

## Pinealektomili Sıçanlarda Uterusun Işık Mikroskop Düzeyde İncelenmesi

Hıdır PEKMEZ<sup>1</sup>, İltter KUŞ<sup>2</sup>, Neriman ÇOLAKOĞLU<sup>3</sup>, Murat ÖGETÜRK<sup>2</sup>, Tunca KULOĞLU<sup>3</sup>,  
Mustafa SARSILMAZ<sup>a,2</sup>

<sup>1</sup> Fırat Üniversitesi Elazığ Sağlık Yüksekokulu,

<sup>2</sup> Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı,

<sup>3</sup> Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, pinealektomi sonrası uterusu meydana gelen histolojik değişikliklerin ışık mikroskop düzeyde incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** 14 adet Wistar-Albino cinsi dişi sıçan iki eşit gruba ayrıldı. Grup I'deki sıçanlar kontrol (sham-pinealektomi) olarak kullanıldı. Grup II'deki sıçanlara ise pinealektomi yapıldı. Bir aylık deney süresi sonunda sıçanlar vasküler perfüzyonla öldürüldü. Bütün hayvanlardan alınan uteruslar tartıldı. Daha sonra, uterus doku örnekleri rutin histolojik prosedürleri takiben ışık mikroskopunda incelendi.

**Bulgular:** Pinealektomili sıçanlara ait uterus ağırlıklarında bir artış meydana geldiği tespit edildi. Işık mikroskopik incelemelerde ise, pinealektomi sonrası endometriyum bağ dokusu hücrelerinde artış, endometriyal bezlerde dilatasyon gözlemlendi. Ayrıca, miyometriyum tabakasındaki kan damarları da kontrol grubuna oranla daha dolgundu.

**Sonuç:** Deneysel olarak pineal bezleri çıkarılmış sıçanlarda, melatonin hormonunun azalması ile paralel ortaya çıkan antigonadal aktivitesindeki gerilemeye bağlı olduğu düşünülen endometriyal hiperplazi belirlendi. ©2005, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Anahtar kelimeler:** Uterus, pinealektomi, sıçan, ışık mikroskop

### ABSTRACT

#### Light Microscopic Examination of Uterus in Pinealectomized Rats

**Objectives:** The aim of this study was to investigate the histological changes in uterus tissue of rats after pinealectomy at light microscopic level

**Materials and Methods:** For this purpose, 14 female Wistar-Albino rats were divided equally into two groups. Rats in group I were used as control (sham-pinealectomy), whereas rats in group II were pinealectomized. At the end of the one-month experimental period, all rats were killed by vascular perfusion. Uteri of all rats were weighed. Following routine histological procedures, uterus tissue specimens were examined under a light microscope.

**Results:** In the pinealectomized rats, there were increases in uterus weights. In light microscopic examination, it was observed that increase in endometrial connective tissue cells and dilatation in endometrial glands after pinealectomy. Additionally, myometrial blood vessels were filled as compared to control group.

**Conclusion:** Endometrial hyperplasia which appeared to be linked with the decrease in melatonin's antigonadal activity due to the lack of melatonin was seen in experimental rats after surgical removal of the pineal gland. ©2005, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Key words:** Uterus, pinealectomy, rat, light microscopy

Pineal bez, ışık ve karanlık ortamlara göre, endokrin ve diğer birçok sistemin fonksiyon değişimlerini düzenler ve bunu yaparken de hem günlük hem de mevsimsel bir biyoritm gösterir. Pineal bezden iki grup endojen madde (indolamin ve peptidler) salgılanmaktadır. Sirkadiyan bir ritimde ve karanlıkta bu bezden salgılanan başlıca hormon, 232 molekül ağırlıklı bir indol türevi olan melatonin'dir (1-3). Pineal bez ve onun asıl hormonu olan melatonin, endokrin ritmin düzenlenmesi, antigonadal aktivite, serbest oksijen radikallerinden korunma ve değişik immun fonksiyonların nöroendokrin düzenlenmesini içeren fizyolojik durumlarda görev almaktadır (1-5).

Deneysel olarak yapılan çalışmalarda, melatonin hormonunun uterus yapısı ve fonksiyonları üzerine etkilerinin

olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, uterusun endometriyal ve miyometriyal tabakalarında melatonin reseptörlerinin bulunduğu ve melatoninin uterus üzerindeki etkilerini bu reseptörler aracılığıyla gösterdiği ifade edilmiştir (6-8). Ayrıca, dışarıdan uygulanan melatonin hormonunun uterus düz kas kontraksiyonlarını inhibe ettiği de bildirilmiştir (9-11). Diğer bir çalışmada ise, pineal bezin yeteri kadar melatonin salgılayamaması sonucunda spontan abortus gelişebileceği ileri sürülmüştür (12).

Pinealektomi veya melatonin hormonunun uterus üzerine olan etkileri ile ilgili olarak daha önce yapılmış çalışmalarda, daha çok hormonun fizyolojik etkileri vurgulanmıştır. Yaptığımız bu çalışmada ise, pinealektomili sıçanlara ait uterusun mikroskopik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Mustafa Sarsılmaz, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, 23119 ELAZIĞ  
Tel: 0424 2370000  
e-mail: msarsilmaz@firat.edu.tr

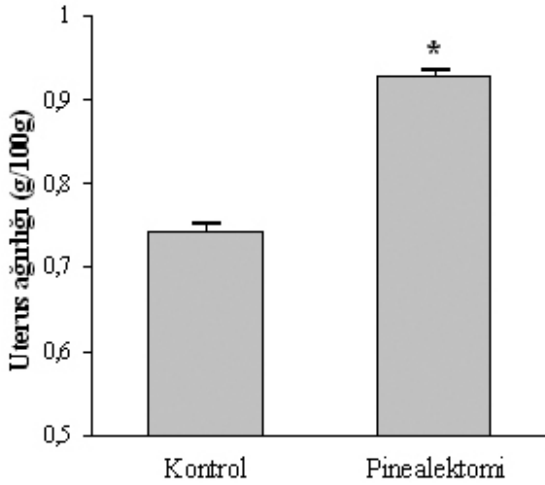
## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 180-200 gr ağırlığında ve 4 aylık olan toplam 14 adet Wistar-Albino cinsi dişi sıçan kullanıldı. Hayvanlar iki eşit gruba ayrıldı. Grup I'deki sıçanlar kontrol (sham-pinealektomi) olarak kullanıldı. Grup II'deki sıçanlara ise cerrahi olarak pinealektomi yapıldı. Bir aylık deney süresi sonunda proöstrus evresindeki sıçanlar Rompun/Ketamin kombinasyonu ile genel anestezi altına alındıktan sonra 0.2 M fosfat tamponunda hazırlanmış % 2.5'lük gluteraldehit kullanılarak vasküler perfüzyonla öldürüldü. Bütün hayvanların uterusları çıkartılıp çevre dokulardan ayıklandıktan sonra tartıldı. Daha sonra uterus doku örnekleri rutin ışık mikroskopik takip serilerinden geçirilerek parafine gömüldü. Parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilin-Eosin (H.E.) ve Masson'un üçlü boyası ile boyandı ve preparatlar Olympus BH-2 araştırma mikroskopunda incelenip fotoğraflandı.

Uterus ağırlıklarının (g/100 g vücut ağırlığı) istatistiksel değerlendirmesi Student t testi kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart hata olacak şekilde grafik haline getirildi. 0.05'ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda, pinealektomili sıçanların uterus ağırlıklarında, kontrol (sham-pinealektomi) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışın ( $p<0.001$ ) meydana geldiği gözlemlendi (Şekil 1).

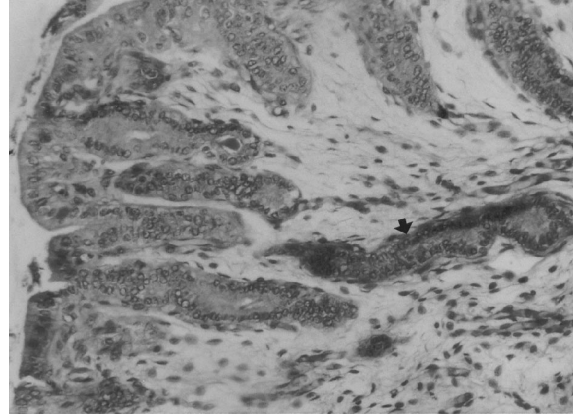


Şekil 1. Kontrol (sham-pinealektomi) ve pinealektomi yapılan grupların uterus ağırlıkları. \*  $p<0.001$

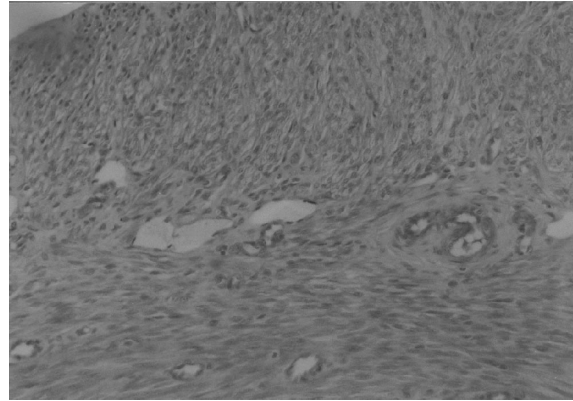
Işık mikroskopik incelemelerde, kontrol (sham-pinealektomi) grubuna ait sıçanların uterus dokusu histolojik olarak normal görünümdeydi. Endometriyum tabakasındaki bezlerin kıvrımlı bir yapıda olduğu görüldü (Şekil 2). Benzer şekilde, miyometriyum tabakası da normal görünümde olarak ayırt edildi (Şekil 3).

Pineal bezi çıkartılan sıçanlara ait uterus dokusunun yapısı incelendiğinde ise, endometriyumdaki bağ dokusu hücrelerinde artış ve endometriyal bezlerin genişleyip kistik bir yapı haline dönüştüğü gözlemlendi (Şekil 4, 5).

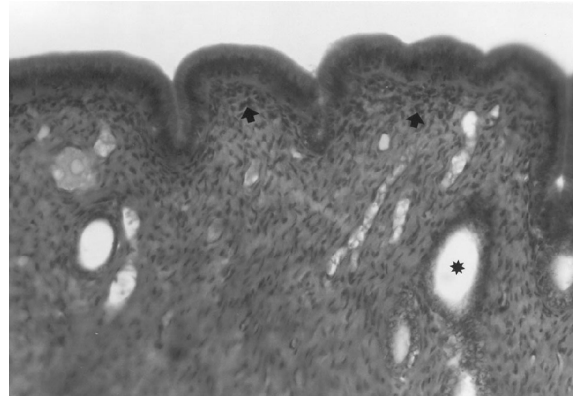
Ayrıca, miyometriyum tabakasındaki kan damarları da kontrol grubuna göre daha dolgun olarak ayırt edildi (Şekil 6).



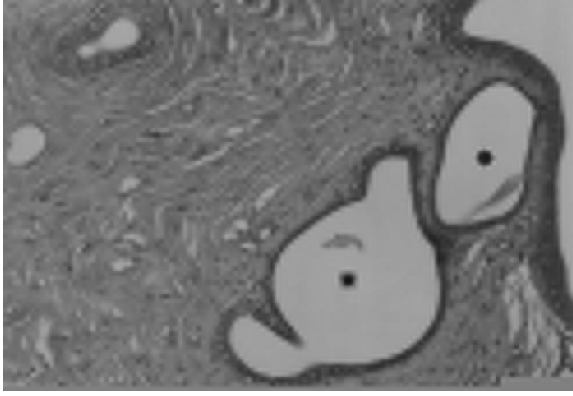
Şekil 2. Kontrol grubuna ait uterus dokusunun görünümü. Endometriyum tabakasında bezler kıvrımlı (\*) normal yapıda izlenmekte. H.E. X10.



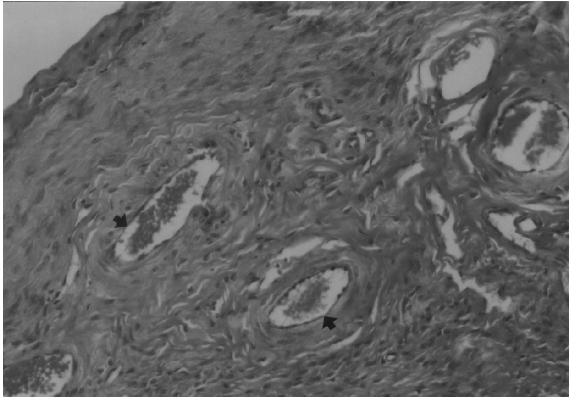
Şekil 3. Kontrol grubuna ait miyometriyum tabakasının görünümü. H.E. X10.



Şekil 4. Pinealektomi sonrası endometriyumun yüzeysel tabakasında bağ dokusu hücrelerinde artış (\*) ve bezlerde dilatasyon (yıldız) dikkati çekmekte. H.E. X10.



**Şekil 5.** Pinealektomi sonrası endometriyal bezlerin genişleyip kistik bir hal aldığı (yıldız) izlenmekte. Masson'un üçlü boyası X10.



**Şekil 6.** Pinealektomi sonrası miyometriyum tabakasında dolgun kan damarları (ok) göze çarpmakta. H.E. X10.

## TARTIŞMA

Pineal bez ve onun asıl hormonu olan melatoninin, endokrin ritmin düzenlenmesi, antigonadal aktivite, serbest oksijen radikallerinden korunma ve değişik immun fonksiyonların nöroendokrin düzenlenmesini içeren fizyolojik durumlarda görev aldığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (1-5). Ayrıca, melatonin hormonunun uterus yapı ve fonksiyonları üzerine de etkilerinin olduğu belirtilmiştir (6-11).

Melatonin uterus fonksiyonları üzerine olan inhibitör etkilerini, reseptörleri aracılığıyla göstermektedir. Gebe ve gebe olmayan kadınların miyometriyumunda melatonin

reseptörlerinin olduğu ve bu reseptörler aracılığıyla hormonun miyometriyum kasılmalarını inhibe ettiği belirtilmiştir (6). Yine deneysel olarak sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, uterus endometriyumundaki hücre proliferasyonunun melatonin ile engellendiği bildirilmiştir (7, 8). Benzer şekilde, melatoninin doza bağlı olarak gebe ve gebe olmayan sıçanların miyometriyumunda kontraksiyonları inhibe ettiği ifade edilmiştir (9, 10, 13).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada ise, pineal bez çıkarılan sıçanlarda endometriyum hiperplazisini gösteren histolojik bulgular tespit edildi. Yani pinealektomi sonrası uterus endometriyum tabakasındaki bağ doku hücrelerinde ve kistik endometriyal bezlerde artışın meydana geldiği görüldü. Ayrıca, miyometriyum tabakasındaki kan damarlarının da kontrol grubuna göre dolgun olduğu tespit edildi.

Vriend ve ark. (14) dişi Syrian hamsterler üzerinde yaptıkları çalışmalarında, melatonin enjeksiyonunun uterus atrofie sebep olduğunu bildirmişlerdir. Lawson ve ark. (15) da, Golden hamsterlerde melatonin uygulanmasından 8 hafta sonra uterus ağırlığında azalma meydana geldiğini ifade etmişlerdir. Reiter ve ark. (16), günün 23 saati boyunca karanlıkta tutulan dişi hamsterlerin üreme organlarında involusyonun meydana geldiğini ve bu involusyonun pinealektomi ile önlendiğini bildirmişlerdir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada da, pinealektomi sonrası uterus ağırlığında artışın olduğu tespit edildi. Bu yüzden, çalışmamızın bulguları yukarıdaki araştırmalarla (14-16) uyum göstermektedir.

Melatonin-uterus ilişkisi ile ilgili olarak klinik çalışmalar da mevcuttur. Karasek ve ark. (17), endometriyal kanserli hastalarda melatonin sekresyonunun düşük olduğunu bildirmişlerdir. Sandyk ve ark. (18) da, endometriyal kansinom gelişiminde yeterince melatoninin salgılanamama durumunun etken faktörlerden biri olacağını vurgulamışlardır. Ayrıca, melatonin sekresyonundaki azalmaya bağlı olarak endometriyal hiperplazinin meydana geldiğini tespit etmişlerdir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada da, pinealektomi sonrası endometriyal bağ doku hücrelerinde ve kistik endometriyal bezlerde artışın meydana geldiği gözlemlendi. Pinealektomi sonrası tespit ettiğimiz histolojik bulgular yukarıdaki klinik araştırmalarla (17, 18) paralellik göstermektedir.

Sonuç olarak, ışık mikroskopik düzeyde yapmış olduğumuz bu çalışmada, pinealektomi sonrası uterus endometriyumunda hiperplazinin meydana geldiği görüldü ve buna azalmış melatonin seviyesine bağlı olarak antigonadal aktivitesindeki gerilemenin neden olabileceği düşünüldü.

## KAYNAKLAR

1. Erlich SS, Apuzzo ML. The pineal gland: anatomy, physiology and clinical significance. *J Neurosurg* 1985; 63: 321-341.
2. Keleştimur H. İnsanda Pineal Bezin Fonksiyonları. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 1996; 10: 141-147.
3. Kus I, Sarsılmaz M, Ogeturk M et al. Ultrastructural interrelationship between the pineal gland and the testis in the male rat. *Arch Androl* 2000; 45: 119-124.
4. Kus I, Sarsılmaz M. Pineal bezin morfolojik yapısı ve fonksiyonları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2002; 22: 221-226.
5. Kus I, Akpolat N, Ozen OA et al. Effects of melatonin on Leydig cells in pinealectomized rat: an immunohistochemical study. *Acta Histochem* 2002; 104: 93-97.
6. Schlabritz-Loutsevitch N, Hellner N, Middendorf R, Müller D, Olcese J. The human myometrium as a target for melatonin. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 908-913.
7. Zhao H, Pang SF, Poon A. mt(1) receptor-mediated antiproliferative effects of melatonin on the rat uterine antimesometrial stromal cells. *Mol Reprod Dev* 2002; 61: 192-199.

8. Zhao H, Poon A, Pang SF. Pharmacological characterization, molecular subtyping, and autoradiographic localization of putative melatonin receptors in uterine endometrium of estrous rats. *Life Sci* 2000; 66: 1581-1591.
9. Pekmez H, Kus I, Ögetürk M ve ark. Sıçanlarda oksitosinle indüklenmiş miyometriyum kasılmaları üzerine melatonin hormonunun etkisi. *Fırat Tıp Dergisi* 2004; 9: 1-5.
10. Ayar A, Kutlu S, Yılmaz B, Kelestimur H. Melatonin inhibits spontaneous and oxytocin-induced contractions of rat myometrium in vitro. *Neuroendocrinol Letters* 2001; 22: 199-207.
11. Rillo AG, Reyes-Vazquez C, Bermudez-Lopez C, Castilla-Serna L. Uterine contraction induced by carbachol is inhibited by melatonin. *Ginecol Obstet Mex* 1993; 61: 40-44.
12. Sainz RM, Reiter RJ, Mayo JC et al. Changes in lipid peroxidation during pregnancy and after delivery in rats: effect of pinealectomy. *J Reprod Fertil* 2000; 119: 143-149.
13. Gimeno MF, Landa A, Sterin-Speziale N, Cardinali DP, Gimeno AL. Melatonin blocks in vitro generation of prostaglandin by the uterus and hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 1980; 62: 309-317.
14. Vriend J, Bertalanffy FD, Ralcewicz TA. The effects of melatonin and hypothyroidism on estradiol and gonadotropin levels in female Syrian hamsters. *Biol Reprod* 1987; 36: 719-728.
15. Lawson NO, Wee BE, Blask DE et al. Melatonin decreases estrogen receptor expression in the medial preoptic area of inbred (LSH/SsLak) golden hamsters. *Biol Reprod* 1992; 47: 1082-1090.
16. Reiter RJ. Changes in pituitary prolactin levels of female hamsters as a function of age, photoperiod and pinealectomy. *Acta Endocrinol* 1975; 79: 43-50.
17. Karasek M, Kowalski AJ, Zylinska K. Serum melatonin circadian profile in women suffering from the genital tract cancers. *Neuroendocrinol Lett* 2000; 21: 109-113.
18. Sandyk R, Anastasiadis PG, Anninos PA, Tsagas N. Is the pineal gland involved in the pathogenesis of endometrial carcinoma. *Int J Neurosci* 1992; 62: 89-96.

*Kabul Tarihi: 12.05.2005*