

ETHINYL ESTRADIOL VE DESOGESTREL'İN MEME BEZLERİ ÜZERİNE HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ

Melda YARDIMOĞLU^a, Deniz MISIRLIOĞLU^b, Özlem ÖZMEN^c

ÖZET

Farklı dozlarda ve farklı sürelerle ethinyl estradiol ve desogestrel verilen dişi sıçanların meme bezleri histopatolojik olarak incelendi. Düşük dozda oral kontraseptif (OC)'lerin kısa süreli uygulanmasının herhangi bir risk doğurmadığı gözlenirken, uzun süre kullanıllarının risk faktörü olarak değerlendirilecek bazı yapısal değişimlere yol açabileceği saptandı. Yüksek dozda OC'lerin ise hem kısa, hem de uzun süreli uygulamalar sonucunda risk doğurabilecekleri sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: ethinyl estradiol, desogestrel, meme bezi.

SUMMARY

HISTOPATHOLOGICAL EFFECTS OF ETHINYL ESTRADIOL AND DESOGESTREL ON MAMMARY GLANDS.

Mammary glands of female rats which had been administered ethinyl estradiol and desogestrel were examined histopathologically. It was concluded that short time use of low dose oral contraceptives (OC) does produce any risk as long time use can give rise to certain structural changes which can appreciated as risk factors. The same risk factors were observed in both of and long time use of high dose OC's.

Key Words: ethinyl estradiol, desogestrel, mammary glands.

GİRİŞ

OC'ler içerdikleri steroid hormonlar nedeniyle memelerde büyümeye yaparlar. Memelerde oluşan bu dolgunluk ve duyarlığın genellikle estrojen komponentine ait bir yan etki olduğu kabul edilir. Estrojen tedavisi uygulanan kadınlarda meme kanseri insidansının artabileceği, fakat OC preparatlar içinde bir progestin ile kombine olarak ve azaltılmış dozlarda kullanılan estrogen'lerin belirgin bir karsinojenik etkiye sahip olmadıkları ileri sürülmür (1).

^a Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji ABD, BURSA

^b Yrd. Doç. Dr., Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji ABD, BURSA

^c Araş. Gör. Dr., Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji ABD, BURSA

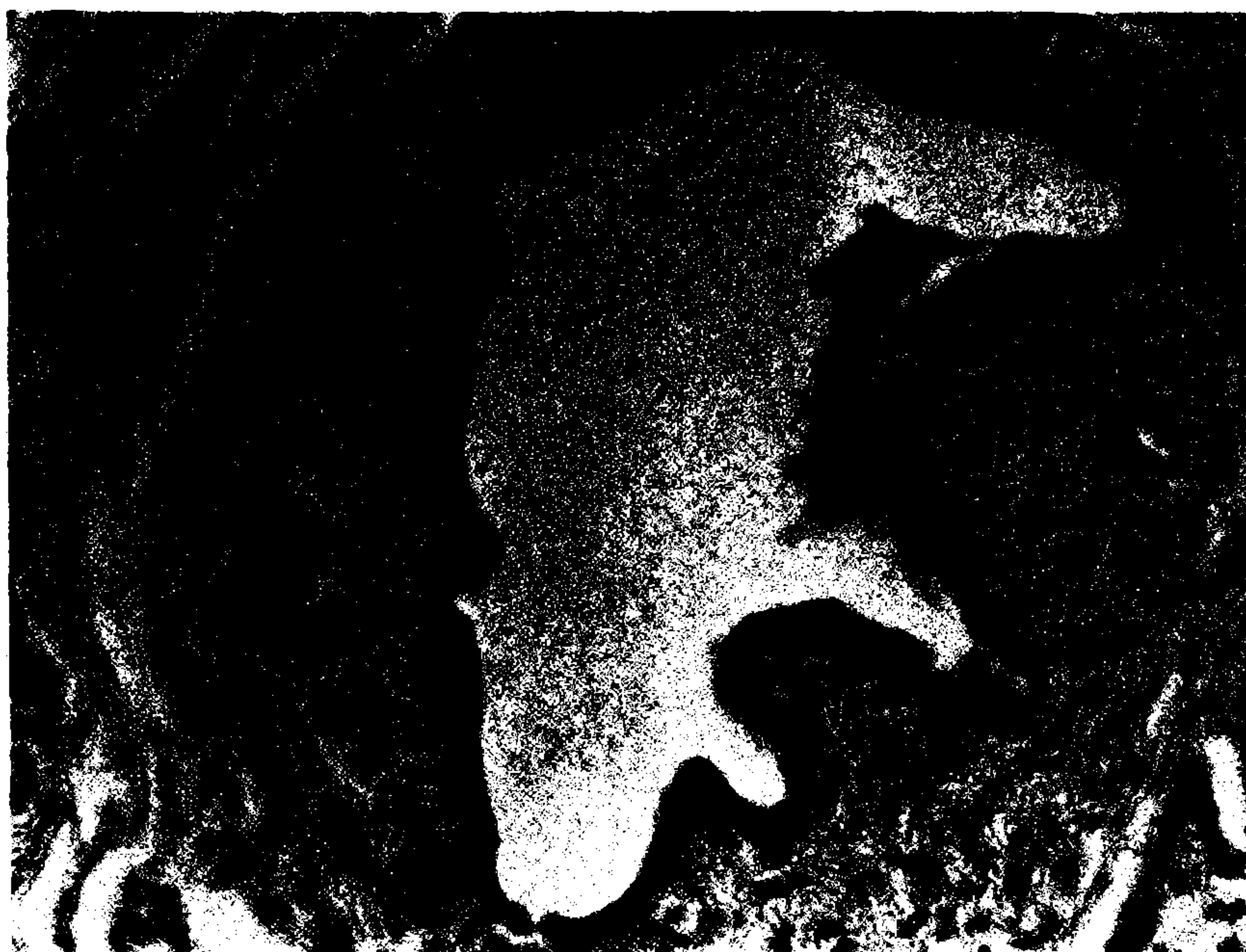
Bazı araştırmacılar OC'lerin memelerde fibroadenomatous fibrocystic ve diğer benign hastalıkların oluşumuna karşı koruyucu olduğunu ve bu hastalıkları % 50 oranında azalttığını savunurlar (2,3). Buna karşılık 150 mcg desogestrel ve 30 mcg ethinyl estradiol içeren kombine bir OC'in güvenirliliğinin araştırıldığı çok merkezli, geniş kapsamlı bir çalışmanın sonucunda bu preparatin benign meme hastlığının gelişimini genellikle uyardığı bildirilmiştir (4).

Meme kanseri için benign meme hastlığının bir risk oluşturduğu bilinmektedir. Drife (5) kombine OC'lerin bazı benign meme hastalıklarına karşı koruyucu olmakla birlikte meme kanseri riskini azaltamalarını, çünkü kombine OC'lerin其实 sadece meme kanseri ile ilişkili olmayan benign meme hastlığı tiplerine karşı koruyucu olduklarını bildirmiştir.

OC kullanımının daha yaygın olduğu gelişmiş ülkelerde, meme kanserlerinin en yaygın neoplasma olması bu konudaki kuşkuların sürekli yeniden gündeme gelmesine neden olmaktadır (2). Çoğu çalışmalarda meme kanseri riski arasında tümüyle ilişki bulunmamış olmakla beraber, son zamanlarda yapılan çalışmalarda 36 yaşından genç kadınlarda ve hatta belki de 45 yaşından genç kadınlarda bile meme kanseri ve uzun süre OC kullanımı arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. OC'lerin yeni meme tümörlerinin gelişimini teşvik ettikleri ya da kanser gelişimini hızlandırdıkları konusu ise henüz açık değildir (6). Miller ve arkadaşları (7) 45 yaşından önce meme kanseri riski ile OC kullanımı arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve özellikle uzun süre OC kullanımının meme kanseri riskini artırabileceğini göstermişlerdir. Schildkraut ve arkadaşları (8) farklı subgruplardan oluşan genç kadınlar arasında OC kullanımıyla ilişkili olarak meme kanseri riskinde bir artış olduğunu bildirmiştirlerdir. Bu araştırmacılar 45 yaşından genç kadınların subgruplarının analizinde OC kullanımını ve meme kanseri riski arasında ilişki olmadığını, bununla beraber 5 yıl ya da daha fazla süre OC kullanan nullipar kadınlarda, hastane ve toplum kontrolleri ile karşılaşıldığı zaman meme kanseri riskinde artış olduğunu gözlemiştir.

Bazı hasta gruplarında geçmişte aileden gelen bir predispozan ya da kişisel mastopatisi olanlarda OC kullanılmasıyla meme kanseri insidansının artabileceği ileri sürülmüştür. Östroprogestatif alınması sırasında ya da daha sonra amenore eşliğinde galaktore meydana gelebileceği ve prolaktin salgılanmasının estrogenler tarafından artırıldığı halde progestatifsler tarafından frenlendiği belirtilmiştir (9).

Sentetik steroid hormonların kontraseptif olarak kullanımının güvenilirliği sığan, köpek ve maymunlarda denenmiştir. Progesteronların veya sentetik progestinlerin tümör uyarıcı etkisi Rodent, kedi ve maymunlarda da bazı durumlar altında izlenememiştir. Yeni kanıtlar insanlardaki meme tümörlerinde progesteron'un da rolü olduğuna işaret etmekte olup kontraseptif steroidlerin tamamen risksiz olamayacağı bildirilmiştir (10). Deney hayvanlarında diethylstilboestrol'ün karsinojenik etkili olduğuna dair yeterli bulguların var olduğu, farelerin de insanlarda bildirilene benzer tipte bir karsinojenite gösterdikleri ve ilgili hedef organların vagina, serviks, uterus, ovaryum, meme bezleri ve testisler olduğu bildirilmiştir (11).



Resim I. 45 gün hafif dozda OC uygulanan sıçanda süt kanalı epitelinde hiperplazi (x1000)

Çalışmamızda ancak benign meme hastalığı konusunda olumsuz etkileri olabileceği bildirilen EE+desogestrel'in, ergin dişi sıçanların memeleri üzerinde olumsuz etkileri olup olmadığını histopatolojik olarak incelemeyi planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 80 adet ergin dişi beyaz sıçan kullanıldı. 56 sıçanda Desolett (organon) oral intubasyon yolu ile verildi.

Farklı dozda OC alan deney grupları:

1-Yüksek doz deney grubu sıçanlara 0.12 mg/kg/gün EE+0.6 mg/kg/gün desogestrel, 5-10-15-20-25-30 gün süreyle verildi.

2-Hafif doz deney grubu sıçanlara 0.0006 mg/kg/gün EE+ 0.0003 mg/kg/gün desogestrel, 5-11-15-20-25-30-35-40-45 gün süreyle verildi.



Resim II. 40 gün hafif dozda OC uygulanan sığanda meme fibroadenomu, artan asinustar ve süt kanalları (x240)

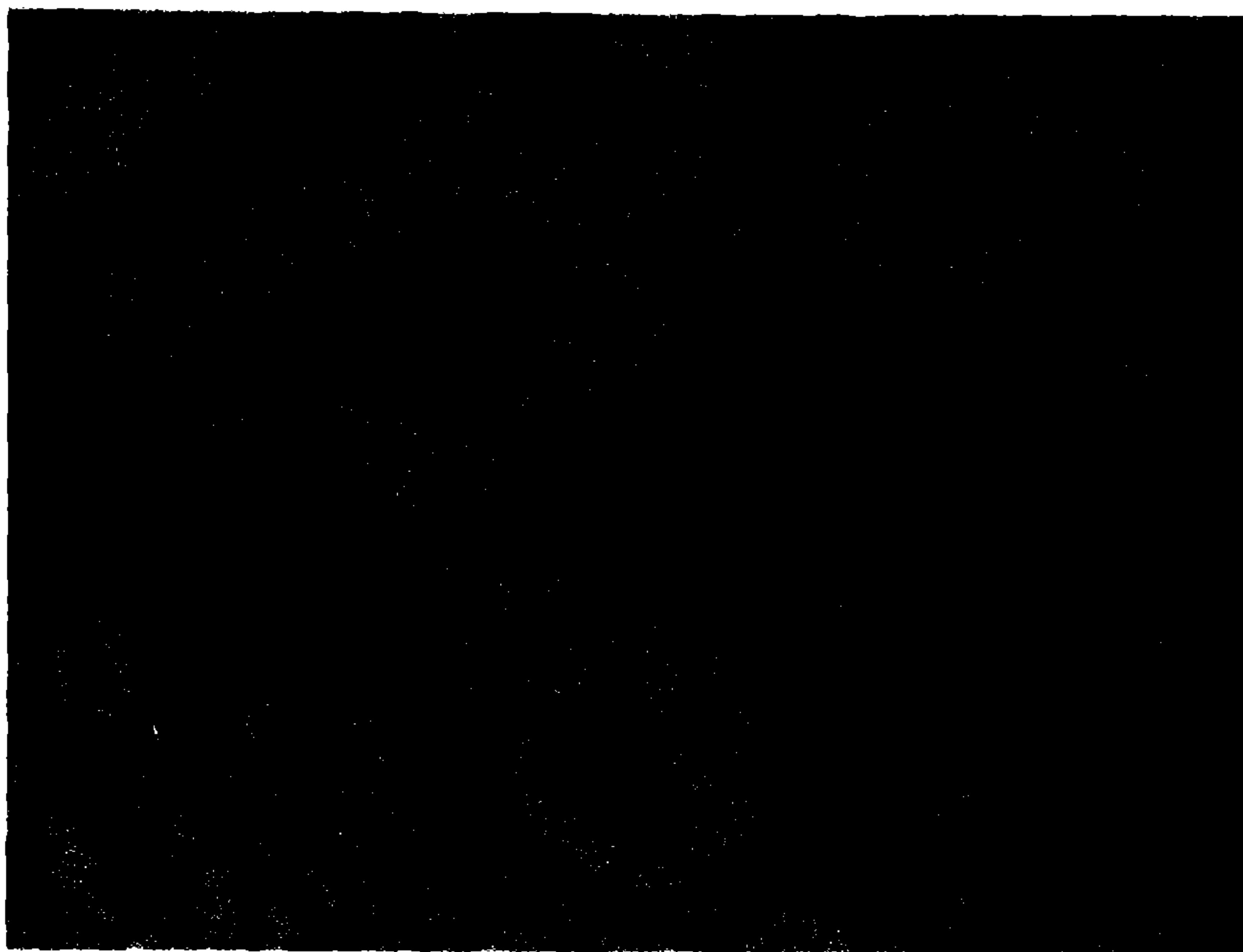
Deneme sürelerinin sonunda alınan meme bezleri nötral formalinde fiske edildi ve bilinen yöntemlerle 5 μm 'lik parafin kesitleri elde edildi. Kesitler Harris Hematoksilen Eosin ve Masson trikrom teknikleri ile boyandı (12) ve ışık mikroskopunda değerlendirildi.

BULGULAR

a) Hafif doz deney grubu: 5-10-15-20-25 gün süreyle OC uygulanan hayvanların memelerinde makroskopik ve mikroskopik olarak herhangi bir değişme gözlenmedi.

30 gün daha uzun süreyle hafif dozda kontraseptif uygulanan sığanların memelerinde ise makroskopik olarak, bir olgu haricinde değişiklik gözlenmezken, 40 gün süreyle ilaç uygulanan bir sığanın sol thoracal meme lobunda 2.5x1.5x2 cm boyutlarında bir kitle saptandı.

Makroskopik bulgu gözlenmeyen 30-40 ve 45 günlük hafif doz deney gruplarının memelerinde mikroskopik olarak süt kanallarında lumene doğru papillar çıktılar ve



Resim III. 40 gün hafif dozda OC uygulanan sincanda meme bezinde süt kanalında kistik genişleme ve papiller uzantı (x 640)

kanal epitellerinde yer yer hiperplaziler (Resim I) ile özellikle süt kanalları çevresinde bağ doku artışı dikkati çekti.

Tümöral kitle saptadığımız 40 günlük hafif doz deney grubunda bir sincana ait memenin mikroskopik incelemesinde, prolifere olan asınar epitelin çok sayıda yeni asinus'lar ve süt kanalları oluşturduğu görüldü (Resim II). Ayrıca süt kanallarında yer yer kistik genişlemeler ile bazı süt kanallarında lumene doğru papiller uzantıları olduğu ve bağ dokuda da yer yer proliferasyonlar şekillendiği gözlandı. Bu olgu meme fibroadenomu olarak tanımlandı (Resim II, III, IV).

b) Yüksek doz deney grubu: 5 ve 10 gün süreyle yüksek dozda OC verilen sincanların memelerinde mikroskopik olarak bir değişiklik gözlenmezken, mikroskopik olarak dikkati çeken tek değişiklik interstiyel dokuda hafif bir ödem tablosu idi. 15 gün ve daha uzun süreyle OC verilen sincanların memelerinde de makroskopik bir bulgu saptanmadı. Mikroskopik olarak ise bazı süt kanallarında lumene doğru pupiller uzantıları (Resim V) ile kanal epitellerinde yer yer hiperplazi görüldü ve özellikle kanallar etrafında bağ doku artışı da dikkati çekti.



Resim IV. 40 gün hafif dozda OC uygulanan sığanda fibroadenomlu meme bezinde bağ doku artışı (x 640)

TARTIŞMA

Farklı normal kadınlardan alınan meme dokusundaki mikroskopik yapıdaki büyük farklılıktan dolayı, OC tarafından oluşturulan histolojik değişikliği belirlemenin zor olduğu veya gösterilmesinin mümkün olmadığı bildirilir (13). Bazı kadınlarda OC alındığı zaman biraz aşırı olarak memelerde duyarlılık ve şişme olayı meydana geldiği, bu semptomların olasılıkla lokal sirkülasyon değişimine ve dokularda sıvı tutulmasına bağlı olduğu belirtilmiştir. Estrogen/progesteron oranının estrogenler lehine değişmesinin dokuda su ve elektrolit tutulmasını artırarak interstisyel ödem oluşturduğu anlaşılmıştır (9,13). Çalışmamızda, 0.12 mg/kg/ EE+0.6 mg/kg desogestrel verilen yüksek doz deney gruplarında, meme bezi interstiyumunda hafif bir ödem tablosuna rastlanmıştır.

Estrogenlerin, galaktoforların ve meme konjonktif dokusunun büyümernesini uyardıkları bilinmektedir (9,13). Çalışmamızda da yüksek dozda ve hafif dozda uzun



Resim V. 15 gün yüksek dozda OC uygulanan sincanda meme bezinde süt kanalının lumenine doğru papiller çıkışınlar (x 1000)

süre OC verilen sincanların meme bezlerinde süt kanalları çevresinde bağ doku artışı dikkati çekmiştir.

OC'lerin sincan memesinde sebep oldukları morfolojik ve histokimyasal değişimlerin incelendiği bir çalışmada, 10 gün süreyle hergün 1 mg ethynadiol diacetat + 0.1 mg mestranol alan sincanların süt bezlerinde tek tek ve gruplar halinde sıralanmış terminal kısımların arttığı, 20 gün OC alan sincnlarda, 10 gün OC alanlara göre gruplanmalarda artma olduğu, 30 gün OC alan sincnlarda ise süt bezi içinde bez lopçuklarının sayısında çok fazla artma olduğu ve bazı terminal kısımların tamamen alveollere dönüştüğü bildirilmiştir. Ayrıca hücrelerin lumene doğru şişkinlik gösterdiği, fakat 10-20-30 gün OC uygulanan sincanların meme bezlerinde histosimik olarak büyük bir farklılık görülmediği de belirtilmiştir (14). Çalışmamızda uzun süre (40 gün) hafif dozda OC verilen sincanda meme fibroadenomu'na rastlandı. Mikroskopik incelemede çok sayıda süt kanalları, bu kanal epitellerinde yer yer hiperplazi ve lumene doğru papiller uzantıları beraber asinus epitellerinin prolifere olduğu gözlandı. Yukarıdaki çalışmadaki bulgular, bizim çalışmamızdaki bulgularla benzerlik içersindedir. Ayrıca çalışmamızda OC'in alınma süresi ve dozu ile lezyonların görülmesi arasında da bir

paralellik saptandı. 30 günün üzerinde hafif dozda, 15 günün üzerinde yüksek dozda OC alan sıçanların memelerinde hiperplaziler saptandı. En belirgin değişiklik ise 40. günden sonra fibroadenoma oluşumu olarak gözlendi.

Progesteronun, galaktaforların terminal hücrelerinin değişimini uyararak asinus epitel hücrelerinin gelişmesinden sorumlu olduğu ve meme bezini prolaktinle sağlanan laktasyon döneminde hazırladıkları bilinmektedir (9,13). 10 gün süre ile günde 1 mg ethynadiol diacetate ve 0.1 mg mestranol alan sıçnlarda birkaç genişlemiş süt kanalı lumeninin ömensiz miktarda homojen sekret içerdiği, deneme süresinin 30 güne çıkarılmasının sonucu olarak, genişlemiş veya dar lumenler içinde vakuolize homojen sekret olduğu belirtilmiştir (14). Çalışmamızda uzun süre hafif dozda OC verilen sıçnlarda süt kanallarında yer yer kistik genişlemeler ve lumende sekresyon ürünlüne rastlanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda kontrol grubu sıçanların memelerinde hiçbir patolojik bulguya rastlanmazken, OC verilen sıçnlarda bazı histolojik değişimler saptanmıştır. Ancak deney gruplarında gözlenen bu bulgular istatistikî olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna rağmen yüksek dozda kullanıldıklarında OC'lerin risk yaratabileceği, hatta günümüzde kullanılan düşük dozlu OC'lerin bazı predispozan faktörler altında yatkın bünyelerde memelerde iyi huylu üremelere yol açabileceği kanısındayız. İyi huylu başlayan üremelerin zamanlı kötü huylu üremelere dönüşebileceğinin unutulmamalıdır. Bu nedenle OC'lerin mutlaka doktor kontrolü altında kullanılması ve bünyeye uygun dozda bir OC'in seçilmesinin güvenilirlik açısından şart olduğu inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Kayaalp O: Tıbbi Farmakoloji. Oral kontraseptifler. IV Baskı III. cilt. Feryal müuatbaacılık Sanayi Ankara 1989, 2620-2648.
2. Kols MA, Rinehart W, Piotrow PT, Doucette L, Quillin WF: *Breast cancer*. Population Reports, A(6):201-202, 1982.
3. Wingaard LB, Brody TM, Larner J, Scnartz A: Oral contraceptives: Human pharmacology molecular to clinical. Mossy year book, 1991, p.508-509.
4. Walling M: *A multi-centre efficacy and safety study of an oral contraceptive containing 150 mcg desogestrel and 30 mcg ethinyl estradiol*. Contraception, 46:313-326, 1992.
5. Rife J: *The benefits of combined oral contraceptives*. British Journal Obstetrics and Gynaecology, 96:1255-1250, 1989.
6. Khanna J, Van Look PFA, Griffin PD: *Breast cancer*. Biennial Report, 114-115, 1990-1991.
7. Miller DR, Rosenberg L, Kaufman DW, Stolley Q, Warshauer ME, Sphapiro S: *Breast cancer before age 45 and oral contraceptive use: new findings*. American Journal of Epidemiology. 129(2):269-279, 1991.

8. Schilokraut JM, Hulka BS, Wilkinson WE: *Oral contraceptives and breast cancer: A case-control study with hospital and community controls.* Obstet Gynecol, 76: 395, 1990.
9. Dökmecl İ: Hipotalamo-hipofizer hormonlar ve cinsiyet hormonları. Farmakoloji. İlaç uygulamalarında temel kavamlar. 1992. p.483-522
10. Rutteman GR: *Contraceptive steroids and the mammary gland: is there a hazard? Insights from animal studies.* Breast Cancer Res Treat (Netherlands), 23 (1-2):29-41, 1992.
11. Marueros M, Tomatis L: *Diethylstilbestrol: II. pharmacology, toxicology and carcinogenicity in experimental animals.* Eur J Cancer (England). 29 (1): 149-155, 1992.
12. Drury RAB, Wallington EA: Carleton's histological technique (4 th ed), Oxford University Press, 1967, p. 128-130, 167-169.
13. Rosenfield A, Fathalla MF: Oral hormonal contraception. The breast. The F-I-G-O Manuel of human reproduction. Family planning. The Parthenon Publishing Group. 1990, p. 41.
14. Erem T: *Ovulasyonu enleyen ilaçların verilmesinden sonra sıçan memesinde morfolojik ve histokimyasal inceleme.* Ankara Univ. Diş Hek. Fak. Derg. 2(1): 37-53, 1975.