

# Uzun Süre Yüksek Doz Estrogen Uygulanan Erkek Sıçanlarda Hipofizde Hemorajik Adenom

PRODUCTION OF HAEMORRHAGIC HYPOPHYSE ADENOMA IN HIGHDOSE-LONG TERM ESTROGEN PERFORMED RATS

Yrd.Doç.Dr. Filiz KARAGÖZ. Prof.Dr. İkdri KANDEMİR

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD. SAMSUN

## ÖZET

Yüksek dozdaki estrogenin uzun süre kullanıldığında hipofiz üzerinde ne gibi değişiklikler oluşturacağını gözlemek amacı ile bir yıl süre ile 20 erkek sıçana 0,25 mg/hafta diethylstilbestrol intramuskuler olarak uygulanırken 10 erkek sıçanada 0,1 mi yağ aynı yolla uygulandı.

Deney grubu hayvanlarda %100 oranında hemorajik adenom geliştiği görüldü. Kromofob hücrelerin oluşturduğu adenom, ışık mikroskobu seviyesinde incelendi ve gelişim mekanizmaları literatürün ışığı altında tartışıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Hipofiz, Estrogen, Hipofiz adenomu.

T Klin Araştırma 1991, 9:244-247

Estrojenler, hipofizden prolaktin salgılanmasına neden olan önemli bir faktördür (1). Dişilerde gebelik esnasında estrogen hormonunun etkisiyle plazma prolaktininin yükseldiği ve buna paralel olarak da hipofizde prolaktin salgılayan hücrelerde proliferasyon olduğu bilinmektedir (1,9,10). Son yıllarda gerek deneysel çalışmalar, gerekse klinik gözlemler erkeklerde de uzun süre devam eden estrogen etkisinin prolaktin salgılanmasını arttırdığını, laktotrop hücrelerde başlangıçta proliferasyona, daha sonra hiperplaziye ve sonuçta

Geliş Tarihi: 25.3.1989

Kabul Tarihi!: 8.2.1990

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr.Filiz KARAGÖZ  
Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp. Fak.  
Patoloji ABD, SAMSUN

'Ankara 1988. 8. Ulusal patoloji kongresinde tebliğ edilmiştir.

## SUMMARY

This study was carried out on 30 male rats in order to observe the hypophyseal changes after the high dose estrogen application for one year.

Microscopic and macroscopic examination revealed chromophob haemorrhagic adenoma in all experimental animals. The pathogenetic mechanism of the adenomas were discussed under the light of relevant literature.

**Key Words:** Pituitary, Estrogen, Adenoma of pituitary.

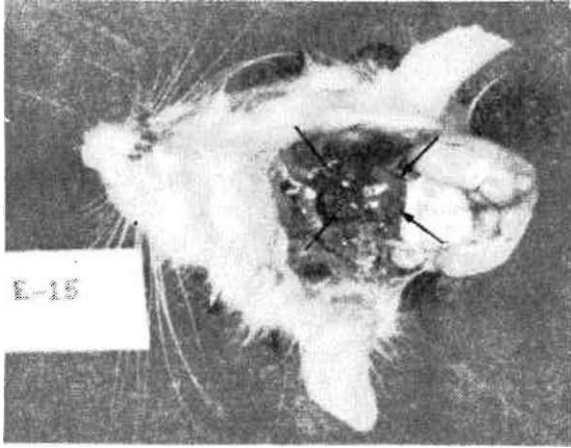
Turk J RescMedSci 1991, 9:244-247

adenoma kadar giden değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (1,4,6,9,11,13,14,15,17).

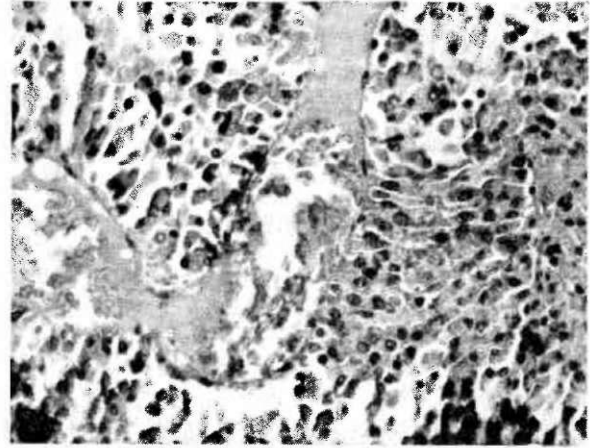
Günümüzde çok çeşitli amaçlarla ve sıklıkla kullanılan hormonların, bilinen yıkım etkilerine her geçen gün bir yenisi eklenmektedir. Biz bu deneysel çalışmamızı estrogenin yüksek dozda ve uzun süre kullanılmasıyla erkek sıçanlarda hipofiz üzerinde ne gibi değişiklikler oluşturacağını gözlemek amacı ile yaptık.

## MATERYAL VE METOD

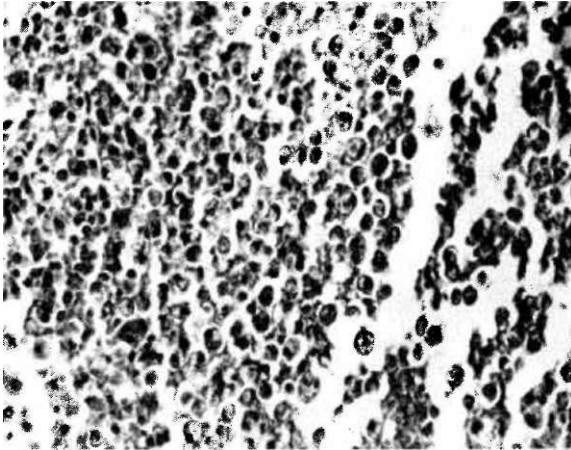
Bu deneysel çalışmamızda 30 adet erişkin, erkek Swiss-Albino rat kullandık. Bunlardan 20'si deney grubunu, 10'u kontrol grubunu oluşturdu. Deney grubu hayvanlara haftada bir defa 0.25 mg Diethylstilbestrol intramuskuler (İM) olarak, kontrol grubu hayvanlara ise çözücü olarak kul-



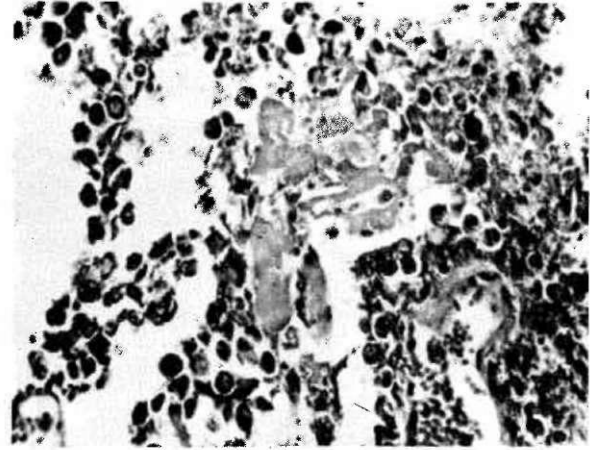
Şekil 1. Tümörün makroskopik görünümü.



Şekil 2. Tümörün yapısının genel hücresel yapısı. H-E (x400).



Şekil 3. Tümör hücrelerinde intrasitoplazmik birikimler. H-E (x400).



Şekil 4. Hücre dışında homojen eozinofilik materyal H-E (400).

landığımız yağdan 0.1 ml İM olarak enjekte edildi. Bu uygulamaya tam bir yıl süre ile devam edildi. Bir yılın sonunda hayvanlar eter buharı ile öldürülüp, sistemli otopsi yapıldı. Elde edilen dokular rutin takipten geçtikten sonra hemaloksilen-eozin, PAS-Orange G. ve Gomorinin gümüşleme tekniği ile boyanarak ışık mikroskobu seviyesinde incelendi.

## BULGULAR

Makroskopik incelemede, kontrol grubunda hipofizlerin normal renk ve görünümde, normal anatomik konumda olmalarına karşılık deney grubu hayvanların 20'sinde (%100) hipofiz selladan taşıdığı, lobülc görünüm aldığı ve koyu kırmızı renkte tümöral kitleye dönüştüğü görüldü (Şekil 1).

Mikroskopik incelemede kontrol grubunun normal histolojik düzenini korumuş olduğu gözlen-

di. Deney grubunda ise damarsal yapıların ileri derecede arttığı, yer yer geniş kan gölcükleri meydana geldiği ve hücre kordonlarının kalınlaşarak solid adalar halini aldığı görüldü. Gümüşleme tekniği ile kontrol grubunda retikülün ağının korunduğu, ancak deney grubunda bu çatinın belirgin olarak yıkıldığı gözlemlendi. PAS-Orange G boyası ile kontrol grubunda bazofillerin koyu kırmızı, asidofillerin sarı boyandığı, kromofob hücrelerin ise boyanma göstermedikleri izlendi. Deney grubunda ise böyle heterojen boyanma yerine homojen boyanma olduğu ve hücrelerin kromofob hücreler gibi boyanma göstermediği dikkati çekti.

Hücreler damarlar çevresinde rozet yapar tarzda dizilim göstermekte ve sitoplazmaları oldukça genişlemiş hücrelerin çoğunluğunun

poligonal şekilli olduğu görüldü (Şekil 2). Hücrelerin çoğunda intrasitoplazmik birikimler mevcuttu (Şekil 3). Arada şekil ve büyüklük farkı gösteren nukleuslar, çift nukleuslu hücreler ve seyrek mitoz görüldü. Yer yer papiller gelişimi andırır ve hücre dışında homojen, eozinofilik, PAS pozitif boyanan hvalinize materyal mevcutlu (Şekil 4).

## TARTIŞMA

Estrogenlerin hipofiz üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda, estrogenin hipotalamustan dopamin ve noradrenalin salınmasını arttırdığı (1,2) ve yine direkt hipofize etkisi yolu ile de prolaktin salgılanmasını arttırdığı (3,14,16) gösterilmiştir. Jacobi ve arkadaşlarının (7) yaptıkları araştırma sonucunda estrogenlerin önce antidopaminerjik etki gösterdiği, daha sonra da hipofizdeki laktotrop hücreleri prolaktin sentezine zorladığı ve son olarak da bu hücrelerde mitozu arttırdığını göstermişlerdir. Vician ve arkadaşları da (16) yine estrogenin etkisini hipofiz hücre kültüründe araştırmışlar ve laktotrop hücrelerin hem sayıca hem de aklivile olarak arttığını göstermişlerdir.

Elias ve arkadaşları (2) yaptıkları deneysel çalışmada estrogen uyulanarak geliştirilen hipofiz tümöründe, yeni gelişen arterlerin, tümör oluşumu ile birlikte görülen angiogenesis neticesinde mi meydana geldiğini, yoksa estrogen stimülasyonunun vasküler endotel hücreleri direkt veya indirekt yolla stimüle mi ettiğini tartışmış, fakat kesin bir neticeye varamamışlardır. Biz de bu bulgularımızdan biri olan vasküler yapı artışının, tümör gelişimine eşlik etmiş olabileceği gibi, estrogenin direkt veya indirekt etkisinedebağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Estrogen etkisi ile meydana getirilen hipofiz tümörünün prolaktin salgılayan laktotrop hücrelerden oluştuğu çeşitli literatürlerde histokimyasal yöntemlerle (6,8) ve gerek hipofizde (11,14), gerekse kanda (4,9,11,13) radioimmünassay yöntemi ile kesin olarak gösterilmiştir. Biz de geliştirmiş olduğumuz bu tümöral yapının literatürdeki benzerleri gibi laktotrop hücrelerden oluştuğunu düşünmekteyiz.

Çeşitli araştırmacılar, hem klinik vakalar üzerindeki çalışmalarında (8,10), hem de deneysel çalışmalarda (5,6,13,15) prolaktin sekrete eden adenomların rutin histokimyasal yöntemlerle kromofob boyanma özelliği gösterdiğini bildirmişlerdir. Bizim

çalışmamızda da kontrol grubundaki heterojen boyanmaya karşılık, deney grubunda homojen olarak kromofob yönde boyanma gözlenmiştir.

Bazı araştırmacılar prolaktin salgılayan adenomlarda intrasitoplazmik birikimlerden söz etmişlerdir (3,8,11,12). Bu yapılar salgı granüllerinin füzyon yolu ile birleşmiş vakuoller olduğunu savunanlar (11) yanısıra, elektron mikroskopik bulgularının mitokondrial şişme, salgı granülleri, lipid damlacıkları ve amiloide benzer maddenin birleşmesi sonucunda meydana geldiğini savunanlarda vardır (3,8,12). Schochet ve arkadaşları (12) bu intrasitoplazmik agregatların neoplastik asidofil hücrelerdeki dejeneratif değişiklikler olabileceğini, fonksiyonel durum ile ilgisi olmadığını öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da geniş alanlarda yaygın olarak gözlediğimiz, büyüklükleri 7-10 mikron arasında değişen intrasitoplazmik birikimlerin dejenerasyonun başlangıcı olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde rasllayamadığımız bir bulgumuz olan, homojen eozinofilik materyalin de bu dejenerasyonun sonucu olduğu kanısındayız.

Estrogen uygulanarak geliştirilen hipofiz tümörünün gerçek bir neoplazm olmadığını, ancak bu yönde potansiyeli olan bir hiperplazi olduğunu savunanlar (15) bulunduğu gibi, gerek klinik araştırmalar (4) ve gerekse de deneysel bir adenom yapısı gösterdiğini bildirmişlerdir. Bizde bir yıllık estrogen uygulamasını takiben geliştirdiğimiz tümöral yapının histolojik özellikleri göz önüne alındığında muhtemelen gerçek otonom bir adenom olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Atasü T: Prolaktin patolojisi ve kliniği. Başkent yayınları, İstanbul, 1984,21-57.
2. Elias KA, Weiner RI: Inhibition of estrogen-induced anterior pituitary enlargement and angiogenesis by Bromocriptine in Fischer 344 rats. *Endocrinology*, 1987, 120:617-21.
3. Gersten BE, Baker BE: Local action of intrahypophyseal implants of estrogens as revealed by labeling with Peroxidase-labeled antibody. *Am J Anat* 1970. 128:1-20.
4. Gooren LIG, Assies J, Asscheman H, De Slegte R, Kessel H: Estrogen-induced prolactinoma in a man. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 66:444-6.
5. Guyda H, Robert F, Colic E, J I lardy: Histologic, ultrastructural and hormonal characterization of a pituitary tumor secreting both hGH and prolactin, *J Clin Endocrinol Metab* 1973, 36:531-47.

6. Holtzman S, Slone P, Shellabarger CJ: Influence of Diethylstilbestrol treatment of prolactin cells of female ACI and Sprague-Dawley rats. *Cancer Res* 1979,39:779-84.
7. Jacobi J, Elyod IIM, Meares JD: On set of oestrogen induced prolactin secretion and DNA synthesis by the rat pituitary gland. *Endocrinology* 1977, 72:35.
8. Kovacs K, Ilorvath E, Corenblum B, A MT sirek, Penz G, Ezrin C: Pituitary chromophobe adenomas consisting of prolactin cells. *Virchows Arch A Pathol Anat and Histol* 1975,366:113-23.
9. Lyle SE, Wright K, Collins DC: Comparative effects of Tamoxifen and Bromocriptine on prolactin and pituitary weight in estradiol-treated male rats. *Cancer* 1984,53:1473-7.
10. Mc Catty KS, Dobson CE: Pituitary pathology associated with abnormalities of prolactin secretion. *Clin Obstet Gynecol* 1980,23:367-84.
11. Nogami H: Fine-structural heterogeneity and morphological changes in rat pituitary prolactin cells after estrogen and testosterone treatment. *Cell Tissue Res* 1984, 237:195-202.
12. Schochet SS, Mc Cormick WF, Halmi NS: Acidophil adenomas with intracytoplasmic filamentous aggregates (A light and electron microscopic study) *Arch Pathol* 1972, 94:16-22.
13. Stone JP, Holtzman S, Shellabarger CJ: Neoplastic responses and correlated plasma prolactin levels in Diethylstilbestrol-treated ACI and Sprague-Dawley rats. *Cancer Res* 1979, 39:773-8.
14. Terry EC, Craig R, Hughes T, Schatzle J: Hypothalamic monoaminergic activity and pituitary function in male rats with estrogen-induced pituitary hyperplasia. *Neuroendocrinology* 1985,41:269-275
15. Treip CS: The regression of oestradiol-induced pituitary tumours in the rat. *J Pathology* 1983,141:29-40.
16. Vician L, MA Shupnik, J Gorski: Effects of estrogen on primary ovine pituitary cell cultures: Stimulation of prolactin secretion, synthesis and preprolactin messenger ribonucleic acid activity. *Endocrinology* 1979,104:736-743
17. Willoughby JO, Pederick HJ, Jervois PM, Menadue MF: Sustained oestrogen-induced hyperprolactinemia results from a pituitary defect. *J Endocrinol* 1983, 99:477-83.