

Bir Kombine Oral Kontraseptif'in Farelerin Genital Kanalı Üzerine Etkileri

Selda ÖZBİLGİN¹, Melda YARDIMOĞLU², A.Rıza KARACA³

ÖZET

Bir yıl süreyle oral yoldan ethinyl estradiol(EE) + ethynadiol diacetate verilen farelerin genital kanalı ışık mikroskopik olarak incelendi. Denemede kullanılan 30 farenin 18'inde uterusu kistik glandüler hiperplazi, 2 farede uterusu polipöz gelişme, 4 farede servikste hipertrofi, 1 farede servikste submüköz bezlerde squamöz metaplazi ve 9 farede vaginada hiperplazi gözlemlendi. Bir yıllık deneme sonucu elde ettiğimiz bulgular düşük dozlu bir kombine oral kontraseptifin farelerin genital organlarında tümöral olmayan, ancak prekanseröz değişimlere neden olabileceğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: kombine oral kontraseptif, ethinyl estradiol, ethynadiol diacetate, genital sistem, histopatoloji.

SUMMARY

EFFECTS OF A COMBINED ORAL CONTRACEPTIVE (COC) ON THE GENITAL TRACT OF THE MICE.

Genital tract of the mice which had been administered ethinyl estradiol (EE) + ethynadiol diacetate orally for one year was examined under the light microscope. Uterine cystic glandular hyperplasia in 18, polypoid development of the uterus in 2, hypertrophy of cervix uteri in 4, squamous metaplasia of submucosal glands of cervix uteri in 1, and vaginal hyperplasia in 9 out of the 30 mice used in the experiment, were observed. Results of this one year experiment showed that a low dose of COC induced nontumoral changes yet caused alterations leading to neoplasm.

Keywords: combined oral contraceptive, ethinyl estradiol, ethynadiol diacetate, genital system, histopathology

Kombine oral kontraseptif (COC) kullanan kadınlarda hapların içerdiği progestinin, endometrium üzerindeki östrojenin proliferatif etkisini inhibe ettiği için endometrial bezlerin yeteri kadar gelişemediği, stromanın kalınlaşmadığı ve damarların çoğalamadığı bilinmektedir. Endometriumda zayıf bir proliferasyondan sonra sekresyon fazı oluşmadığı için ovulasyon olsa bile bu durumdaki endometrium implantasyona uygun olmadığından gebeliğe karşı koruyucu etki olmaktadır (1).

Hayvan deneylerinde radyoaktif işaretli östrojen'in üreme organlarında, özellikle ovidukt ve

endometrial bezlerin yüzey epitelinde, serviks ve vagina'nın çok katlı yassı epitelinin germinatif tabakasında ve böbreklerde toplandığı gösterilmiştir (2, 3).

OC'ler etkin ve reversibl bir kontrasepsiyon sağlamalarına karşın, uzun süre kullanımları sonucunda özellikle bazı hedef organlarda tümör insidansını arttırabileceği konusundaki şüpheler hala mevcuttur (4).

COC'lerle yapılan epidemiyolojik çalışmalardan farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Yapılan klinik gözlemlerde COC kullanan kadınlarda servikal kansere daha sık oranda rastlanmıştır (5, 6).

¹ Yrd.Doç.Dr.; Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Görükle/BURSA

² Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Görükle/BURSA

³ Prof.Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Görükle/BURSA



(Resim-1). *Deney grubunda sağ cornu uteri'de hipertrofi ve hidrometrium.
(Hypertrophia and hydrometrium in the right cornu uteri in the treatment group).*

Harris ve ark. (7), servikal kanserlerin gelişimi ile COC'lerin devamlı kullanılması arasında pozitif bir bağlantı bildirmişlerdir. Vessey ve ark. (8) da servikal kanser insidensini araştırdıklarında invaziv karsinom, karsinoma insitu ve displazi olaylarının COC kullanan grupta daha sık olduğunu gözlemlemişlerdir. Shaw (9)'a göre de bu konuda varılan sonuç servikal intraepitelyal neoplazilerin sık görülmesiyle OC kullanım süresi arasında muhtemel bir ilişki olduğu yönündedir. Buna karşın diğer bazı epidemiyolojik çalışmalarda COC kullanan kadınlarda endometrial kanser riskinin ya da kanser insidansının azaldığı gösterilmiştir. COC'lerin 1 yıl kullanılmasının endometrial kanser riskini yarıya indirdiği, hap kullanımı bırakıldıktan sonra da koruyucu etkinin devam ettiği öne sürülmüştür (10, 11, 12, 13, 14).

Bildirilen çalışmaların daha çok klinik alanda olması ve konuyla doğrudan doğruya ilgili uzun süreli bir deneysel çalışmanın bulunmaması nedeniyle bu çalışma planlandı. Bu literatür verilerinin ışığı altında düşük dozlu COC'lerden olan Ovulen'in (EE + ethynadiol diacetate) bir yıl süresince farelerin genital organları üzerinde oluşturabileceği histopatolojik etkiler değerlendirildi.

MATERYAL VE METOD

Araştırmada 40 adet ergin dişi Albino fare kullanıldı. 30 fareye EE + ethynadiol diacetate içeren monofazik tipte COC preparat Ovulen (Ali Raif) bir yıl süreyle içme sularına karıştırılmak suretiyle verildi. Günlük su tüketimleri belirlenen farelerin hergün 0.001 mg dozda EE + 0.02 mg dozda ethynadiol diacetate alması sağlandı (15). Uteruslar nötral formalinde fikse edildi ve 5-6 mikronluk parafin kesitleri alındı. Kesitler Hematoksilen-eosin, Triple ve PAS tekniği ile boyandılar (16). Preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi.

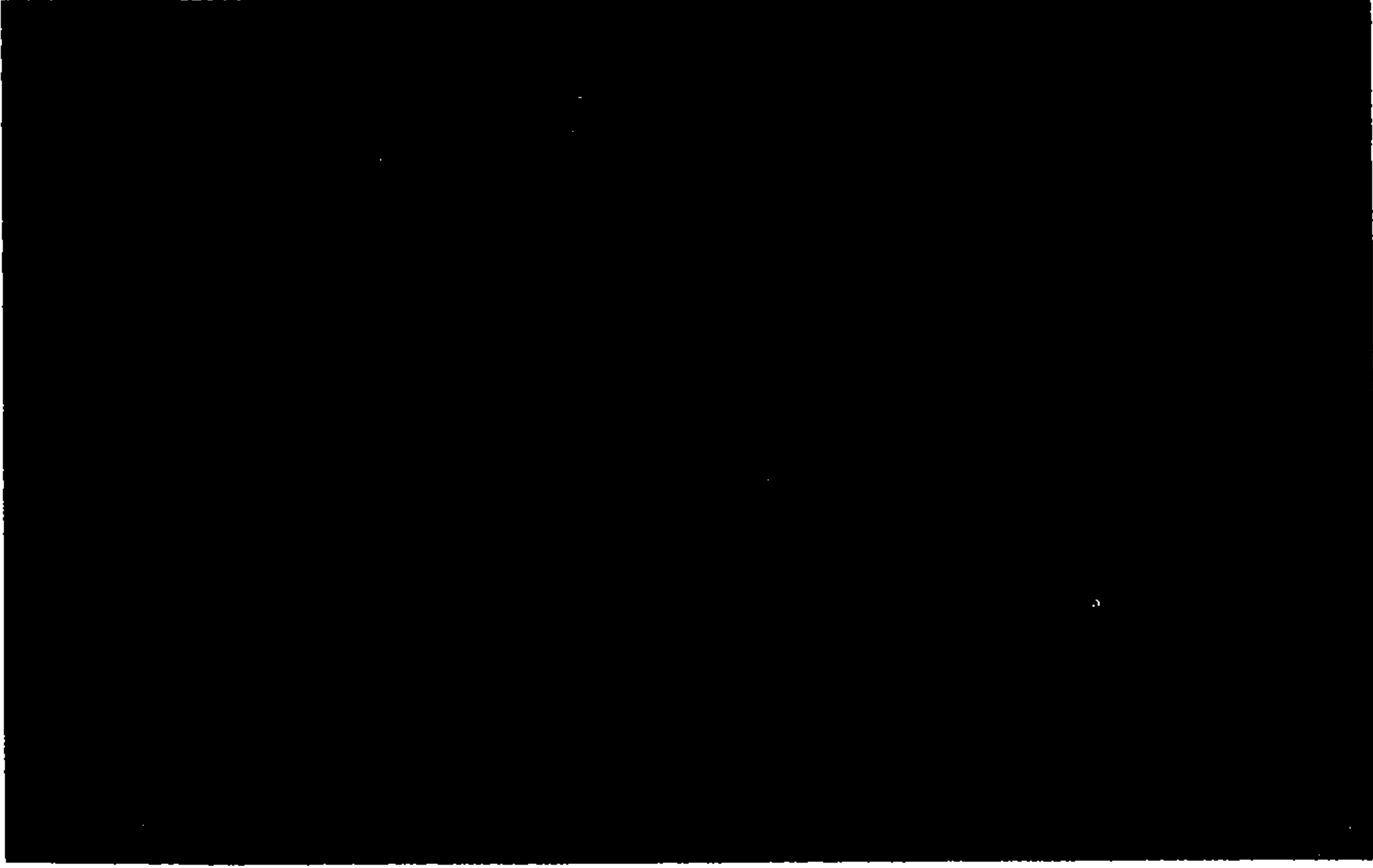
Gelişen patolojik değişimler arasındaki farklılıklar Fisher'in kesin ki-kare metodu ile saptandı (17).

BULGULAR

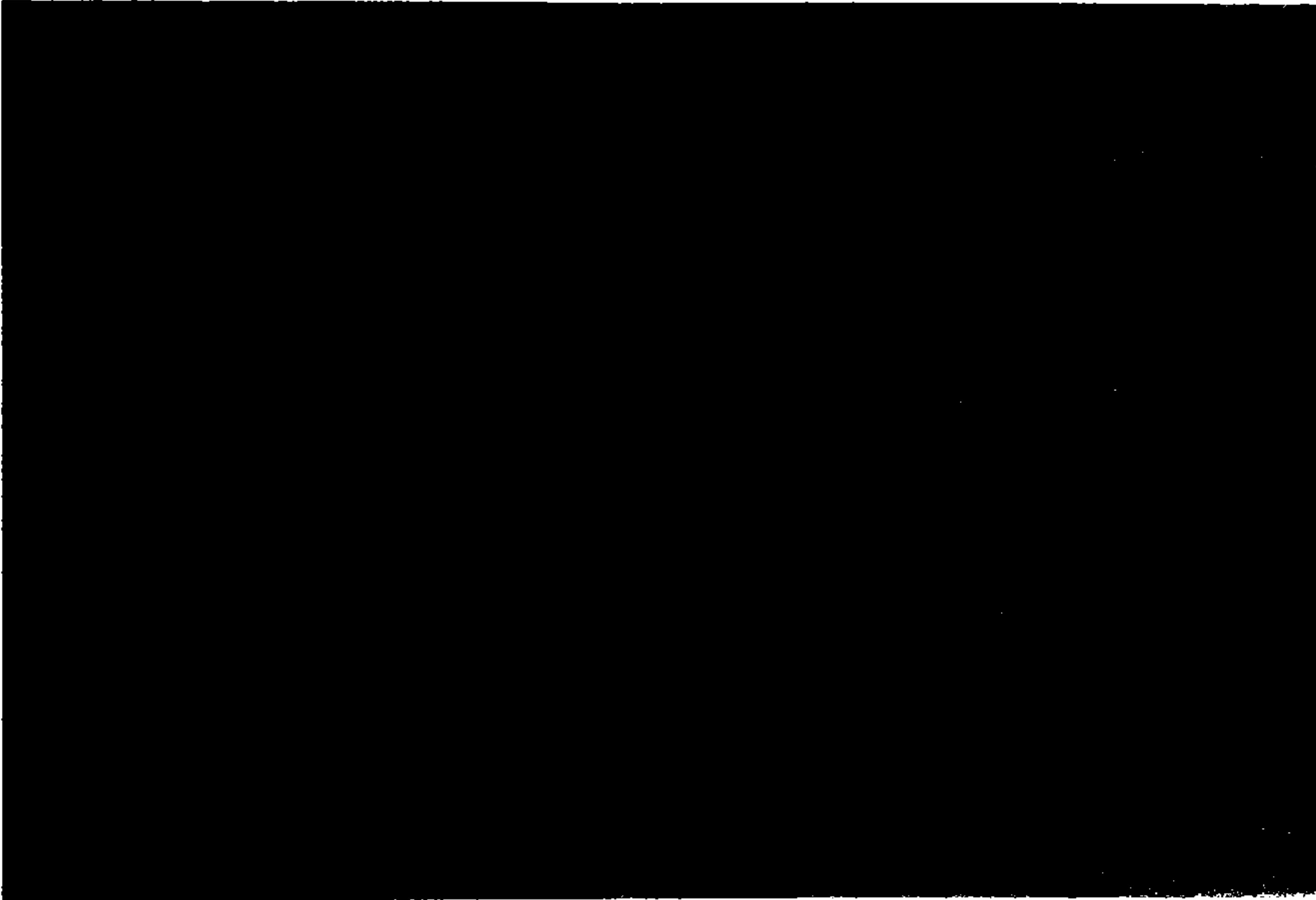
Bir sene süresince COC verilen hayvanların yapılan otopsilerinde makroskopik olarak 10 farede uterusda belirgin hipertrofi ve hidrometrium gözlemlendi (Resim-1).

Kontrol grubu olarak değerlendirilen 10 adet dişi farede uterus, vagina ve servikte histopatolojik bir değişikliğe rastlanmadı (Resim - 2)

Histopatolojik incelemelerde COC verilen toplam 30 hayvandan 18'inde uterusda kistik glandular hiperplazi (% 60), 2 farede uterusda



(Resim-2). *Kontrol grubunda uterusun genel görünümü. H.E. x 100.*
(Appearance of normal uterus in the control group).

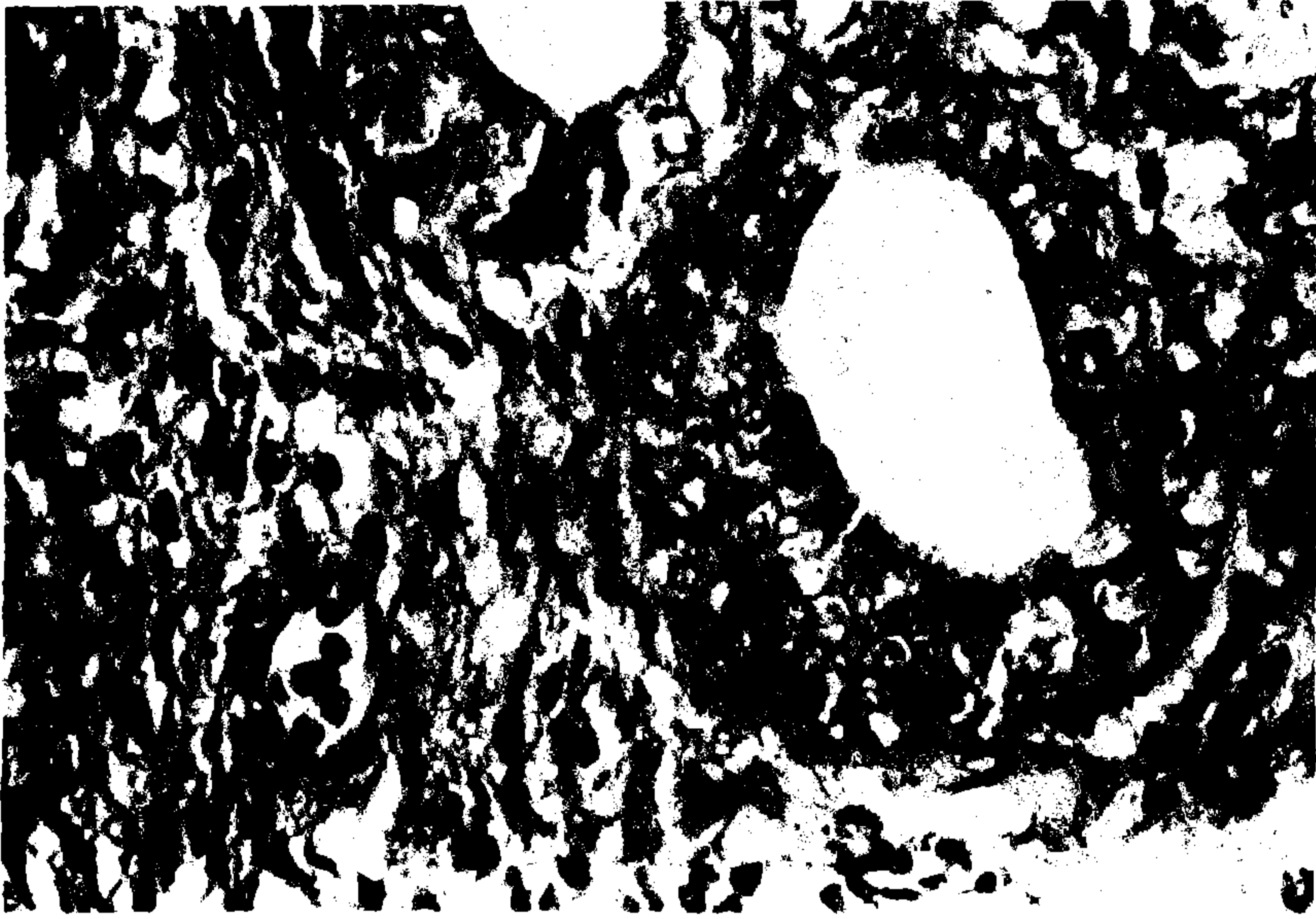


(Resim-3) *Deney grubunda uterusu şiddetli kistik glanduler hiperplazi. H.E. x 40.*
(Severe cystic glanduler hyperplasia in uterus in the treatment group).

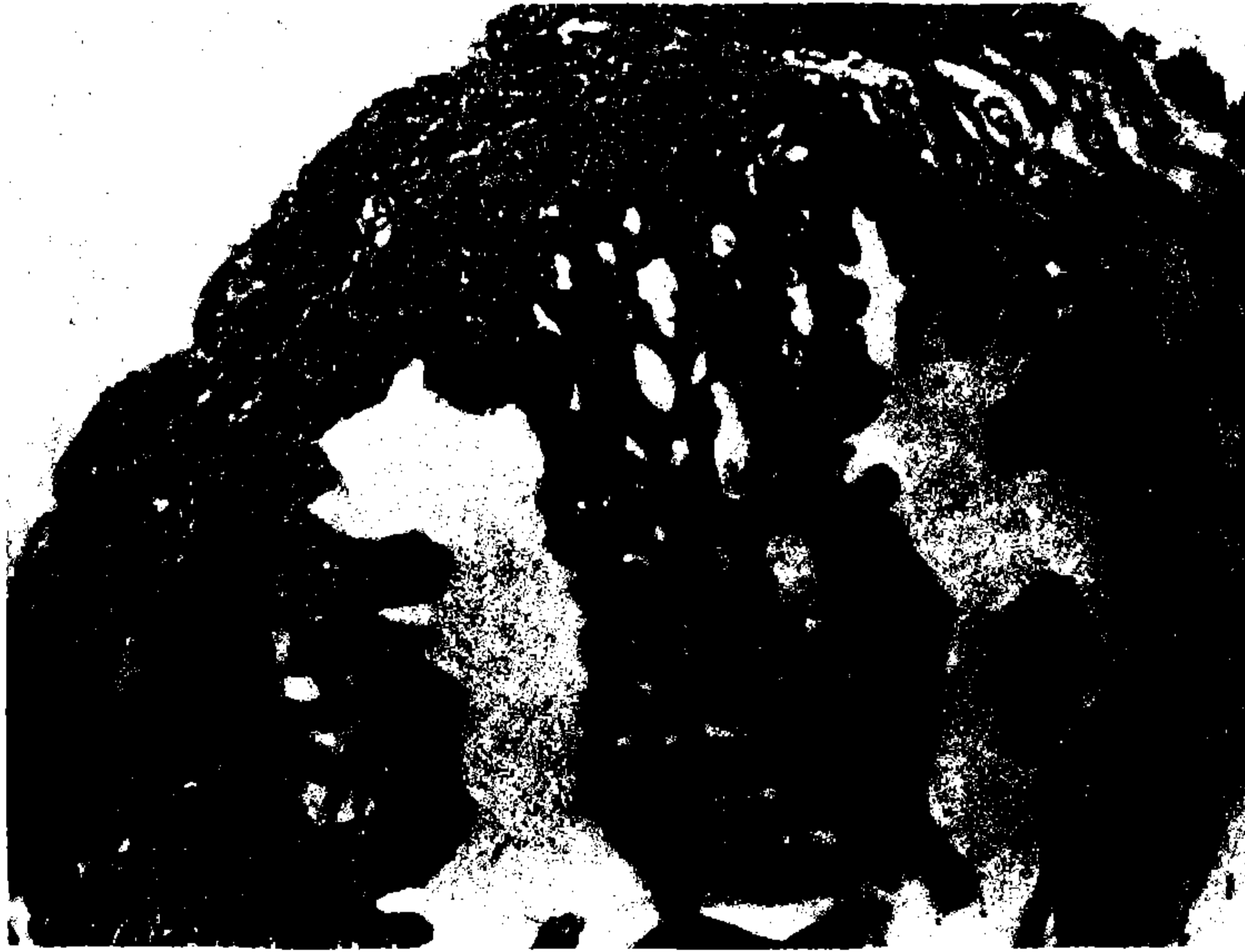
polipöz gelişme (% 6.6), 4 farede servikste hipertrofi (%13) ile sadece 1 farede servikste submüköz bezlerde squamous metaplazi (%3.3) ve 9 farede vaginada pseudoepiteliamatöz hiperplazi (% 30) tespit edildi. Uterusta gözlenen kistik glanduler

hiperplazi ($P < 0,001$) Fisherin kesin ki - kare metoduna göre istatistiki olarak anlamlı bulundu.

Uterusta kistik glanduler hiperplazi görülen 18 farede, bazı bezlerin atrofik olmasına karşın büyük çoğunluğunun genişlediği, hatta kistik yapılar



(Resim-4) Deney grubunda endometrial bezlerde adenomatöz hiperplazi. H.E. x 400.
(Adenomatous hyperplasia in endometrial glands in the treatment group).



(Resim-5) Deney grubunda uterusu polip benzeri oluşum. H.E. x 40.
(Polyp like formation in the uterus in the treatment group).

oluşturduğu ve bez lümenlerinin homojen eosinofilik PAS (+) bir sıvıyla dolu olduğu gözlemlendi. Kistik bezlerin bazıları ise tamamen boş ve epitelleri yassılaştırmış hücrelerden ibaretti (Resim-3). Kistik glanduler hiperplazi grubundaki iki olguda ise uterus

bez epitellerinde proliferasyon, pseudostratifikasyon, nukleuslarda hiperkromazi ve büyüklük farkı saptandı, ancak bazal membran sağlam olduğu için adenomatöz hiperplazi olarak değerlendirildi (Resim - 4)



(Resim-6) Deney grubunda servikte yassı hücreli metaplazi. H.E. x 200.
(Squamous metaplasia in cervix in the treatment group).

Polipöz gelişme gösteren 2 farenin uterusunda irili ufaklı küçük kistik bezlerin ve arada interstitial dokunun birlikte parmakvari bir çıkıntı oluşturarak uterusun lümenini doldurduğu gözlemlendi (Resim-5).

9 farede vaginada çok katlı yassı epitel tabakanın kontrol grubuna oranla daha kalın olduğu dikkati çekti. Servikte görülen hipertrofinin yanında, sadece 1 farede submüköz bezlerde yassı epitele metaplazi tesbit edildi. Bezlerin tipik squamous epitele dönüşümünün yanında bazı hücrelerin lümenine döküldüğü ve keratinize oldukları saptandı (Resim-6).

TARTIŞMA

Günümüzde COC'lerin kullanımı gittikçe yaygınlaşmakla beraber hapların bazı kanser tipleri üzerinde risk etkisinin olup olmadığı halen tartışmalıdır(18). Bugün piyasada bulunan düşük dozlu OC'lerde yan etki ve risklerin azaltılması amacıyla hormon miktarları azaltılmış, yeni progestinler geliştirilmiştir (19).

Yapılan klinik çalışmalarda COC kullanan kadınlarda servikal kansere daha sık oranda rastlandığı bildirilmektedir (5, 6, 7, 8, 9). WHO (20) yaptığı bir açıklamada normal menstrüasyon gösteren kadınlarda endojen östrojenlerin servikal epitelde, yüzlek yassı hücrelerin kornifikasyonu ile maturasyonunu sağladığını ancak COC'lerin progestasyonel etkiye de sahip olduğunu ve bu maturasyonu baskıladığını belirtmiştir. Tümörler

daha az differensiyel, yani daha az olgunlaşmış dokuda geliştiği için COC'ler servikal epitel dış etkilere karşı daha hassas kılarlar ki bunlar da servikal kanserin altında yatan sebeplerdir. Shaw (9)'a göre de servikal kanserlerin görülme sıklığının özellikle COC kullananlarda daha fazla olması riskli hastalarda servikal kanseri başlatmaktan ziyade uyarıcı rol oynadığı şeklinde açıklanabilir. Diğer yandan bir çok çalışma COC'lerin endometrial kanserler üzerinde koruyucu etkisi olduğunu, bu etkinin kullanım süresi ile arttığını ve yıllarca devam ettiğini göstermiştir (10, 11, 12, 13, 14). Yaklaşık olarak 1 sene hap kullanımı muhtemelen endometrial hücrelerin karsinojenlere veya malignant transformasyonlara karşı hassasiyetini değiştirebilmektedir. Buna benzer bir çok mekanizma endometrial hücrelerde koruyucu etki oluşturabilir (11).

Dallenbach-Hellweg (21) tarafından sentetik östrojenlerin ve progestogenlerin kimyasal yapılarına ve potenslerine bağlı olarak doğal tiplerinden (naturel karşılıklarından) farklı etkilere sahip oldukları bildirilmiştir. Sadece östrojen verildiği zaman endometriumda proliferasyon meydana geldiği; uzun süre östrojen tedavisinin ise endometriumda kistik glandüler ve daha sonra adenomatöz hiperplaziyi indüklediği belirtilmiştir. Sadece progestogen verilmesinin endometrial bezlerde eksik sekresyona neden olduğu ve proliferasyonu inhibe ettiği ifade edilmiştir. Östrojen

ve progestogen hormonlarının birlikte uzun süre kullanımının endometriumda atrofiyi indüklediği bildirilmiştir.

Deneysel çalışmamızda aldığımız sonuçlar literatür bilgileriyle farklılık göstermektedir. Denemede bir yıllık süre sonunda servikte sadece hipertrofi ve squamous metaplazi gözlenirken literatürlerde bildirilen (5, 6, 7, 8, 9) malignant gelişmelere rastlanmamıştır. Buna karşın uterus normalde atrofi beklenirken (21), kistik glanduler hiperplazi ve polipöz oluşumların şekillenmesi düşündürücüdür. Ayrıca iki olguda rastladığımız uterus bezlerindeki adenomatöz gelişmelerde bez

epitellerinde proliferasyon görülmesine karşın bazal membran sağlam kaldığı için doğrudan prekanseröz lezyon olarak kabul edilmiştir. COC'lerle ilgili kaynakların genelde klinik çalışması olması ve uzun süreleri kapsaması literatür bulgularıyla uyumsuzluğu açıklayabilir. Ancak bir yıllık bir süre, insan için kısa olmakla beraber fareler için yaşam süresiyle mukayese edildiği zaman oldukça uzun bir periyottur. Bu açıdan elde edilen sonuçlara bakarak denemede kullandığımız preparatın kullanım süresinden ziyade, içerdiği progestinin, östrojenin endometrium üzerindeki uyarıcı etkisini tam olarak kompanse edemediğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Goodman MA, Gilman A: The pharmacological basis of therapeutics. Eight ed, Vol.II, Pergamon Press, NewYork - Oxford - Beijing - Frankfurt - Sao Paulo - Sydney - Tokyo, 1991;1384-1412.
2. Weaker FJ, Sheridan PJ: Localization of 3H-estradiol in the reproductive organs of male and female Baboons. *J Morph*, 1982; 172: 151-57.
3. Kauppilla A: Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. *Acta oncologica*, 1989; 28 : 561-66.
4. Coe FL, Parks JH: The risks of oral contraceptives and estrogen replacement therapy. *Perspectives in Biology and Medicine*, 1989; 33 (1):86-106.
5. Beral V, Hannaford P, Kay C: Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract, *Lancet*, 1988; 10 : 1331-35.
6. Vessey M, Grice D: Carcinoma of the cervix and oral contraceptives: epidemiological studies. *Biomed Pharmacother*, 1989; 43 : 157-60.
7. Harris RWG, Brinton LA, Cowdell RH: Characteristics of women with neoplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. *Br J Cancer*, 1980; 42 : 359-69.
8. Vessey MP, Lawless M, Mc Pherson K: Neoplasia of the cervix uteri and contraception: a possible adverse effect of the pill. *Lancet ii*, 1983; 930-34.
9. Shaw. RW: Adverse long-term effects of oral contraceptives: a review. *Br J Obstet Gynecol*, 1987; 94 : 724-30.
10. Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study: oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA*. 1983; 249 : 1600-1604.
11. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: combined oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA*, 1987; 257 (6): 796-800.
12. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: endometrial cancer and combined oral contraceptives. *Int J Epid*, 1988; 17 (2) : 263-69.
13. Thorogood M, Villard-Machintosh L: Combined oral contra-ceptives: risks and benefits. *Br Med Bull*, 1993; 49 : 124-139.
14. Vessey MP: Benefits and risks of combined oral contraceptives. *Methods Inf Med*, 1993; 32 (3) : 222-24.
15. Woodard G: Principles in drug administration. In : *Methods of Animal Experimentation*, Vol.I, Chapter:9. Ed.Gay IW, New York-San Francisco-London, Academic Press1965; p.343-360.
16. Drury RAB, Wallington EA: *Carleton's Histological Technique*. 4th ed, Oxford University Press, 1967;
17. Saunders BD, Trapp RG : *Basic & Clinical biostatistics*. Prentice - Hall International Inc. USA, 1994; p.152.
18. Gast K, Synder T: Combination oral contraceptives and cancer risk. *Kans Med*,1990; 91 (7) : 201-8.
19. Hatcher RA, Kowal D, Guest F, Trussel J, Stewart F, Stewart GK, Cates G: *Contraceptive Technology*. International ed, Çev.Ed.: Dervisoglu AA, Çeviren: Senlet P, İnsan Kaynagini Gelistirme Vakfı, Demircioglu Matbaacilik, Ankara, 1990; s.265-269.
20. World Health Organisation: Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives. *Br Med J*, 1985; 290 : 961-67.
21. Dallenbach-Hellweg G: The influence of contraceptive steroids on the histological appearance of the endometrium. WHO Symposium on Steroid Contraception and Mechanisms of Endometrial Bleeding. Geneva, 1979; 153-173.