

WİSTAR TİPİ ERİŞKİN SIÇANLARDA ESTROJENİN KARACİĞER ÜZERİNE ETKİLERİNİN ULTRASTRÜKTÜREL YÖNDEN İNCELENMESİ

M. UYGUN¹, T. ERBENGİ¹, G. YILMAZER¹, R. MESUT¹

ÖZET

Araştırmamızın amacı, estrogen verilmiş Wistar tipi beyaz dişi sıçanların karaciğerlerinde ortaya çıkan değişikliklerin ultrastrüktürel yönden incelenmesidir.

Deneylemizde aynı soydan, aynı biyolojik ve fizyolojik ortam koşullarında muhafaza edilmiş 18 dişi beyaz sıçan kullandık.

Deney grubu hayvanların herbirine haftada iki kez 0,02 mg estradiolü intraperitoneal olarak üç ay süre ile uyguladık. Bu dönem sonunda karaciğerlerinden aldığımız materyali elektron mikroskopik incelemelerimiz için hazırladık.

Gözlemlerimizde safra kanalcıklarında genişleme, hepatositlerde nükleus ve nükleoluslarda hafif büyüme, glikojen taneciklerinde azalma, özellikle safra kapillerleri yakınında heterojen yapı içelikli veya lipofuksin içerikli lizozomlara rastladık. Yer yer ise genişlemiş Kupffer hücreleri görülmüyordu.

Bu da bize Kupffer hücrelerinde temizleme kapasitesinin arttığını, hepatosit nükleuslarındaki farklılığın ise ilaç uygulamasının devanında giderek artabileceğini, hücrelerde tümör oluşumuna bağlı bir değişikliğin ortaya çıkabileceğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Beyaz dişi sıçan. Östrojen. Karaciğer, İnceyapı.

RESUME

"ETUDE DES EFFETS DE L'OESTROGENE SUR L'ULTRASTRUCTURE DU FOIE CHEZ LES SOURIS FEMELLES DE TYPE WİSTAR"

Le but de notre travail est d'observer les changements ultrastructuraux du foie chez les souris femelles de type Wistar traitées par l'oestrogène.

Pour nos expériences, nous avons utilisé 18 souris blanches, femelles de type Wistar toutes de même race, gardées dans les mêmes conditions physiologiques et biologiques.

1 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.
(Yrd. Doç. Dr.) EDİRNE

2 İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.
(Prof. Dr.) İSTANBUL

3 Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı. (Arş. Gör.) EDİRNE

4 Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Bilim Dalı Öğretim Üyesi. (Prof. Dr.)
EDİRNE.

A chacune de nos souris, nous avons intrapéritonéalement donné 0,02 mg d'oestrodol deux fois par semaine pendant trois mois. A la fin de ces mois nous avons pris des pièces du foie et les avons préparées afin de les observer en microscopie électronique.

Nous avons vu des dilatations des canalicules biliaires près des quelles plusieurs lisosomes à contenu d'une matière hétérogène ou de lipofuscine se montraient. L'on rencontrait les particules de glycogène de moins en moins. On voyait un grandissement léger du noyau et son nucléole de l'hépatocyte et un élargissement très faible de cellules de Kupffer.

Ceci nous montre l'augmentation du fonctionnement des cellules de Kupffer et le grandissement du noyau d'une hépatocyte peut être expliqué que si l'on continue à donner de l'oestrogène aux animaux, ceci peut aider la cellule à former une tumeur hépatique.

Mots-Clés: Souris blanche femelle. Oestrogène. Foie. Ultrastructure

GİRİŞ VE AMAÇ

1964 yılına kadar pek çok alanda kullanılan projestojen-estrogen kombinasyonlarının, post-menapoz dönemindeki kadınlarda serum transaminaz aktivitesi ve bromsulfalein tutulma miktarını arttırdığının ileri sürülmesiyle, kullanım sahaları kısıtlandı. Özellikle oral kontraseptif olarak alınan bu ilaçların, bazı araştırmacılarca sarılık yaptığı, bazılarında göre ise herhangi bir değişiklik oluşturmadığı ileri sürüldü (8, 3).

Estrojenik ilaçlar çeşitli amaçlarla kullanılır. Bunların kullanımını gerektiren önemli indikasyonlar şunlardır:

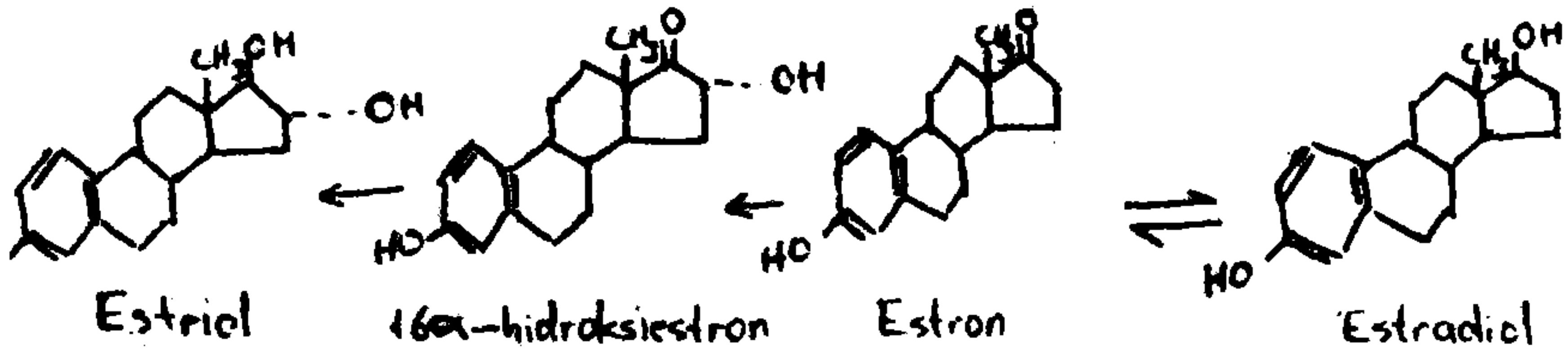
- a) Endojen estrogenin etkileri gibi etki etmek veya onları kuvvetlendirmek.
- b) Ovarium gelişme bozukluğunda görüldüğü gibi eksik hormonu yerine koymak.
- c) Dişi seks hormonları düzeyindeki bir dengesizliği düzeltmek.
- d) Anormal bir süreci baskı altına alarak düzeltmek.
- e) Gebeliği önlemek.

Genel kural olarak, uzun süre estrogen kullanımını gerektiren durumlarda; estrogenler projestin ile kombine edilerek periyodik olarak kullanılırlar. Uzun süreli tedavideki kombine uygulamanın nedeni estrogenlerin endometriyum kanseri yapmasını önlemektir.

Bu araştırmamızda, "estrogen metabolizmasının büyük bir bölümünün karaciğerde olduğu" düşüncesinden hareket ederek, bu organda ne gibi değişiklikler yaptığını ultrastrüktürel yönden incelemek istedik. Konuya açıklık kazandırmak amacıyla da kısaca estrogenlerin dağılım ve metabolizmasından bahsetmeyi uygun bulduk.

Estrojen hormonlar, plazmada seks hormonu bağlayan bir β -globuline büyük ölçüde bağlanırlar. Estradiolün aşağı yukarı % 80'i bu β -globuline, çok az bir miktarı ise albümine bağlı olup, % 2'si serbest haldedir. Karaciğerde yapılan bu globülin sentezini estrojenler artırır; artma, sentez yapan enzimlerin indüksiyonu sonucunda meydana gelir. Hormonal etkinlik gösteren kısım sadece serbest estrojen fraksiyonudur (1, 2).

Estradiol ve estron, hepatositlerde iki yönlü bir reaksiyon (interkonversiyon) ile birbirlerine dönüştürülürler. Estradiolün estrona dönüşümünü 17 β -hidroksi dehidrojenaz sağlar. Estron ve estradiolün karaciğer ve diğer bazı dokularda oluşan ilk ve en önemli metaboliti estrioldür; buna dönüşüm 16 α -hidroksi estron üzerinden olur (1, 2). Estradiol ve estronun estriole dönüşümü, estriolün parsiyel agonist etkisinden dolayı, estrojenik etkinliği önemli ölçüde azaltır. Güçlü estrojenik etkiye sahip estradiol ile verildiğinde, estrojenlere duyarlı bazı yapıların estrojen reseptörleri, estriol tarafından bloke edildiğinden estradiolün etkinliği azalır.



Vücutta estron'un estradiol ve estriol'a dönüşümü.

Estradiol, estron ve bunlardan oluşan estriol, karaciğerde sülfürik asit ve glüküronik asit ile konjuge edilerek inaktif hale getirilir. Bu konjüгатların büyük bir kısmı safra içinde itrah edilir. Fakat safra içinde barsaklara gelen konjüгатlar enterohepatik siklusa girerler. Konjüгатların bir kısmı ise böbreklerden idrar içinde atılır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deneylerimizde herbiri yaklaşık 170-220 gr. ağırlığında, aynı soydan 4 aylık Wistar tipi 18 adet beyaz sıçan kullandık.

3 tanesini kontrol için ayırdığımız hayvanların, geri kalan 15'ine haftada ikişer defa, üç ay süre ile periyodik olarak intraperitoneal yoldan 0,02 mg estradiol verdik.

Aynı fizyolojik ve biyolojik koşullarda muhafaza ettiğimiz hayvanların üç ay sonra karaciğer loplarnın aynı bölgelerinden biyopsi materyeli aldık. 1 mm³'lük doku parçalarını pH'sı 7,4 olan taze fosfat tamponu ile yıkayıp, tamponun % 3'lük glutaraldehit (BDH Ltd., England) çözeltisi ile prefiksasyon ve % 1'lik OsO₄ çözeltisi ile postfiksasyon uyguladık (7). Rutin metod ile vestopal-W dolu jelatin kapsüllere koyduğumuz parçaların içersindeki rezinin polimerizasyonunu sağladık.

500 A° kalınlıktaki kesitlerimize uranil asetat ve Reynold'un kurşun sitrat boyalarını uygulayarak kontrastı arttırdık.

İncelemelerimizi İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı'nın JEOL elektron mikroskobunda yaptık.

BULGULAR

Kontrol grubu hayvanların karaciğer kesitleri ile deney grubu hayvanlarının karaciğer kesitleri elektron mikroskobunda incelendiğinde; gerek hepatositlerde, gerekse Kupffer hücrelerinde bazı değişiklikler gözleniyordu.

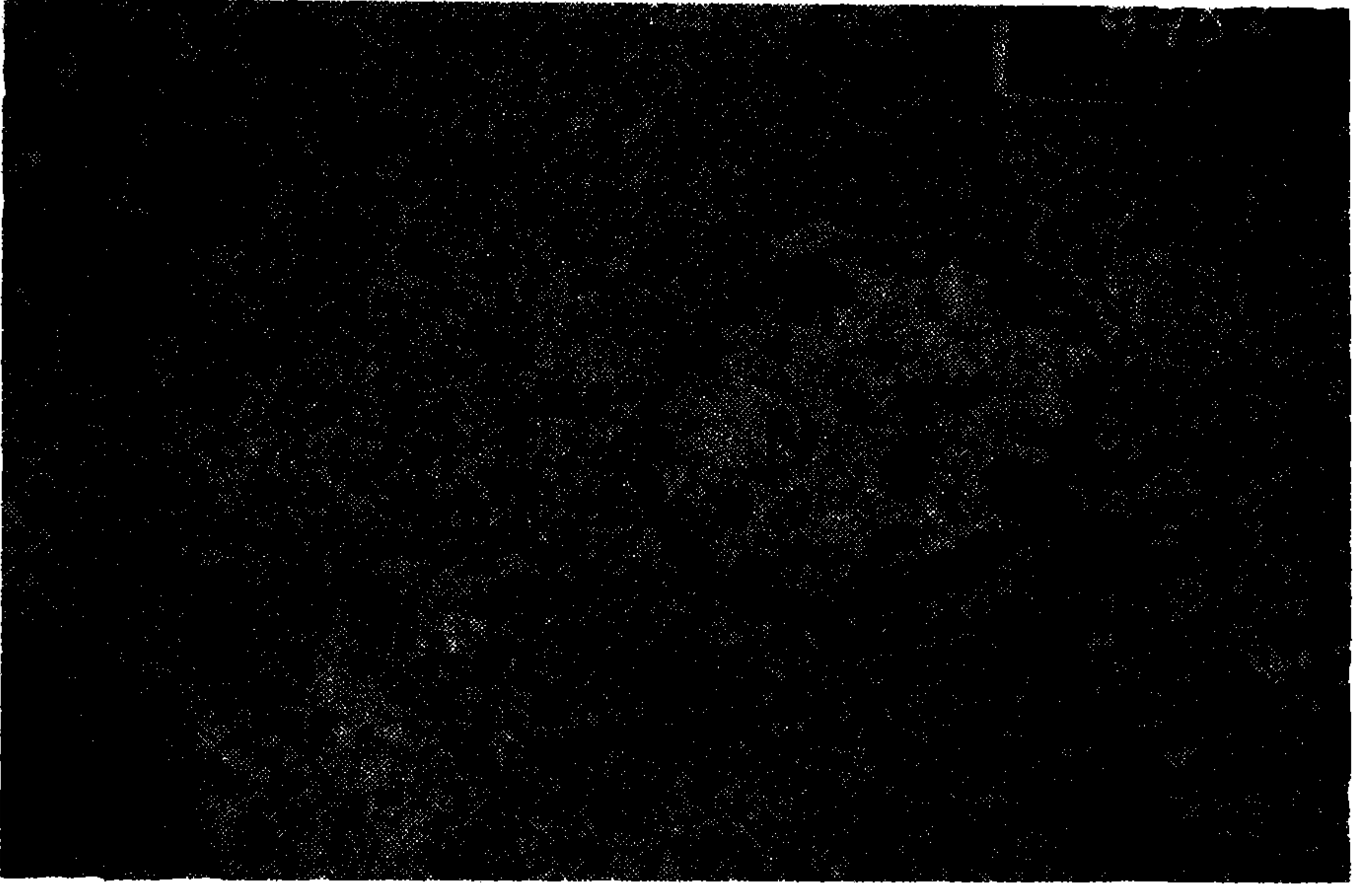
Kontrol grubu hepatositlerinde kromatin materyeli nükleus çeperinin iç yüzüne dayalı, tüm nükleusa eşit şekilde yayılmış olup, normal görünümüne sahip idi. Granüllü endoplazmik retikulum hücre içersinde yer yer gruplanmış, sitoplazma oldukça fazla sayıda glikojen partikülleri içeriyordu. Mitokondriler yuvarlak veya hafifçe ovalleşmiş muntazam şekle sahip idi (Resim: 1).

Deneyli hayvanların hepatositlerinde glikojen taneciklerinde azalma (Resim: 2, 3, 4, 5), safra kapillerlerinde genişleme, sitoplazmanın özellikle safra kapillerleri yakınında elektron yoğun cisimciklerde, lipofuksin damlacıklarında artış görüldü (Resim: 2, 4). Granüllü endoplazmik retikuluma perinükleolar bölgede ve nükleusu sarar tarzda birbirine paralel sisternalar şeklinde rastlandı (Resim: 3, 5). Bazı hücrelerde belli oranda deforme olmuş mitokondrilere rastlanıyordu (Resim: 2, 5). Bir kısım hücrelerde ise nükleus ve nükleolusların hafifçe büyümüş olduğu gözleniyordu.

Bu hayvanların Kupffer hücrelerinde de yer yer sitoplazmik genişlemelere, içlerinde bazı inkluzyonlara rastlandı.

İRDELEME VE SONUÇ

Bulgularımızda, karaciğerde gördüğümüz değişiklikleri iki grupta topladık. Bunlar:



Resim 1. Normal bir hepatositte granüllü endoplasmik retikulum ve glikojen partiküllerinin dağılımı. (GER) Granüllü endoplasmik retikulum, (Gli) Glikojen partikülleri.

Uranil asetat-Kurşun sitrat (X 10000)

1- Hepatositlerde gözlenen değişiklikler:

Bu değişikliklerin bir kısmı hemen hemen tüm deney hayvanlarının hepatositlerinde, bir kısmı ise sadece bazı hepatositlerde görülüyordu.

2- Kupffer hücrelerinde gözlenen değişiklikler:

Bilindiği gibi estrojenler karaciğerde bazı organik iyonların (bromosulfoftalein gibi) safraya itrahını yavaşlatırlar (1, 2, 10). Bu yüzden karaciğer fonksiyon yetmezliği ortaya çıkarabilirler.

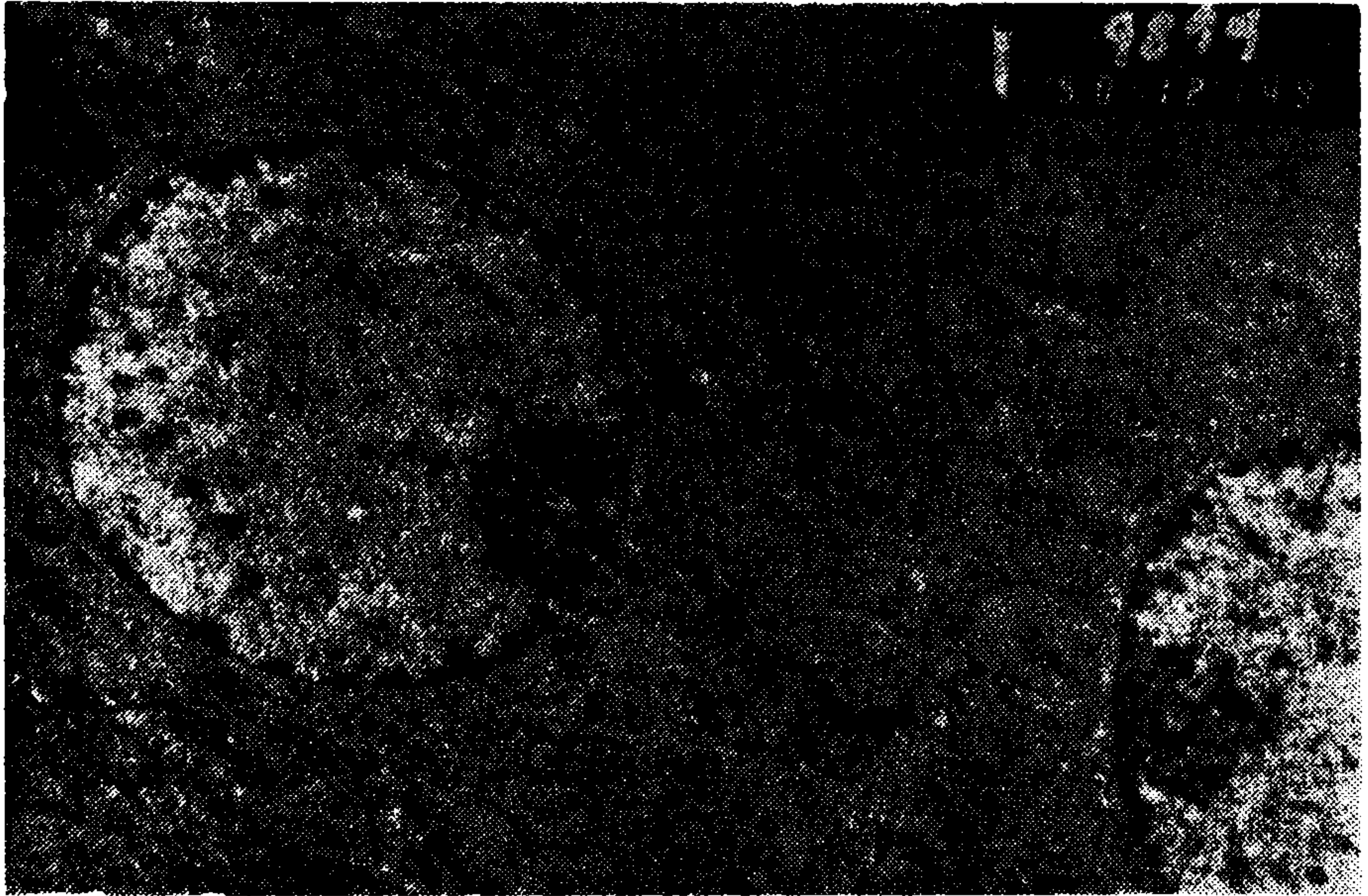
Yine lipoproteinlerin düzeyini yükseltmeleri sonucunda dokulardan karaciğere kolesterol taşınmasının artması ile safra içindeki kolesterol itrahını hızlandırır ve kolesistopatiye zemin oluştururlar (1, 2).

Bazı araştırmacılar, östrojen alan kadınlarda safra taşı riskinin iki kat arttığını ve bu kişilerde karaciğer lobuluslarında safra stazı görüldüğünü ileri sürerler (4, 5, 6).

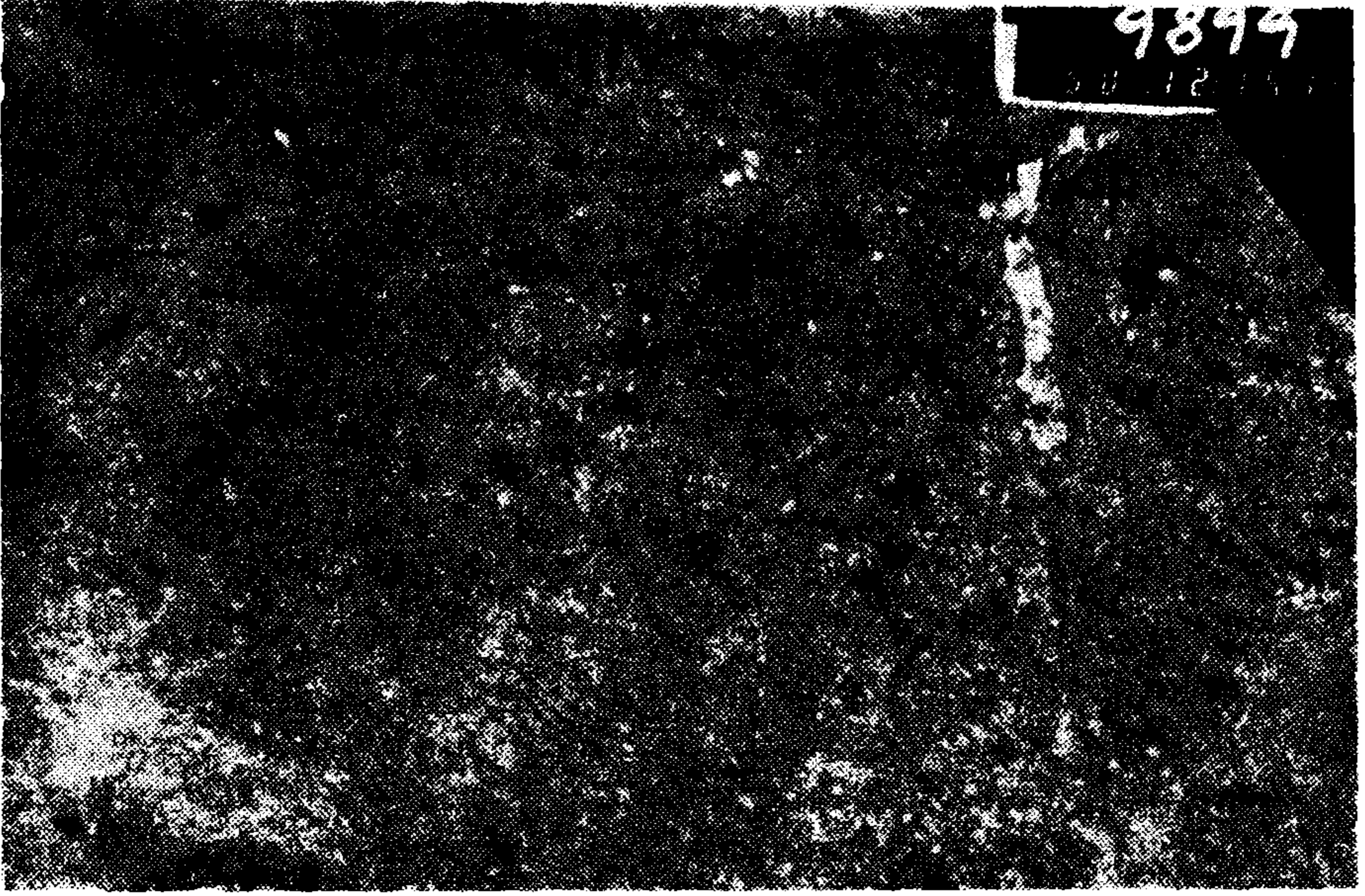
*Kolestaz olayında, estrojenin, salgılama mekanizmasında geri dönüşümlü (reversibl) bir incinme oluşturarak bilirubin glükuronidin kanalcığa normal geçişini engellediğini düşünenler olduğu gibi (6), steroidlerin sıçanlar-



Resim 2. Deney grubu hayvanlarından nükleus ve nükleolusu büyümüş bir hepatosit. (N) nükleus, (Nük) nükleolus. (Sin) Sinusoid, (L) Lizozom, (M) Mitokondri, (GER) Granüllü endoplazmik retikulum. Uranil asetat-Kurşun sitrat (X 10000).



Resim 3. Deney grubu hepatositinde granüllü endoplazmik retikulum sisternalarının perinükleer bölgede yer alması. (N) nükleus, (Nük) nükleolus, (GER) granüllü endoplazmik retikulum, (Gli) glikojen partikülleri. Uranil asetat-Kurşun sitrat (X 10000)



Resim 4. Deney grubu hayvanında safra kapilleri genişlemesi ve bu kapillere yakın bölgede lipofüksin damlacıkları. (Saf kap) safra kapilleri. (L) Fuk) Lipofüksin damlacığı. Uranil asetat-Kurşun sitrat (X= 10000)



Resim 5. Deney grubu hayvan hepatositinde, nükleusu sarar tarzda birbirine paralel yerleşmiş granüllü endoplazmik retikulum sistemaları gözleniyor. (GER) Granüllü endoplazmik retikulum. (GLİ) Glikojen tanecikleri. (M) Mitokondriler. Uranil asetat-Kurşun sitrat (X= 10000)

da hızlı kolestazis meydana getiren torokolat injeksiyonunu izleyen duruma benzer hal oluşturmak üzere safrada misel formasyonu için, konjuge esas kolatların salgısıyla karıştığını ileri sürenler de vardır (3).

Araştırmamızda safra kapillerlerinde gördüğümüz dilatasyon bu düşünceler paralelinde idi.

Estrojenin "yerine koyma" tedavisinde tromboembolizm sorunu görülmezse de uzun süreli aşırı miktarda verilen estrojen, karaciğerde faktör II, VII, IX, X gibi koagülasyon faktörlerinin sentezini arttıracığından böyle bir sorun doğurabilir (9, 11). Özellikle nükleus çevresinde gördüğümüz granüllü endoplazmik retikulumun birbirine paralel sisternaları bu görüşü doğrular nitelikteydi.

Kupffer hücrelerinde gördüğümüz genişlemelerin ise, retikuloendotelial sisteme bağlı olan fagositoz yetenekli bu hücrelerin, ortamı temizlemek amacıyla (gerek intrasitoplazmik safra doriveleri gerek fibrin artıkları olabilir), ortaya çıktığını düşündük. Her ne kadar bizim preparatlarımızda böyle bir görünüm ile karşılaşmasak da, Kupffer hücrelerindeki aşırı genişlemenin sinusoid kan akımını bloke edebileceğini ve intravasküler fibrin formasyonun, retikuloendotelial sistem temizleme kapasitesini aşacak şekilde arttığında da trombosis sonucu hepatoselluler nekrozun ortaya çıkabileceği izlenimini edindik.

Pek çok araştırmacı, uzun süre estrojen kullanımının, karaciğer hücrelerinden kaynaklanan adenomlara neden olduğunu ileri sürer (4, 5, 12). Bizde de bazı hepatositlerde gözlenen hafifçe büyümüş nükleus ve çıkıntılı nükleolusun, estrojen uygulanmasını müteakkip karaciğerde tümör oluşumuna bağlı bir değişikliğin olabileceğini düşündürdü.

KAYNAKLAR

1. Kayaalp Oğuz.: *Tıbbi Farmakoloji*, (3. Cilt), 2. Baskı, Ankara, Nüve Matbaası, 1983, 2126
2. Di Palma, Joseph R.: *Temel Tıp Farmakolojisi*. (Çeviri: Alaeddin AKÇASU ve Ark.), 1. Baskı, İstanbul, Fatih Gençlik Vakfı Matbaa İşletmesi, 1986, 508.
3. Kim Chung Sok, Lee Yoo Bock.: *Morphologic Effects of Oral Contraceptives on the Guinea Pig Liver*, Yonsei Medical Journal, 21: 1, 1980.
4. Anderson W.A.D.: *Kısa Patoloji* (Çeviri: Talia Bali AYKAN ve Ark), 1. Baskı, İstanbul, Fatih Gençlik Vakfı Matbaa İşletmesi, 1987, 518.
5. Anderson W.A.D. and Kissane Jhon. M.: *Pathology*, 1977, 1324.
6. Yenerman Münevver.: *Genel Patoloji* (1. Cilt), 2. Baskı, Sanal Matbaacılık, İstanbul, 1985, 328.

7. Hayat M.A.: *Principles and Technics of Electron Microscopy Biological Applications*, Vol: 1, 1970, 148.
8. Kappas A.: *Estrogen and the liver*. Gastroent. 52: 113, 1967.
9. Poller L., Thomson J.M., Otridge B.W., Yee L.F., Logan S.H.M.: *Effects of Manufacturing oral contraceptives on blood coagulation*, Brit Med J. 1: 1761, 1979.
10. Schaffner F.: *The Effect of oral contraceptives on the liver*. JAMA 198: 1019, 1966.
11. Sterup K., Mosbech J.: *Budd-Chiari syndrome after taking oral contraceptives*. Brit Med J. 4: 660, 1967.
12. Trias R., Riusx, Autonell J., Algaba F.: *Hepatocarcinoma and oral contraceptives*. Lancet 1: 821, 1978.