

Neonatal Dönemde Kullanılan Sentetik Östrojenlerin Gelişme Halinde Olan Erkek Genital Sistemi Üzerine Etkisi

Bedri KANDEMİR
İ. Değer ŞAHİN
Filiz KARAGÖZ

THE EFFECT OF NEONATALLY PERFORMED
SYNTHETIC ESTROGEN ON DEVELOPING
MALE GENITAL SYSTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı.

Gelis Tarihi: 21 Nisan 1989

Kabul Tarihi: 2 Aralık 1989

Ö Z E T

Bu çalışma, gelişim periyodunda kullanılan Diethylstilbestrol' (DES)'ün yetiştikt dönemde erkek genital sistem üzerinde geliştirebileceği kalıcı histolojik ve anatomik değişiklikleri gözlemek amacı ile yapılmıştır.

Çalışmada 8'i kontrol olmak üzere 16 sıçan kullanılmış, deney grubuna, neonatal dönemde 5 gün süreyle 5 mikrogram/gün DES; kontrol grubuna da aynı hacimde sterilize yağ verilmiştir. 12 haftalık bir periyodun sonunda elde edilen sonuçlar gelişim döneminde kullanılan DES'in yetişkin çağda kalıcı anatomik ve histolojik değişikliklere neden olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Diethylstilbestrol, Testis

T Kİ Tıp Bilim Araştırma Dergisi C.8. S.6.1990.533-536

SUMMARY

This study has been carried out on 8 rats exposed to DES 5 microgram/day for 5 days and 8 control rats exposed to equal amount of sterile olive oil to investigate the effect of neonatally used DES on adult male reproductive system. At the end of twelve weeks period the result obtained from both groups suggested that neonatally used DES could lead to persistent anatomical and histological changes on male reproductive system of adult rats.

Key Words: Diethylstilbestrol, Testes

T J Research Med Sci V.8, N.6, 1990, 533-536

Sentetik bir östrojen olan DES, 1970'li yıllara kadar düşük tehdi olan kadınlara yüksek oranda uygulanmıştır (5,8,9,18) tehdi olan kadınlara yüksek oranda uygulanmıştır (5,8,9,18). 1971'de Herbst (12) ve arkadaşlarının, gebeliği sırasında DES kullanmış kadınların kız çocuklarında, erişkin dönemde vajinal clear celi adenokarsinoma saptamasından sonra, gelişim periyodunda östrojenin, özellikle de, DES'in kullanımının sonuçları pek çok araştırmaya konu olmuştur. Bu çalışmalarda, DES kullanımı ile hem dişi hem erkek cinsle anatomik anomaliler yarışıra fonksiyonel anomalilerin de ortaya çıktığı gösterilmiştir (6,7,10,18).

Biz bu çalışmamızda, genital traktusun gelişim periyodunda sıçanlara DES vererek, adult dönemde teslis dokusunda oluşan değişiklikleri incelemeyi amaçladık.

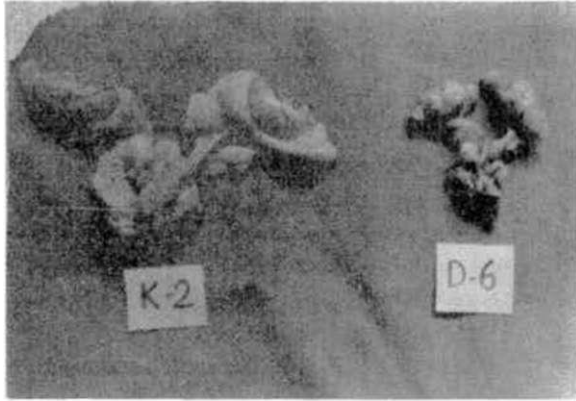
MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda, Swiss-Albino cinsi 4 adet dişi ve 4 adet erkek sıçanın çiftleştirilmelen sonucu elde edilen neonatal dönemdeki erkek sıçanlar deney hayvanı olarak kullanıldı.

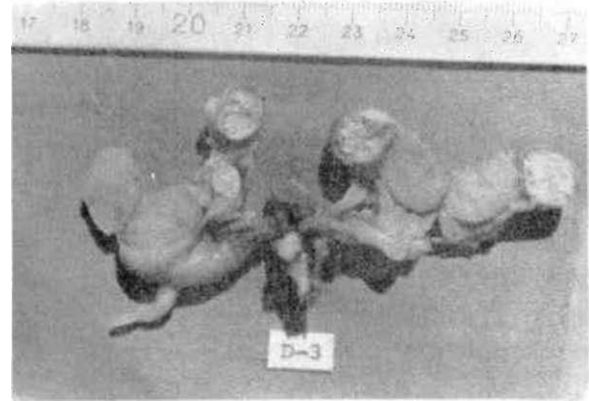
Deney grubu olarak ayrılan 8 adet neonatal dönemdeki erkek sıçana, ilk enjeksiyon doğumu takibeden 24 saat içinde olmak üzere 5 mikrogram aktif DES içeren 0,1 ml yağlı solüsyon subkutan olarak 5 gün süreyle günde bir kez enjekte edildi.

Kontrol grubu olarak ayrılan 8 adet neonatal dönemdeki erkek sıçana da deney grubu ile aynı şartlarda 0,1 ml steril zeytinyağı uygulandı.

Kontrol ve deney grubunu oluşturan sıçanlar ilk 4 hafta beslenmelerinin sağlanması amacıyla ana sıçanların yanında tutulduktan sonra ayrı ayrı kafeslere alınarak standart diyet ve su ile beslendiler. 12



Şekil 1: Kontrolü ile birlikte, hipoplazik testis.



Şekil 2: Testis dokusu ile sınırlı epididim lojunda kistik yapı.

hafta sonunda deney ve kontrol grubunu oluşturan sıçanlar yoğun eter buharı ile öldürüldüler.

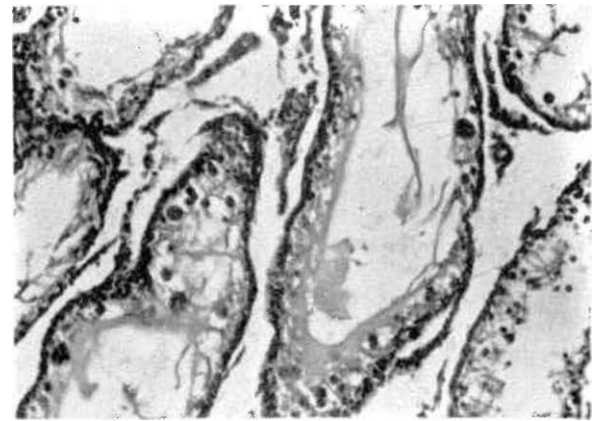
Uygulanan otopside, urogenital traktus uygun şekilde tümüyle diseke edildi. Epididim kanallarını içerecek şekilde alınan testis dokuları 24 saat süreyle %10'luk formalin solüsyonunda tespit edildi ve rutin takipten geçirilerek parafin bloklara gömüldü. Bu bloklardan hazırlanan 7 mikron kalınlığında ki kesitler, Hematoksilin-Eozin (H.E.), P.A.S ve Toluidin Bitie yöntemleri ile boyandılar.

BULGULAR

Deney grubunu oluşturan hayvanların tümünde makroskopik olarak testis, kontrol grubundakilere oranla daha küçüktü (Şekil 1). Deney grubunu oluşturan 8 hayvanın 4'ünde testis dokusu ile iyi sınırlı, epididim lojunda içi nekrotik intibanı veren materyalle dolu kistik yapılar mevcuttu. Hayvanların 1 tanesinde bu yapıların iki taraflı olduğu dikkati çekti (Şekil 2).

Kontrol grubunu oluşturan hayvanların testis dokuları ve epididim kanalları normal anatomik yapılarını korumuş görünümde idi. Tubuli seminiferilerde normal germinal aktivite izleniyordu. Epididim kanalları lümenlerinde spermatozoaları içeriyordu.

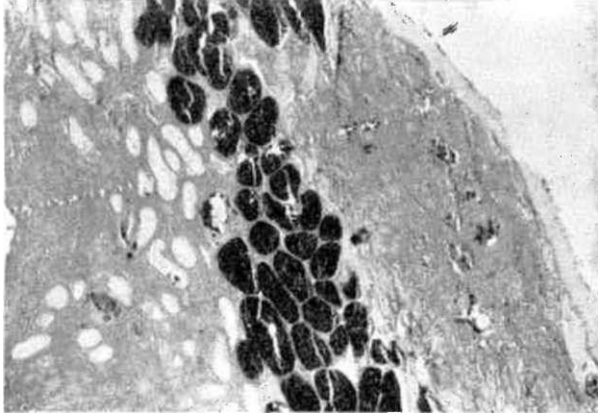
Deney grubunu oluşturan hayvanların tümünün testis dokusunda spermatogenelik faaliyetin bulunmadığı, genellikle spermatogonium seviyesinde kalmış bir germinal aktivite baskılanmasının gelişliği izlendi. Ancak bazı alanlarda izole seminifer tüplerde spermatozoa oluşumuna kadar



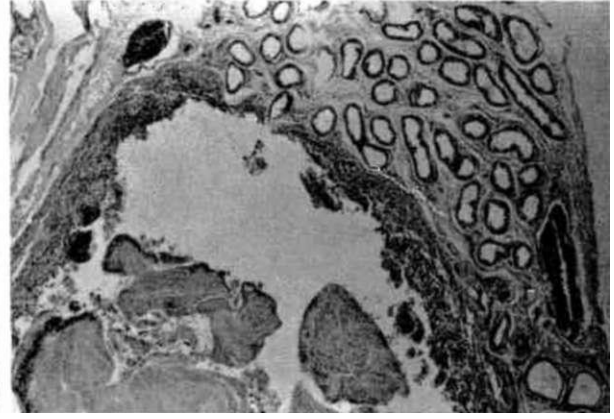
Şekil 3: Tubuli seminiferilerde dev hücre formasyonları ve homojen cozinolllik madde birikimi (11.E. x 4(10)).

gelişen bir aktivite gözlenebildi. Spermatogenelik aktivitenin baskılandığı tüplerde dev hücre formasyonları (Şekil 3), bazal membranlarda yırtılma ve tüp dışına çıkan spermiumlar çevresinde spermatik granülom formasyonları saptandı. Hayvanlardan bir tanesinde makroskopik olarak gözlenemeyen küçük bir spermatosel formasyonu izlendi. Ayrıca seminifer tüplerin içerisinde ve inferstisyel alanda homojen cozinolllik PAS pozitif materyal birikimi dikkati çekti. Bazı alanlarda seminifer tüplerin içerisindeki nekrotik materyal kalıfıca olmuştu (Şekil 4).

Makroskopik olarak izlenen kistlerden hazırlanan kesitlerde, içerisi spermatozoa kitleleri ile dolu, epiteli tamamen dökülmüş ve testis dokusundan fibröz bir kapsülle ayrılmış tipik spermatosel yapılar izlendi. Çevrede yoğun akut nekrolizan iltihap mevcuttu (Şekil 5). Leydig



Şekil 4: Kalsifiye materyalle dolu tubuli seminücriler ve çevrede spermatik granülomlar (S.I.E. x 100)



Şekil 5: Spermatosel formasyonu (I I.E. x 200).

hücrelerinin dağılımında ve gelişiminde, kontrollere oranla bir sapma mevcut değildi.

TARTIŞMA

İntrauterin DES kullanımı ile adenozis ve clear celi karsinoma gibi vajinal lczyonlann oluşumu arasında korelasyon olduğunun ilk kez Hcrbst (12) tarafından bildirilmesinden sonra DES'in transplental etkilerinin erkek cinsin genital traktusunda yaptığı değişiklikler pekçok araştırmacı tarafından inceleme konusu olarak seçilmiştir (5,8).

Bu çalışmalarda, tesliste hasar ve aksesuar reproduktif organlarda hipoplazik değişiklikler, cpididimal kist ve kapsuler indurasyonun DES kullanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiş (2,3,5,9) aynı zamanda sperm dansitesi ve motililesinde patolojik değişiklikler gözlenmiştir (3,7,8,10).

Hipotrofik, hipoplazik teslis gelişiminin, östrojenin hipolizer gonadotropik hormonları baskılayarak ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (2,4,6,8,9).

Anneleri DES kullanan erkeklerde, genitoüriner anomaliler gelişmesi, özellikle cpididimal kist oluşumu ve benzer anatomik anomalilerin saptanması, bu yapıların Müllericin kanal arlıklarının DES tarafından anormal olarak stimüle edilmesiyle gelişiyor olabileceği düşünülmüştür (1,3,5,8,9).

Bizim çalışmamızda, elde ettiğimiz bulgular- dan germinal aktivite baskılanması ve hipoplazi (7,9,10,14,15,18), cpididimal kist formasyonları

(2,7,9,13,14,16,18), seminifer tüp lümenlerindeki dev hücre formasyonları ($3,1 \times 14$) ve inflamatuvar değişiklikler (1,1,4,18) literatür bulguları ile uyum gösterirken, spermatosel, spermatik granülom ile tüp lümenlerinde ve interstisyumda biriken homojen eozinofilik madde, literatürde verilmeyen yeni bulgular olarak karşımıza çıkmıştır.

Kanımızca, spermatosel oluşumunda Spermium formasyonunda ki baskılanma, genellikle spermatogenezin erken devrelerinde etkili olmakta, ancak spermatozoaya kadar gelişen durumlarda motilite yeteneğinde bir eksiklik olarak ortaya çıkmaktadır. Böylece hareket kaabiliyetinden yoksun olan spermiumlar, cpididimal kistler içerisinde birikerek spermatosel formasyonuna neden olmaktadır.

Diğer taraftan, normal fizyolojik özellikleri bozulan spermiumlar, zedelenmiş olan seminifer tüp çeperlerinden ara dokuya geçerek spermatik granülomları oluşturmakta ve bir kısmı da seminifer tüp içerisinde yıkılarak reaktif dev hücrelerin oluşumunu stimüle etmektedir. Yine bu yıkım ürünlerine bağlı olarak, homojen eozinofilik materyal birikimi, VVordinger (19) ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada gösterdikleri gibi immün komplekse ait yapıları içeriyor olabilir.

Görüldüğü gibi, DES sadece spermatogenezini etkilememekte, aynı zamanda spermium fizyolojisinde ve boşaltma yolları anatomisinde yetişkin hayatla etkili olabilen kalıcı anormal gelişimlere yol açabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bibbo M, B Gill, F Azizi, at al: Follow-up study of male and female offspring of DES-exposed mothers. *Obstet Gynecol* 49(1): 1-8,1977.
2. Bibbo M; II Al-naqebb, J Baccarini, at al: Follow-up study of male and female offspring of DES treated mothers. *J Peprod Med* 15(1): 29-32,1975.
3. Bullock BC; RR Newbold, JA McI-achlan: Lesions of testis and epididymis associated with prenatal diethylstilbestrol exposure. *Environ Health Perspect* 77: 29-31,1938.
4. Cosgrove MD, B Menton, B Henderson: Male genitourinary abnormalities and maternal diethylstilbestrol. *J Urol* 117:220-222, 1977.
5. Driscoll SG. SH Taylor: Effects of prenatal maternal estrofen on the male urogenital system. *Obstet Gynecol* 56(5): 537-542. 1980.
6. Emmens CW, AS Parkes: Effect of exogenous estrogens on the male mammal. In: Harris RS, KV Thimann: *Vitamin and Hormones. Vol (5), New York, Academic Press Inc. Publishers, pp: 233-267, 1947.*
7. Gill WB, GFB Schumacher, M Bibbo, at al: Association of diethylstil bestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen anomalies. *J Urol* 122: 36-39, 1979.
8. Gill WB. GFB Schumacher, M Bibbo: Pathological semen and anatomical abnormalities of the genital tract in human male subjects exposed to diethylstilbestrol in utero: *J Urol* 117: 477-480, 1977.
9. Gill WB, GFB Schumacher, M Bibbo: Structural and functional abnormalities in the sex organs of male offspring of mothers treated with diethylstilbestrol (DES). *J Reprod Med* 16(4): 147-153, 1976.
10. Hambree WC, HM Nagler, JS Fang, at al: Infertility in a patient with abnormal spermatogenesis and in utero DES exposure. *Int J Fertil* 33 (3): 173-177, 1988.
11. Henderson BE, S Benton, M Cosgrove: Urogenital tract abnormalities in sons of women treated with diethylstilbestrol. *Pediatrics* 58(4): 505-507, 1976.
12. Herbst AL, H Ulfelder, DC Poskanzer: Adenocarcinoma of the vagina: Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *K Eng J MED* 284: 878-881,1971.
13. McI^chlan JA, RR Hewbold, B Bullock: Reproductive tract lesions in male mice exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Science* 190: 991-992,1975.
14. Newbold RR. BC Bullock, JA McUchlan: lesions of the rat testis in mice exposed prenatally to diethylstilbestrol *Oncol Res* 45: 5145-5148, 1985.
15. Nomura T; T Kanzaki: Induction of urogenital anomalies and some tumors in the progeny of mice receiving diethylstilbestrol during. *Cancer Res* 37:1099-1104,1977.
16. Reynolds JEF: *Martindale the extra pharmacopoeia. Twentyeight ed. Ixrndon, The pharmaceutical press, pp: 1433-1435, 1982.*
17. Robboy SJ, RH Yougn, A Herbst: Vaginal and cervical abnormalities related to prenatal exposure to diethylstilbestrol In: Blaustein A pathology of the female genital tract. New York. Springer Verlag, pp: 87-101, 1977.
18. Stillman RJ: In utero exposure to diethylstilbestrol: Adverse effects on the reproductive performance in male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol* 142: 905-921, 1982.
19. Qordinger R1; B Himgan, JW Townsend, DL Greenman: Histochemical and ultrastructural characteristics of the endometrial connective tissue stroma from mice continuously fed diethylstilbestrol. *Virch Arch (Cell Pathol)* 47: 247-261. 1984.