

A.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum Bilgisi ve Jinekoloji Kürsüsü
Prof. Dr. M. Zeki Doğaneli

A.Ü. Veteriner Fakültesi Genel ve Deneysel Patoloji Kürsüsü
Prof. Dr. Sâti Baran

KOYUNLARDA YÜKSEK DOZDA STİLBESTROL VE PROGESTERON ENJEKSİYONLARININ UTERUSA ETKİLERİ

M. Zeki Doğaneli* Erol Alaçam** İ. Ayhan Özkul***

The effects of high doses injections of stilbestrol and progesterone on the ewes uterus.

Summary: *Present study were designed to determine the effects of high doses injections of stilbestrol and progesterone, upon the incidence of pathological changes in the uterus of the 15 ovariectomised ewes. These ewes were divided into 3 groups. Every groups contains 5 ewes. Stilbestrol were injected in 1 st and 2 nd groups at 50 and 100 mg|daily dose levels respectively, while progesterone was injected 250 mg|daily dose in third group, during the 30 days trial. Three days after the last injections laparatomy were performed to the ewes and histopathological sections were prepared.*

Cystic glanduler hyperplasia of the endometrium could not be produced by means of both stilbestrol and progesterone treatment. Various sizes of cystes were observed in the seroza of the uterus of the ewes which were treated with stilbestrol. In a single ewe of this group adenomyosis was observed. In the uterus of all ewes treated with progesterone Leiomyoma were observed.

Özet: *Bu çalışma koyunlarda yüksek dozda stilbestrol ve progesteron enjeksiyonlarının uterusu oluşturabileceği patolojik durumları araştırmak üzere yapıldı. Bu amaçla ovariectomie yapılmış 15 adet koyun beşer hayvanlık 3 guruba ayrılarak, 1. guruba 50 mg|günlük stilbestrol, 2. guruba 100 mg|*

*Prof. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum B. ve Jinekoloji K., Ankara

**Doç. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum B. ve Jinekoloji K., Ankara

***Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi Genel ve Deneysel Patoloji K., Ankara

günlük stilbestrol, 3. guruba ise 250 mg/günlük dozlarda progesteron, 30 gün süre ile kas içi yolla enjekte edildi.

Daha sonra laparotomi ile bütün koyunların uterusları çıkartıldı ve histopatolojik muayeneleri yapıldı. Histolojik bulgulara göre her üç grup koyunda da kistik endometrial hyperplasia şekillenmedi.

Buna karşılık stilbestrol enjekte edilen hayvanların uterus serozasında çeşitli büyüklükte kistler ve bir koyunda da adenomyosis görüldü. Progesteron verilen hayvanların hepsinde ise uterusun propria mukozasında leiomyoma şekillendi.

Giriş

Koyunlarda egzogen olarak alınan veya endogen olarak çokça salgılanan östrojenlere bağlı olarak, sterilite, prolapsus uteri, uterus inertiasına bağlı güç doğumlar, ölü doğumlar, pelvis ligamentlerinde relaksasyon ve endometrial hyperplasia olguları görülmektedir (7, 9).

Laing (7), *Trifolium Subterraneum* (yeraltı tırfılı) adı verilen bitkide östrojen içeriğinin fazla olması nedeniyle, özellikle bu bitkinin bol bulunduğu çayırarda otlayan koyunlarda infertilitenin yaygın olduğunu, henüz tohumlanmamış hayvanlarda laktasyonun başladığını ve endometrium'larında kistik hyperplasia'nin şekillendiğini bildirmektedir. Hastalanan hayvan sayısının yüksek olduğunu, koçların ise etkilenmediğini eklemektedir. Yazara göre adı geçen bitkinin kurutulmuş her 100 gr. ında 0,01 mg östradiol bulunmaktadır.

Endogen hyperoestrogenism, özellikle ineklerde ovaryum kistleri ya da granulosa hücre tümöründe görülür. Bu iki hastalıkta uterus mukozasında belirgin bir hyperplasia ve endometrial bezlerde kistik dilatasyon şekillenmekte ve bazı olgularda kistik dilatasyonun çok belirgin olması sonucu histolojik kesitlerde İsviçre peyniri görünümü almaktadır (8, 9).

Endometrium'un hyperplasia'sine *Endometrium'un Cystik Hyperplasia'si*, *Cystik Hyperplasiik Endometritis* gibi çeşitli isimler verilmiştir. Aslında kistik hyperplasia, hyperplasia'nin ilerlemiş bir şeklidir. Kistik hyperplasiik endometritis ise kistik hyperplasia'nin yangı ile birlikte olan türüdür. Dişi köpek ve kedide endometrium'un hyperplasia'si çoğunlukla endometritis ile sonuçlanır. Öbür hayvan türlerinde hyperplasia'nin endometritis'e dönüşmesi daha az olasıdır (8).

Underwood ve arkadaşları (11), altı ay süre ile gūnaşırı stilbestrol enjekte ettikleri koyunlarda endometrial hyperplasia oluştuğunu bildirmektedirler.

Eskiden bu hastalığı oluşturan esas öğenin hormonal denge bozukluğu ve hyperoestrogenizm olduğu kabul edilirdi. Brodey ve Fidler (2), ve Teunissen (10), gibi araştırmacılar dencysel olarak, uzun süre progesteron enjekte edilen hayvanlarda kistik glandular hyperplasie'nin oluşabileceğini kanıtlamışlardır.

Dow (4, 5,6), ovariectomie yapılarak ovaryumların doğal etkilerinden kurtarılmış köpekler üzerinde yaptığı bir seri çalışmalar sonucunda, 400 gün süre ile 0,5-10 mg/günlük stilbestrol yahut oestradiol monobenzoat enjekte ettiği hayvanlarda kistik hyperplasie'nin oluşmadığını, buna karşılık 60 gün süre ile 10 mg/günlük progesteron enjekte ettiği köpeklerin endometriyumlarında kistik glandular hyperplasie'nin şekillendiğini ileri sürmektedir. Yazar buna dayanarak yüksek dozda progesteronun endometritis'in gelişmesine neden olduğunu, progesteronun etkisi ortadan kalktığında klinik belirtilerin gözden kaybolarak, purulent akıntının kesildiğini eklemektedir.

Doğaneli ve arkadaşları (3), ovariectomie yapılmış koyunlar üzerinde uyguladıkları çalışmada progesteron etkisi altındaki uterusun enfeksiyonlara karşı daha duyarlı olduğunu saptamışlardır.

Bu çalışmada ise, kısa sürede çok yüksek dozda yapılan stilbestrol ve progesteron enjeksiyonlarının deneme hayvanı olarak kullanılan koyunların uterusları üzerindeki etkileri araştırıldı.

Materyal ve Metot

Bu çalışma bilateral ovariectomie yapılarak ovaryumların doğal hormonal etkilerinden kurtarılmış 15 adet koyun üzerinde yapıldı. Hayvanlar Karaman ırkından olup, 2-4 yaşlarında idiler ve daha önce 1 ya da 2 doğum yaparak döl verimi yönünden sağlıklı olduklarını kanıtlamışlardı.

Önce genel anestezi altında ovariectomie yapılan koyunlar, 1 aylık bir dinlenme döneminden sonra 5'er hayvanlık 3 guruba ayrıldılar.

Birinci guruba: 50 mg/günlük stilbestrol (Östrovat R)

İkinci guruba: 100 mg/günlük stilbestrol (Östrovat R)

Üçüncü guruba: 250 mg/günlük progesteron (Proluton Depot R) Otuzar gün süre ile kas içi yolla enjekte edildi.

Enjeksiyonların bitiminden 3 gün sonra bütün koyunlara laparotomi yapılarak uterusları çıkartıldı. Uterusun çeşitli kısımlarından

alınan doku örnekleri histolojik inceleme için önce % 10 formalin ile tespit edildi ve daha sonra 5-10 mikron kalınlığındaki kesitler hazırlanarak Hematoksilen eosin (HXE), Van Gieson ve Masson'un Trichrome boyası ile boyandı ve mikroskopta incelendi.

Bulgular

Makroskopik ve mikroskopik bulgular: Günde 50 ve 100 mg stilbestrol enjekte edilen koyunların uterus serozasında, makroskopik olarak ta görülebilen, ve çapları 2 mm ile 1,3 cm arasında değişen, oval, yuvarlak ve düzgün olmayan biçimlerde ince duvarlı kistlerin saydam bir sıvı içerdikleri izlendi (Bk. resim 1-2). Ayrıca endometrium'un histolojik bakısında lamina epithelialis'te yer yer dökülmeler görüldü.

Günde 100 mg stilbestrol enjekte edilen bir koyunun uterusunda endometriosis (adenomyosis) şekillendiği saptandı (Bk. resim 4).

Stilbestrol enjekte edilen hiçbir koyunda endometrial kistik hyperplasie görülmedi.

Günde 250 mg progesteron enjekte edilen koyunlarda ise, lamina epithelialis'in normal görünümde olduğu, propria mukozada ise bütün koyunlarda "Leiomyoma"nın şekillendiği saptandı (Bk. resim 3). Progesteron enjekte edilen hayvanlarda da kistik hyperplasie'ye rastlanılmadı.

Tartışma

Çalışma sonunda elde ettiğimiz bulgulara göre, 30 gün süre ile yüksek dozda stilbestrol ve progesteron enjekte edilen koyunlarda kistik endometrial hyperplasie'nin şekillenmediği saptanmıştır.

Dow (6), köpekler üzerinde yaptığı çalışmada, 400 gün süre ile stilbestrol enjekte ettiğini ve bu süre sonunda uterusunda kistik hyperplasie'nin şekillenmediğini ileri sürmektedir. Araştırmacı buna karşılık kemirici laboratuvar hayvanlarına yapay veya doğal östrojenler verildiğinde kistik hyperplasie'nin izlenebildiğini bildirmektedir. Araştırmacıya göre östrojen enjeksiyonlarına başladıktan sonra hafif bir proliferasyon görülmekte, daha sonra bu değişiklikler fazla devam etmemekte ancak acinilerde hafif bir genişleme olmaktadır. Uzun süren enjeksiyonlara bağlı olarak konnektif dokuda değişimler göze çarpmakla birlikte kistik hyperplasie oluşmamaktadır. Dow (4, 5, 6).

çalışmalarında serozada oluşan bir değişimden söz etmemiştir. Bizim çalışmamızda stilbestrol enjekte edilen bütün koyunların uterus serozasında 2 mm ile 1,3 cm çaplarında yuvarlak, oval ve düzgün olmayan biçimlerde, ince duvarlı, saydam bir sıvı içeren kistlere yaygın olarak rastlandı. Pamukçu (8), dişi köpeklerde uterus serozası üzerinde ince duvarlı saydam bir sıvı ile dolu kistlere arasına rastlandığını, kimi olgularda kistin kökenini saptamanın mümkün olmadığını, kimi olgularda ise kistlerin, endometrial bezlerin myometrium'u geçerek seroza altına kadar gelmeleri sonucu oluştuğu şeklinde açıklamakta ve seroza kistlerinin yalnız yaşlı hayvanlarda görüldüğüne dikkati çekmektedir. Bizim bulgularımıza göre şekillenen kistlerin endometrium bezleri ile bir ilişkisi bulunmamaktadır (Bk. resim 1-2). Sadece stilbestrol enjekte edilen koyunların hepsinde birden görülen bu durumun etyolojisi hakkında daha ileri bir çalışma yapmanın uygun olacağı kanısındayız.

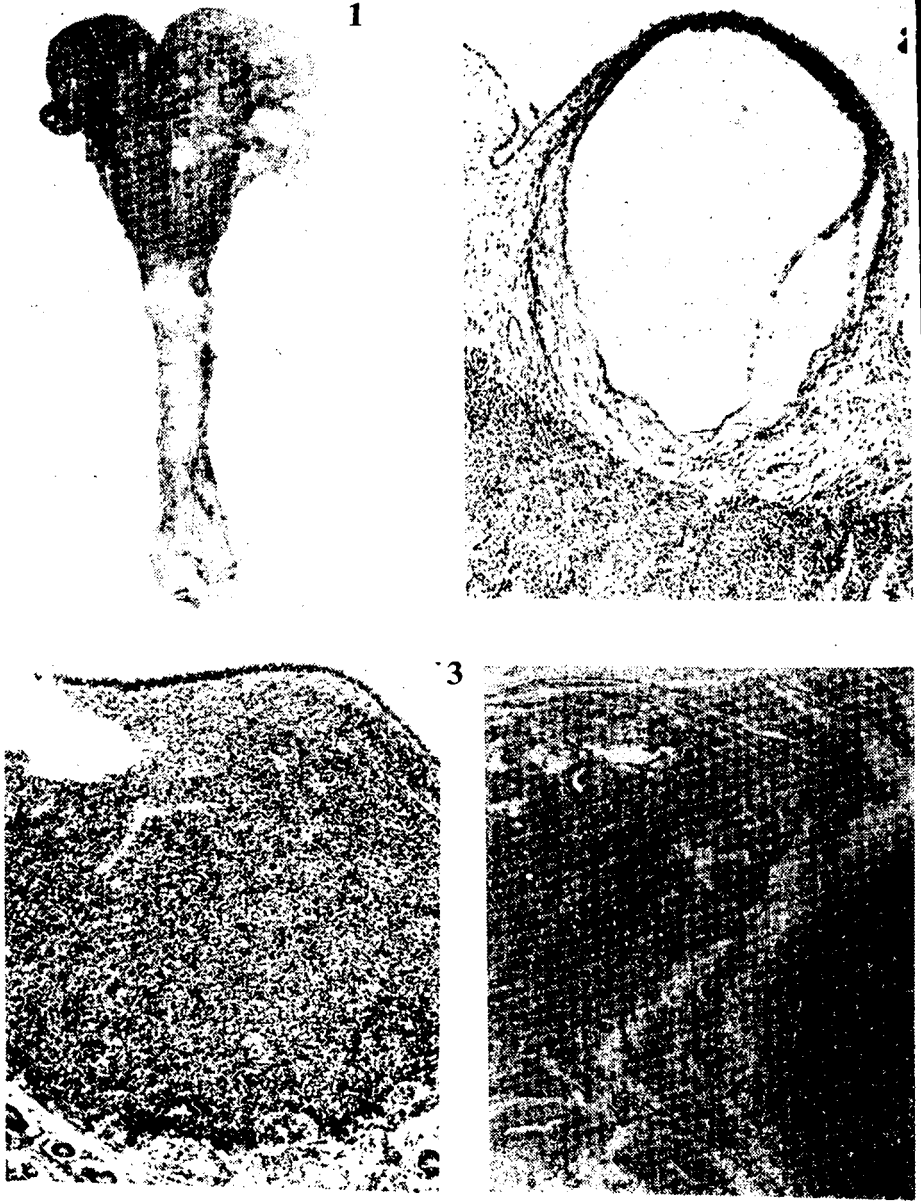
Stilbestrol enjekte edilen bir koyunda ise endometriosis (adenomyosis) şekillendi (Bk. resim 4). Bloom (1), adenomyosis'in hormonal dengesizliğe ve özellikle hyperostrogenizme bağlı olabileceğini bildirmektedir. Bizim olgumuzda bu görüşe uygun bir görünümde-dir.

Brodey ve Fidler (2), Teunissen (10) gibi araştırmacılar progesteron enjeksiyonları ile uterusu kistik hiperplazi'nin oluşacağını ileri sürmektedirler. Dow (6), 60 gün süre ile günlük 10 mg progesteron verdiği köpeklerde kistik endometrial hiperplazi'nin şekillendiğini bildirmektedir. Biz 30 gün süre ile, günde 250 mg progesteron enjekte ettiğimiz koyunlarda hiperplazik bir değişim izleyemedik ancak progesteron enjekte ettiğimiz bütün koyunların uteruslarında leiomyoma şekillendi (Bk. resim 3).

Bloom (1) ve Pamukçu (8) bu tümörün oluşumunun uzun süren oestrogenik etkiye bağlı olabileceğini ileri sürmektedirler. Bloom (1), köpeklerde uzun süren östrogen enjeksiyonlarının uterus leiomyoması oluşturmadığını fakat küçük laboratuvar hayvanlarında şekillendirebildiğini iddia etmektedir. Bu bilgilerin ışığı altında bizim bulgularımız değişik bir görünüştedir. Hyperoestrogenik etki altındaki koyunlarda bu tip bir değişiklik görülmediği halde progesteron enjekte edilen bütün koyunlarda Leiomyoma'nın şekillendiği saptanmıştır. Bu konuda da daha kapsamlı bir araştırmanın gerekliliği ortadadır.

Literatür

1. **Bloom, F.** (1954): *Pathology of the dog and cat*. Amer. Vet. Publications. Evanston, Illinois, 463.
2. **Brodey, R. S., L. J. Fidler** (1966): *Clinical and pathologic findings in bitches treated with progestational compounds*. J.A.V.M.A., 149, 1406-1415.
3. **Doğaneli, M. Z., N. Aydın, E. Alaçam** (1978): *Koyunlarda öst-rüs siklusunun çeşitli dönemlerinde uterusun enfeksiyonlara karşı koyma gücü üzerinde araştırma*. A.Ü. Vet. Fak. Derg, XXV, 4, 674-685.
4. **Dow, C.** (1957): *The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch*. Vet. Rec., 69, 50, 1409-1415.
5. **Dow, C.** (1958): *The cystic-hyperplasia-pyometra complex in the bitch*. Vet. Rec., 70, 49, 1102-1108.
6. **Dow, C.** (1959): *Experimental reproduction of the cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch*. J. Path. Bact., 78, 267-278.
7. **Laing, J. A.** (1970): *Fertility and Infertility in the domestic animals*. 2nd Ed., Bailliere Tindal and Cassel, London, 480.
8. **Pamukçu, M.** (1975): *Veteriner Patoloji, III. Dişi üreme organlarının hastalıkları*. Ank. Üniv. Basımevi, Ankara, 213.
9. **Roberts, S. J.** (1971): *Veterinary obstetrics and genital diseases (The-riogenology)*, Published by the author, Ithaca, New-York, 776.
10. **Teunissen, G. H. B.** (1952): *The development of endometritis in the dog the effect of oestradiol and progesterone on the uterus*. Acta Endocrinol., 9, 407-420.
11. **Underwood, E. J., F. L. Shier, J. E. Peterson** (1953): *The effects of prolonged injections of stilbestrol on the ewe*, Aust. vet. J., 29, 206-211.



1. Çeşitli büyüklükteki seroza kistlerinin makroskopik görünümü.
2. Seroza kistinin mikroskopik görünümü (H.F.) X 150
3. Leiomyoma'nın histolojik görünümü (H.E.) X 150
4. Endometriosis olgusunda uterusun tunica muscularisi içerisinde endometrium mukozasına ait adenoid yapıların histolojik görünümü (H.F.) X 150