epitelinde proliferasyon, 8 sıçanda endometriyum yüzey epitelinde skuamöz metaplazi, 3 sıçanda endometrial guddelerde kistik genişleme, 1 sıçanda endometrial polip (Resim: 4) servikste 27 sıçanda yüzey epitelinde skuamöz metaplazi, vaginada; 2 sıçanda papilloma izlendi. Kontrol grubu sıçanlarda overlerde; 11 sıçanda, 9'unda bilateral olmak üzere basit seröz kist 10 sıçanda follikül kisti 6 sıçanda 3'ü bilateral olmak üzere germinatif epitel proliferasyonu, 2 sıçanda her iki overde de korpus luteum bulunmadığı uterusu 7 sıçanda endometriyum yüzey epitelinde proliferasyon, 1 sıçanda endometrial guddelerde kistik genişleme, servikste, 5 sıçanda yüzey epitelinde skuamöz metaplazi, vaginada 1 sıçanda papilloma görüldü. Deney ve kontrol grubundaki sıçanların tuba uterinalarında kayda değer bir bulgu saptanmadı (Tablo: I ve Tablo: II).



**Resim: 3**  
Deney grubunda bir  
sıçanın over kesiti:  
Overde germinatif  
epitel proliferasyonu  
(Hem.Eo.10x16/0.40)



**Resim: 4**  
Deney grubunda bir  
sıçanın uterus kesiti  
Endometrial polip  
(Hem.Eo.10x6,3/0,20)



**Resim: 5**  
Deney grubunda bir  
sıçanın serviks kesiti  
Serviks epitelinde  
skuamöz metaplani  
(Hem.Eo.10x6,3/0,20)

**Tablo: I - Deney ve Kontrol Grubunda Saptanan Lezyonların Karşılaştırılması**

	Bulgular	Deney Grubu		Kontrol Grubu	
		Bulgunun Gör. Sı. Sa.	Oranı	Bulgunun Gör. Sı. Sa.	Oran
Over	Basit Seröz Kist	28	% 93.3	11	% 91.6
	Germinatif Epitel Proliferasyonu	19	% 63.3	6	% 50
	Folikül Kisti	25	% 83.3	10	% 83.3
	Korpus Luteum	16	% 53.3	10	% 83.3
Uterus	Skvamöz Metaplazi	8	% 26.6	0	
	Yüzey Epitel Proliferasyonu	15	% 50	6	% 50
	Güddelerde Kistik Genişleme	3	% 10	1	% 8.3
	Polip	1	% 3.3	0	
Vajina Serviks	Skvamöz Metaplazi	27	% 90	5	% 41.6
	Papillom	2	% 6.6	1	% 8.3

**Tablo: II - Korpus Luteumu ve Follikül Kisti Bulunan Sıçanlarda Ortalama Sayıları**

	Deney Grubu	Kontrol Grubu
Korpus Luteum Sayısı	6.1	7.2
Folikül Kisti Sayısı	3.9	3.9

## TARTIŞMA

Kaynaklardan elde ettiğimiz bilgilere göre, östrojen ve progesteronun ayrı ayrı ve birlikte kullanılmasının deney hayvanları ve kadınların değişik organları üzerine olan etkilerini inceleyen araştırmaların sonuçlarını kısaca şöyle özetleyebiliriz.

Östrojen maymunlar, sıçanlar, fareler, tavşanlar ve köpeklere değişik doz ve sürelerde uygulanmış, endometrium ve servikste metaplazi, endometrial hiperplazi ve endometrial polipozis, meme, serviks, endometrium, hipofiz, testis, böbrek ve kemik iliği tümörlerine neden olduğu tesbit edilmiştir<sup>7</sup>. Meme ve genital sistem tümörlerinin özellikle sıçan ve farelerin belli türlerinde daha fazla geliştiği bildirilmiştir<sup>4</sup>.

Östrojenin kadınlar üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda endometriumda adenomatöz hiperplazi ve adenokarsinoma memede karsinoma geliştirdiğini ortaya çıkarmıştır<sup>8</sup>.

Progesteronun tek başına dişi köpekler, sıçanlar, fareler, tavşanlar ve maymunlara verilmesi sonucunda ise meme guddelerinde proliferasyon, benign ve malign meme tümörleri, endometriumun yüzey epitelinde skuamöz metaplazi, endometrial guddelerde kistik genişlemeler, endometrium stromasında fusiform hücreli sarkoma ve endometriosis overde germinatif epitel proliferasyon, luteinazyonda azalma ile granuloza hücreli tümör geliştiği gözlenmiştir<sup>4.9.10.11.12</sup>.

Progesteron'un tek başına kadınlara verilmesiyle yapılan çalışmalar, uzun süre etkili progesteronların verilmesiyle servikal Carsinoma insitu, tromboflebitik ve tromboembolik hastalıklar benign ve malign meme tümörlerinin geliştiği görülmüştür. Bazı çalışmalar ise progesteronun bu etkilerine tamamen zıt gibi görünmektedir. Progesteron bazı araştırmacılar tarafından endometrial hiperplazi, endometrial karsinoma insitu, endometrial karsinoma ile meme ve overlerin malign tümörlerinin tedavisinde kullanılmış ve olguların çoğunda başarılı olunmuştur<sup>9.10</sup>.

Östrojen ve progesteronun farelere birlikte verilmesiyle overlerde korpus luteum sayısında azalma, germinatif membran proliferasyonu ve granuloza hücreli tümör geliştiği, köpeklere yüksek dozda ve üç yıldan fazla süre uygulanmasıyla deri ve memede bening ve malign tümörler ile bağ dokusu tümörlerinin oluştuğu görülmüştür<sup>11</sup>.

Östrojen ve progesteron kombinasyonundan oluşan gebelik önleyicileri kullanan kadınlarda endometriumda glandüler atrofi, guddelerin bir kısmında sekretuar bir kısmında proliferatif değişiklikler, stromada desidüaya benzer şekillenme, servikal epitelde sekretuar ve mitotik aktivite oluşmaktadır<sup>13</sup>. Ayrıca uterusu "fibröz stromal reaksiyon" olarak adlandırılan tümöral lezyonlar<sup>12.14.15</sup>, servikal karsinoma endoservikal hiperplazi, normal kolpositolojik bulgulara değişme ve sürekli olarak progestojen etki izlenmiştir.

Kombine hormonal gebelik önleyici maddeleri kullanan kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, en sık görülen yakınmaların meme hassasiyeti, ödem ve kanama düzensizliği olduğu görülmüş, bu yakınmalar hormonal maddelerin kullanılmasından sonra ilk siklus sırasında belirgin olmuş, daha sonra yakınmaların insidensi azalmıştır<sup>16.17.18.19</sup>. Ayrıca uzun süreli etkili hormonal gebelik önleyici kullanan 225 kadından 24'ünde<sup>20</sup> endometrial hiperplazi gelişmiş ve 2 olguda ilacın bırakılmasından soraki 6 ay içinde endometriumun görünümü normale dönmüştür. Yine bu konuda yapılan çalışmaların birinde kombine hormonal gebelik önleyici maddelerin meme epitel hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ettikleri görülmüş bir diğer çalışmada ise meme kanseri riskini arttırmadıkları saptanmıştır<sup>21.22</sup>.

Bazı araştırmacılar<sup>4</sup> östrojen ve progesteronun birlikte verilmesinin östrojene ve progesteronun ayrı ayrı verilmesiyle gelişen değişiklikleri önlediğini ve yok ettiğini bu nedenle koruyucu etkiye sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir.



Çalışmamızda dişi sıçanlara dört hafta ara ile altı kez 17-OH progesteron kapronat ve Östradiol Valerat enjekte edilmiş ve deney grubundaki sıçanların overlerinde, kontrol grubundan daha yüksek oranda ve daha büyük çaplarda basit seröz kist, germinatif epitel proliferasyonu, luteinizasyonda azalma gözlenmiştir. Endometrial guddelerde kistik genişleme, endometrial polip, endometrium ile servikte yüzey epitelinde, daha yüksek oranda skuamöz metaplazi saptanmıştır. overlerde follikül kistleri, endometriumun yüzey epitelinde proliferasyon ve vaginada papilloma, deney ve kontrol gruplarında eşit oranlarda bulunmuştur. Bu sonuçlar kaynaklardan elde ettiğimiz, daha önce aynı maddelerin ayrı ayrı veya birlikte verilmesiyle deney hayvanlarının genital sistemlerinde oluşan değişikliklere benzemektedir. Östrojen ve progesteronun yüksek dozda kullanılmasının sıçanların genital sistemlerinde bazı etkiler oluşturduğu açıktır. Granuloza hücreli tümör ve yassı epitel hücreli karsinoma ile ilişkili olan germinatif epitel proliferasyonu ve skuamöz metaplazi bulunmasına karşın tümör oluşmasının nedeni, deney süresinin tümör oluşması için gereken süreye göre kısa olması ya da östrojen ile progesteronun birlikte kullanılmasının tümör oluşmasına karşı koruyucu bir etki yapması olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. S.S.Y.B. Türkiye Sağlık İstatistik Yılığ, 1979-1981. S.S.Y.B. Yayınları, Yayın No: 498 : 325 (1983).
2. BRIGGS, M.H.: Combined Oral Contraceptives, Regulation of Human Fertility, WHO Symposium, Moscow 1976, Scriptor Copenhagen, 1977, p. 253-287.
3. SIEGEL, I.: Contraception control by long acting progestogens preliminary report. Obstet. and Gynec., 21 : 666, (1963).
4. SPEROF, L., GLASS, R.H., KASE, N.G.: Steroid Contraception, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, The Williams Wilkins Company Baltimore 1973, p. 152-171.
5. BENAGIONA, G.: Long Acting Systemic Contraceptives, Regulation of Human Fertility, WHO Symposium, Moscow 1976, Scriptor Copenhagen, 1977, p. 323-360.
6. BAKTER, E.: İlaç Rehberi 1979/80, İstanbul 1979.
7. CROSSEN, R.J., SUNTZELLFF, U.: Endometrial polyps and hyperplasia produced in an aged monkey with oestrogen plus progesterone, Arch. Path. 50 : 721-726, (1950).
8. GUSBERG, S.B., KAPLAN, A.L.: Precursors of corpus cancer, Am. J. Obs. Gynec. 86:662 (1963).
9. LIPSCHUTZ, A., IGLESIAS, R., VERA, I.: Granulosa cell tumors induced in mice by progesterone, British Journal of Cancer, XXI, 1 : 144-152 (1966).
10. LIPSCHUTZ, A., IGLESIAS, R., VERA, I.: Pathological changes induced in the uterus of mice with the prolonged administration of progesterone and 19 nor contraceptives British Journal of Cancer, XXI, 1 : 160-165, (1966).

11. BRIGGS, M.: The beagle dog and contraceptive steroids, *Life Science*, 21 : 275-284, (1977).
12. LIPSCHUTZ, A., IGLESIAS, R., VERA, I.: Granulose cell tumors induced in mice by two 19 nor contraceptives, *Brit. Jour of Cancer*, XXI, 1 : 153-159 (1966).
13. PLESNER, A.: Contraception by an injectable long acting oestrogen progesteron agent I, *Acta Endocrinologica*, 61 : 494-508, (1969).
14. TYLER, E.T.: Current status of oral contraception, *J.A.M.A.*, 187 : 562-565 (1964).
15. TYLER, E.T., IREY, N.S., MORRIS, H.J.: Atypical endo cervical hyperplasia in women taking oral contraceptives, *J.A.M.A.*, 202 : 637, (1967).
16. HERTZ, R.: Experimental and clinical aspects of the carcinogenic potential of steroid contraceptives, *International journal of Fertility*, 13, 4 274-286, (1968).
17. REYNIK, J.V., SEDLIS, A., STONE, D.: Cyto hormonal findings in patients using various forms of contraception, *Acta Cytologica*, 13, 6 : 315-322 (1969).
18. PLESNER, R.: Contraception by an injectable long acting oestrogen progesteron agent I, *Acta Endocrinologica*, 61 : 494-508 (1969).
19. PLESNER, R.: Contraception by an injectable long acting oestrogen progesteron agent II, *Acta Endocrinologica* 65 : 683-697 (1970).
20. FAN HUEI MIN.: Studies on Long Acting Oral Contraceptives, *Recent Advances in Fertility Regulation, Symposium Beijing 1980 WHO, Published by Atar S.A., Geneva 1981, p. 378-393.*
21. SHERYL, M., LONGMAN, D.: Oral contraceptives and breast cancer, *In vitro effects of contraceptive steroids on human mammary cell growth. Cancer* 59 : 281-287, (1987).
22. DONALD, R.M., LYNN, R., DAVID, PAUL, P.S., SAMUEL, S.: Breast cancer risk in relation to early oral contraceptive use, *Obstet. Gynecol* 69 : 863-868 (1986).

Yrd. Doç. Dr. Şahsine TOLUNAY  
 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
 Patoloji Anabilim Dalı  
 BURSA