

## WİSTAR TIPI ERİŞKİN SİÇANLarda ESTROJENİN KARACİĞER ÜZERİNE ETKİLERİNİN ULTRASTRÜKTÜREL YÖNDEN İNCELENMESİ

M. UYGUN<sup>1</sup>, T. ERBENGİ<sup>1</sup>, G. YILMAZER<sup>1</sup>, R. MESUT<sup>2</sup>

### ÖZET

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

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

Deneysel grubu hayvanların her birine haftada iki kez 0,02 mg estradiolu intraperitoneal olarak üç ay süre ile uyguladık. Bu dönemde karacigerlerinden aldığımız materyali elektron mikroskopik incelemelerimiz için hazırladık.

Gözlemlerimizde safra kanakıklarında genişleme, hepatositlerde nukleus ve nukleoluslarda hafif büyümeye, glikojen taneciklerinde azalma, özellikle safra kapillerleri yakınında heterojen yapı içeriği veya lipofuksin içeriği lizozomlara rastladık. Yer yer ise genişlemiş Kupffer hücreleri görülmüyordu.

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

Anahtar Kelimeler: Beyaz dişi sıçan. Östrojen. Karaciger. İnceyapı.

### RESUME

#### “ETUDE DES EFFETS DE L’OESTROGENE SUR L’ULTRASTRUCTURE DU FOIE CHEZ LES SOURIS FEMELLES DE TYPE WISTAR”

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.

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

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

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

<sup>4</sup> 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'oestrodiol 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 desquelles 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 contribue 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 progestojen-estrogen kombinasyonlarının, post-menapoz dönemindeki kadınlarda serum transaminaz aktivitesi ve bromsulfalein tutulma miktarını artttığının ileri sürülmlesiyle, kullanım sahaları kısıtlandı. Özellikle oral kontraseptif olarak alınan bu ilaçların, bazı araştırmacılarca sarılık yaptığı, bazlarına göre ise herhangi bir değişiklik oluşturmadığı ileri sürüldü (8, 3).

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

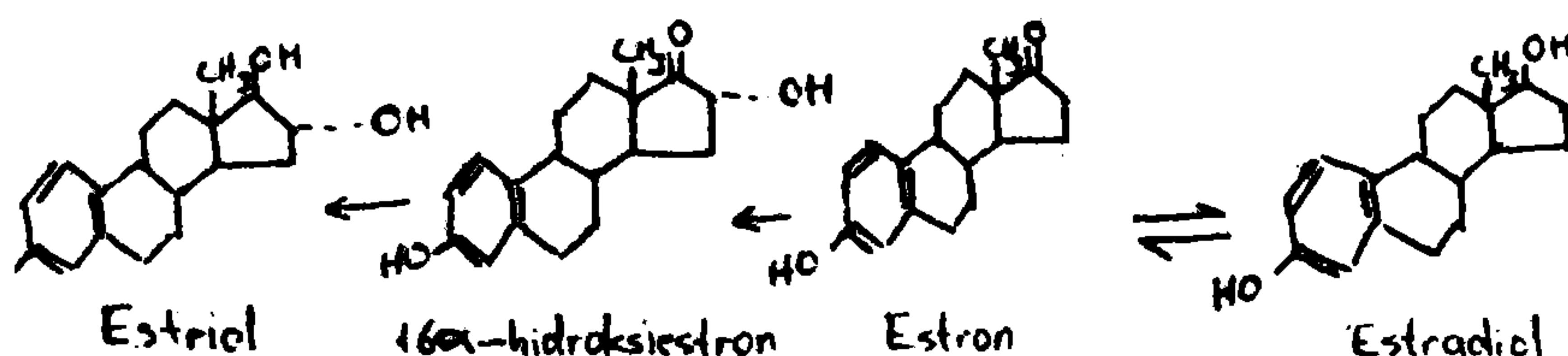
- a) Endojen estrogenin etkileri gibi etki etmek veya onları güçlendirmek.
- b) Ovarium gelişme bozukluğunda görüldüğü gibi eksik hormonu yine koymak.
- c) Dişi seks hormonları düzeyindeki bir dengesizliği düzeltmek.
- d) Anormal bir procesi baskı altına alarak düzeltmek.
- e) Gebeliği önlemek.

Genel kural olarak, uzun süre estrogen kullanımını gerektiren durumlarda; estrojenler progestin ile kombin edilerek periyodik olarak kullanılır. Uzun süreli tedavideki kombin uygulamanın nedeni estrojenlerin endometrium kanseri yapmasını önlemektir.

Bu araştırmamızda, "estrojen 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 hormonları, plazmada seks hormonu bağlayan bir  $\beta$ -globuline büyük ölçüde bağlanırlar. Estradiolün aşağı yukarı % 80'i bu  $\beta$ -globuline, çok az bir miktarı ise albümine bağlı olup, % 2'si serbest haldedir. Karaciğerde yapılan bu globulin sentezini estrojenler arttırmır; artma, sentez yapan enzimlerin induksiyonu sonucunda meydana gelir. Hormonal etkinlik gösteren kısmı sadece serbest estrojen fraksiyonudur (1, 2).

Estradiol ve estron, hepatositlerde iki yönlü bir reaksiyon (interkonservasyon) ile biribirlerine dönüştürülürler. Estradiolün estrona dönüşümünü 17  $\beta$ -hidroksi dehidrojenaz sağlar. Estron ve estradiolun karaciğer ve diğer bazı dokularda oluşan ilk ve en önemli metaboliti estrioldür; buna döşüm 16  $\alpha$ -hidroksi estron üzerinden olur (1, 2). Estradiol ve estronun estriole dönüşümü, estriolun 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 glükuronik asit ile konjuge edilerek inaktif hale getirilir. Bu konjugatların büyük bir kısmı safra içinde itrah edilir. Fakat safra içinde barsaklara gelen konjugatlar enterohepatik siklusuna girerler. Konjugatların bir kısmı ise böbreklerden idrar içinde atılır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Deneysel çalışmamızda 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 loplarının aynı bölgelerinden biyopsi materyeli aldık. 1 mm<sup>3</sup>'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 OsO<sub>4</sub> çözeltisi ile postfiksasyon uyguladık (7). Rutin metod ile vestopal-W dolu jelatin kapsüllere koyduğumuz parçaların içersindeki rezinin polimerizasyonunu sağladık.

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

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

## BULGULAR

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

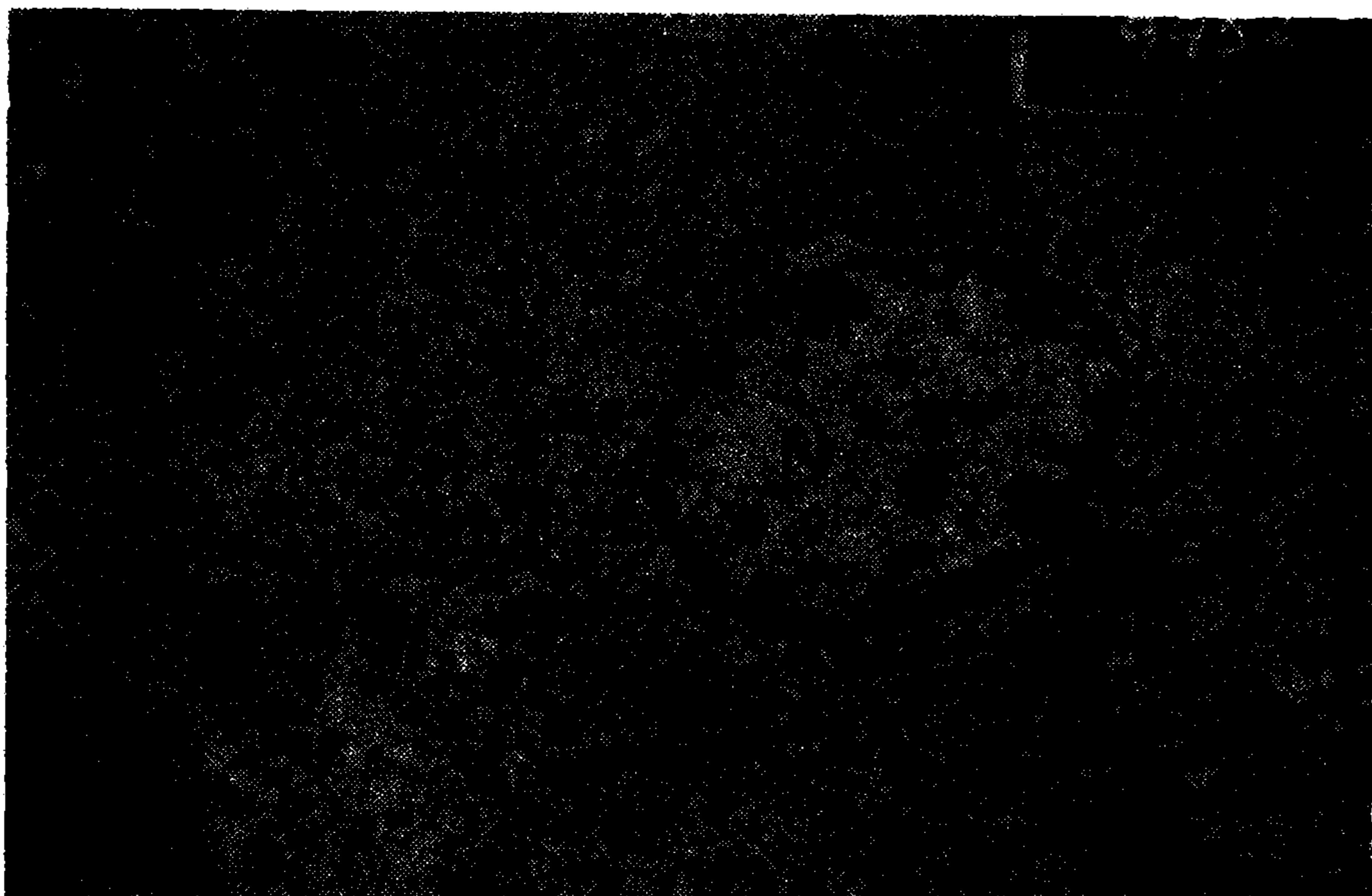
Kontrol grubu hepatositlerinde kromatin materyeli nükleus çeperinin iç yüzüne dayalı, tüm nükleusa eşit şekilde yayılmış olup, normal görünümüne sahip idi. Granüllü endoplazmik retikulum hücre içersinde yer yer gruplanmış, sitoplazma oldukça fazla sayıda glikojen partikülleri içeriyyordu. Mitokondriler yuvarlak veya hafifçe ovalleşmiş muntazam şeke 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 retikulum perinüklear bölgede ve nükleusu sarar tarzda biribirine paralel sisternalar şeklinde rastlandı (Resim: 3, 5). Bazı hücrelerde belli oranda deform 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 genişleme, içlerinde bazı inkluzyonlara rastlandı.

## İRDELEME VE SONUÇ

Bulgularımızda, karaciğerde gördüğümüz değişiklikleri iki grupta topladık. Bunlar:



Resim 1. Normal bir hepatositte granüllü endoplazmik retikulum ve glikojen partiküllerinin dağılımı. (GER) Granüllü endoplazmik 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 görülmüyordu.

### 2- Kupffer hücrelerinde gözlenen değişiklikler:

Bilindiği gibi estrojenler karaciğerde bazı organik iyonların (bromosulfotalein 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コレsterol itrahını hızlandırırlar ve kolesistopatiye zemin oluştururlar (1, 2).

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

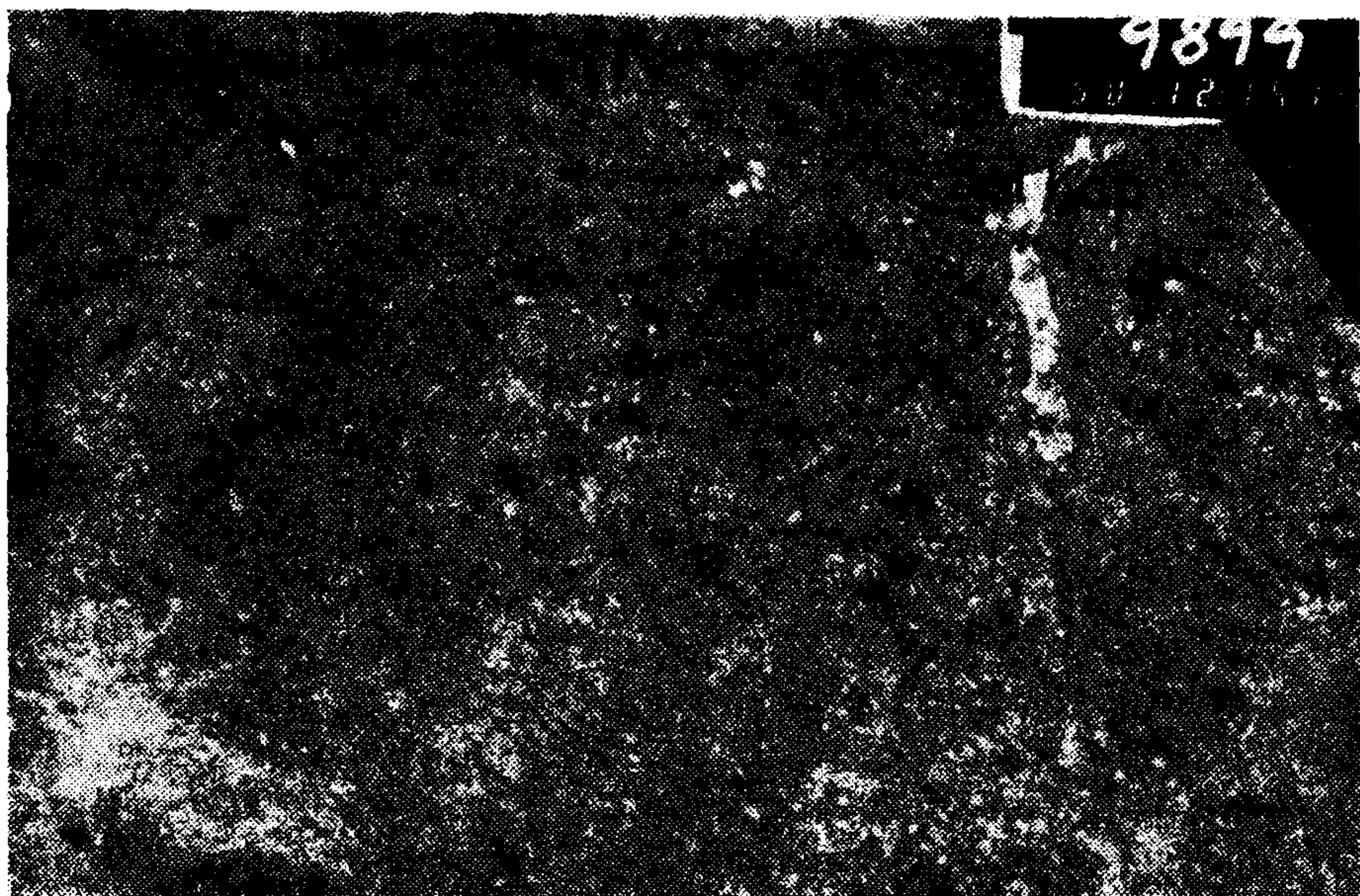
\* Kolestaz olayında, estrojenin, salgılama mekanizmasında geri dönüşümlü (reversibl) bir incinme oluşturarak bilirubin glükuronidin kanalcığa normal geçişini engellediğini düşünenler olduğu gibi (6), steroidlerin sıçanlar-



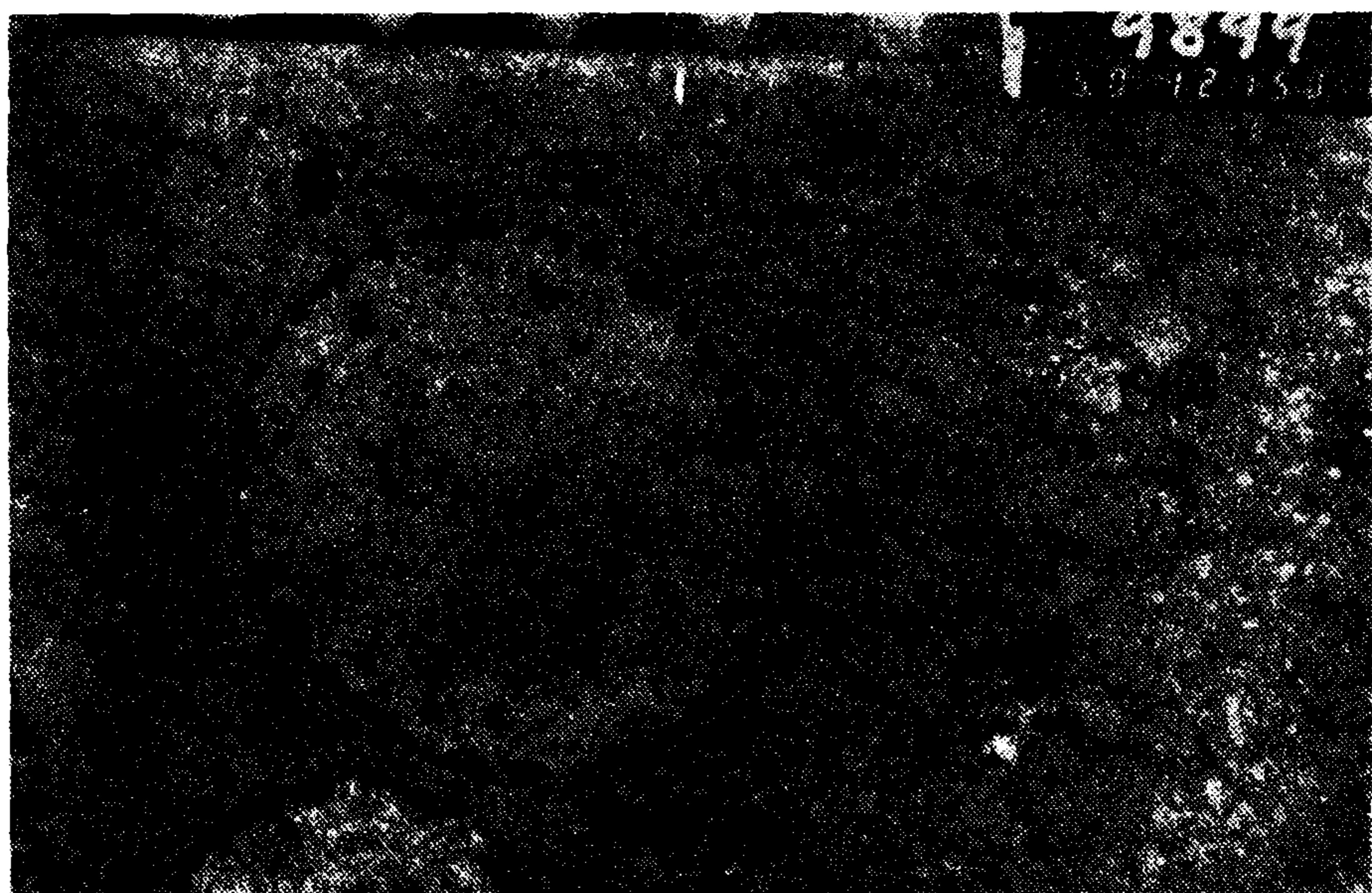
Resim 2. Deney grubu hayvanlarından nükleus ve nükleolusu büyümüş bir hepatosit. (N) nükleus, (Nük) nükleolus, (Sin) Sinusoid, (L) Lizozom, (M!) Mitokondri, (GER) Granüllü endoplazmik retikulum. Uranil asetat-Kurşun sitrat ( $\times 10000$ ).



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



Resim 4. Deney grubu hayvanında safra kapilleri genişlemesi ve bu kapillere yakını bölgede lipofüksin damlacıkları. (Saf kap) safra kapilleri. (Li Fuk) Lipofüksin damlacığı. Uranil asetat-Kurşun sitrat ( $\times 10000$ )



Resim 5. Deney grubu hayvan hepatositinde, nükleusu sarar tarzda birbirine平行 yerleşmiş granüllü endoplazmik retikulum sisternaları gözleniyor. (GER) Granüllü endoplazmik retikulum. (GLİ) Glikojen tanecikleri. (M) Mitokondriler. Uranil asetat-Kurşun sitrat ( $\times 10000$ )

da hızlı kolestazis meydana getiren torokolat injeksiyonunu izleyen duruma benzer hal oluşturmak üzere safra da 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 görülmemezse de uzun süreli aşırı miktarda verilen estrojen, karaciğerde faktör II, VII, IX, X gibi koagülasyon faktörlerinin sentezini artıracagından böyle bir sorun doğurabilir (9, 11). Özellikle nükleus çevresinde gördüğümüz granüllü endoplazmik retikulumun biribirine paralel sisternaları bu görüşü doğrular nitelikteydi.

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

Pek çok araştırcı, uzun süre estrojen kullanımının, karaciğer hücrelerinden kaynaklanan adenomlara neden olduğunu ileri sürer (4, 5, 12). Bütün de bazı hepatositlerde gözlenen hafifçe büyümüş nükleus ve çıkışlı nükoleolusun, estrojen uygulanmasını müteakip karaciğerde tümör oluşumuna bağlı bir değişikliğin olabileceğini düşündürdü.

## KAYNAKLAR

1. Kayaalp Oğuz.: *Tibbi 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.