

t  
118

T.C.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof.Dr.KEMAL BAYRI

T. C.  
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

EKSPERİMENTAL KARACİĞER HASARINDA ESTROJEN VE PROJESTERONUN  
ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.ÖZGÜL PAŞAOĞLU /

ESKİŞEHİR

1984

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

## İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ.....	1- 2
GENEL BİLGİLER.....	3-32
GEREÇ VE YÖNTEM.....	33-34
BULGULAR.....	35-55
TARTIŞMA.....	56-69
SONUÇ.....	70-71
ÖZET.....	72
KAYNAKLAR.....	73-81

## G İ R İ Ő

Estrojenler ve projestinler, tıpta geniş kullanım alanı olan seks steroidleridir. Vücutta karaciğer tarafından metabolize ve konjuge edilirler. Bu nedenle, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmaları sakıncalı olabilir. Hatta, endojen ve eksojen kaynaklı estrojenlerin sağlıklı kişilerde bile, karaciğerde fonksiyonel ve morfolojik bazı değişikliklere neden olabileceği ileri sürülmüştür (1,2,3,4).

Biz, bu hormonların, sağlıklı durumda kullanılırken herhangi bir nedenle oluşabilecek akut karaciğer hasarında, dispozan faktör olup olmadığını araştırmayı planladık.

Fareler üzerinde yaptığımız bu eksperimental çalışmada, toksik hasar modeli olarak karbon tetraklorür( $C Cl_4$ ) etkisiyle meydana getirilen zehirlenme durumunu seçtik. Estrojenik preparat olarak, en kısa etki süreli doğal estrojen olan estradiol benzoat'ı kullandık. Doğal estrojen kullanımının bir amacı da, endojen kaynaklı estrojen seviyesi yükselmelerinde ortaya çıkabilen patolojik durumlar ile ilişki

kurabilmekti. Projestin olarak aynı amaçla doğal projesteron kullandık. Projestinler, özel indikasyonlar dışında genelliklele estrojenlerle birlikte kullanıldıkları için, ayrıca estradiol benzoat ve projesteronu kombine olarak uyguladık.

Çalışmamızın bir diğer amacı da, estrojenlerin ve projesteronun kısa süreli uygulanmalarında, karaciğerde histopatolojik değişikliğe yol açıp açmadığını araştırmaktı. Bu nedenle, adı geçen hormonları tek tek ve kombine olarak kullandık.

## GENEL BİLGİLER

Fare karaciğerinin genel özellikleri:

Sıçan veya farenin normal karaciğeri karakteristik olarak koyu maun rengindedir ve bu renk konjesyonla artar. Hepatositlerde yağ veya glikojen miktarının artması ile renk açılır. Fare karaciğeri dört büyük loba ayrılmıştır; 1)Median (kistik), 2)Sağ lateral(fissürle anterior ve posterior loblara ayrılmıştır), 3)Sol lateral, 4)Kaudat(özofagusun uzandığı derin bir fissürle anterior ve posterior loblara ayrılmıştır. Kaudat lob bazen naturel veya eksperimental durumlarda infarksiyona uğrayabilir. Fare karaciğerinde safra kesesi mevcuttur fakat sıçanda bulunmaz. Fare karaciğerinin diğer özelliklerinin büyük bir kısmı ise sıçan karaciğerine benzer(5).

Karaciğerin ağırlığı vücut ağırlığına bağlıdır ve yetişkinler ile türler arasında farklılık gösterir. 25gr.'lık Swiss albino türü dişi farelerde vücut ağırlığının %6,71'i kadardır(Standart deviasyon  $\pm$  0,97) (5).

Karbon tetraklorürle oluşturulan toksik karaciğer

hasarı:

Karaciğer hücrelerinde karbon tetraklorürün etkisiyle meydana getirilen akut zehirlenme durumu, toksik hasar modeli olarak geniş bir şekilde incelenmiştir(6).

Karbon tetraklorür yağda eriyen, iltihap yapmayan bir maddedir(7). Kaza veya intihar amacıyla alınabildiği gibi, kuru temizleme veya yangın söndürücülerin doldurulması sırasında inhale edilebilir(7,8,9). Deri yolu ile absorpsiyonu tam olarak bilinmemektedir(2).

Karbon tetraklorürün karaciğerde yolaçtığı toksik hasar, düz endoplazmik retikulum zarlarına bağlı durumdaki karmaşık enzimler tarafından metabolik dönüşüme uğratılması sonucudur(6,9,10,11,12). Söz konusu bu enzimler, toksik bileşiklerin toksik olmayan veya daha az toksik olan bileşiklere dönüşmesini sağlayan başlıca mekanizmayı meydana getirirler(6). Karbon tetraklorür, homolitik bir ayrışma ile yüksek derecede reaktif olan bir halo-alkan kökle, bir klorin kök haline getirilir( $C Cl_4 \rightarrow C Cl_3 + Cl$ )(6,11,13). Bu kökler hayati önem taşıyan çeşitli makromoleküllerle reaksiyona girerler. Bu makro moleküller arasında, lipid içeren hücre zarlarında ve organellerde yer alan doymamış yağ asitleri ön sırayı tutar.

Örneğin polienoik yağ asitleri organik serbest köklere dönüşür, bunlar da moleküler oksijenle reaksiyona girerek organik peroksidleri meydana getirirler. Bu organik peroksidler son derece dayanıksızdır ve kendiliklerinden parçalanarak aldehidlere, ketonlara ve diğer ürünlere dönüşürler. Serbest kökler aynı zamanda metilen köprüleriyle de reaksiyona girer ve dayanıksız peroksidleri meydana getirir. Bu peroksidler de serbest kök olarak rol oynayabilir(2,6,9,14,15,16).

Son olarak C Cl<sub>3</sub> sülfidril grupları ile reaksiyona girer. Bu gruplar çok sayıda önemli enzimler içinde yer alan bir çok hücre proteininin iş görebilmesi için kesinlikle gereklidir. Ancak C Cl<sub>3</sub>'ün sülfidril gruplarıyla girdiği bu reaksiyon, bunların alkilleşmesine ve böylelikle de artık işe yaramaz hale gelmesine yol açar. Meydana gelen serbest kökler, diğer moleküllerle hızla reaksiyona girerek daha başka serbest köklerin ortaya çıkmasına neden olurlar(6). Böylece otokatalitik olan bu reaksiyonlar küçük bir odakta daha geniş sitoplazma alanlarına doğru yayılma eğilimi gösterirler(6,9).

Fare karaciğeri hücrelerinde ortaya çıkan en erken değişiklik fonksiyonel tabiattadır ve hayvanın midesi içine 0,25ml. C Cl<sub>4</sub> verildikten yarım saat sonra kendini gösterir. Bu değişiklik hücre dışına verilecek olan proteinin, yani albuminin ve hücrede kalacak olan proteinin yani sitokrom C'nin sentezinde

hızla belirgin bir azalma şeklindedir. Karaciğer makroskopik ve histolojik olarak tamamen normal görünümündedir. Ancak, yapılan ultrastrüktürel incelemeler endoplazmik retikulum sisternalarında hafif bir genişlemenin varlığını gösterir(2,6). Bu durum, hidropik şişme olayının çok erken bir dönemi olarak değerlendirilebilir. Ayrıca endoplazmik retikulum zarındaki ribozomların buradan ayrıldıkları farkedilir. Bu hayvanlara ait ribozomların ultra santrifüjle yapılan analizlerinde, şekilsel bulguları destekleyen kanıtlar elde edilir ve 200 S polizom kümelerinde giderek bir azalma ile birlikte 54 S alt birimlerinde bir artış olduğu sergilenir. Bunların her ikisi de kümelenmenin çözüldüğünü gösteren bulgulardır. C Cl<sub>4</sub> zehirlenmesinden sonra protein sentezinin azalması, polizomlardaki bu disagregasyonla yakından ilgilidir ve muhtemelen bunların haberci-RNA ile beraberliklerinde fiziksel bir çözülmei yansıtır(2,6,17).

C Cl<sub>4</sub> etkisiyle meydana gelen hasarın erken dönemlerinde mitokondrilerin şekilsel açıdan tamamen normal oldukları ve diğer fonksiyonlarının yanında mükemmel bir oksidatif fosforilizasyon ve yağ asidi oksidasyonu yapabildikleri görülmektedir(2,6,17,18).

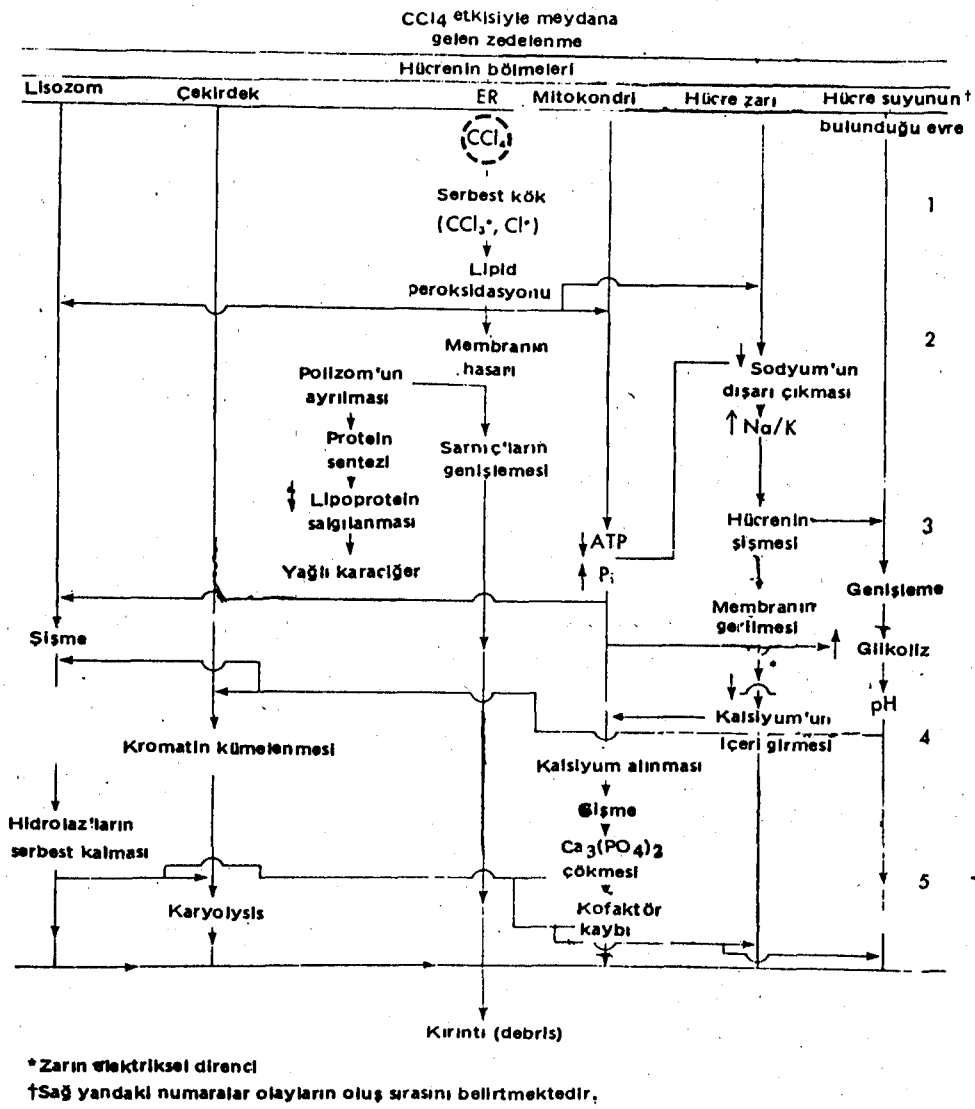
Karbon tetraklorür verilmesinden birkaç saat sonra, sitoplazmada nötral lipidler(trigliseridler) birikmeye başlar.



Bunlar ilk kez endoplazmik retikulum sisternalarında osmiofilik damlacıklar olarak belirir. Bu damlacıklar daha büyük damlalar oluşturmak üzere birleşir ve sonunda tüm sitoplazmayı dolduracak şekilde birbirleriyle kaynaşırlar. Bu anda, yani C Cl<sub>4</sub> verildikten 10-12 saat sonra karaciğer, yağ birikimi nedeniyle makroskopik olarak büyümüş ve soluk bir renge bürünmüş durumdadır(6).

Endoplazmik retikuluma oranla biraz daha geç dönemde ortaya çıkan mitokondrial hasar sonucu, hücrenin enerjiye gereksinimi olan faaliyetleri bozulur. Sodyum iyonları ile suyun hücre dışına aktif transportu sağlanamaz ve hücre giderek şişer(2,6,17,18).

Nukleus ve nukleolusta da ultra strüktürel olarak pek iyi gözlenemeyen değişiklikler meydana gelir. Hepatositlerde DNA ve RNA setnezinin aksaması sırasında, henüz bilinmeyen bir nedenle ölüm meydana gelmektedir. Eozinofil bir sitoplazma ile yoğun bazofil bir çekirdek, bu ölü karaciğer hücrelerinin özellikleridir. Nukleus giderek büzülür(piknozis) ve sonra tamamen sindirilir(karyolizis). Hücre içi pH'ının düşmesi ile lizozomlar faaliyete geçer, nekrotik karaciğer hücreleri sindirilir. Karbon tetraklorür etkisiyle meydana gelen toksik hücre hasarına ait bu ve diğer metabolik değişiklikler Şekli 1'de şematik olarak gösterilmiştir(6).



Şekil 1: Akut CCl<sub>4</sub> zehirlenmesi sırasında meydana gelen olaylar (Anderson, W.A.D.: Pathology. Volume 1. Mosby. Missouri. 1977)

C Cl<sub>4</sub> zehirlenmesinden ölen olgularda görülen patolojik değişiklikler, deney hayvanlarında gösterilenlerin benzeridir(2). Hayvanlarda sitolojik değişiklikler ilk birkaç saat içerisinde görülür ve 24-48 saatte maksimum olur. Rejenerasyon lobülün periferindeki intakt hücrelerden erkenden başlar. Histolojik iyileşme 14 gün içerisinde tamamlanmış olur. Ancak hepatik hücrelerin mikroskopik görünümleri normale döndüğü halde, çok uzun bir süre başka bir karaciğer hasarına karşı istidat gösterir(2). Sıçanlarda C Cl<sub>4</sub>'ün tekrarlanan uygulamaları ile siroz oluşturulabilir(13). C Cl<sub>4</sub>'e maruz kalmakla deney hayvanlarında hepatomaların oluştuğu gösterilmiştir ve bu tümörlerin başlangıcında genellikle siroz vardır. Tümörlerin gelişmesi için nekroz ve rejenerasyonun gerekli olup olmadığı bilinmemektedir(2).

Hem klinik, hem de deneysel araştırmalarda hepatotoksinlerin etkisinin, organizmanın nütrisyonel durumu ile etkilendiği gösterilmiştir. Genel olarak açlık ve çok yağlı yiyecekler hepatotoksik ajanların etkilerini arttırmakta, karbonhidrat ve yüksek proteinli diyetler ise koruyucu bir etki göstermektedirler. Ancak C Cl<sub>4</sub>'ün hepatotoksitesinde proteinlerin koruyucu bir etkisi yoktur(2). Etil alkol karbon tetraklorürün hepatotoksik etkisini potansiyalize etmektedir(2,7,8). Fenobarbital, drogları metabolize eden enzim sistemini indüklediği için, toksik duruma

geçen karbon tetraklorür miktarını arttırır(7).

### Estrojenler:

Kadınlarda menopoz öncesi çağda ve gebelik dışında vücuttaki ana estrojen hormon estradiol (estradiol- 17 B) dir. Bu madde kısmen estron'a dönüşür. Dönüşüm iki yönlüdür, bu nedenle estron aynı zamanda estradiol'ün prekürsörüdür. Estron'un estrojenik etki gücü, kitlesine göre estradiol'unünin yarısı kadardır. Bunlardan oluşan üçüncü estrojenik hormon olan estriol'un estrojenik etkinliği daha da zayıftır(19,20,21). Dişi cinstе estrojenlerin büyük kısmı, özel durumlar hariç, overlerde sentez edilirler. Sentez yeri folikülün teka interna'sıdır. Overlerdeki sentezde, estrojenlerin prekürsörleri ilginç olarak androjenik maddelerdir(19,20).

Overler dışında estrojen sentezi aşağıdaki yapılarda olmaktadır:

1)Plasenta: Gebelik sırasında plasenta çok yüksek miktarda estrojen ve projesteron sentez eder ve salgılar. Plasenta, sentezin tüm basamaklarını oluşturmak için gereken enzim sistemine sahip değildir. Bu nedenle, estrojen sentezi için gereken estrojen prekürsörlerinin çoğunu fetusun sürrenal korteksinden sağlar; böylece gebelikte estrojen sentez eden fetoplasental sistem oluşur. Plasentada projesteron,maternal kandan

gelen ve bir prekürsör olan pregnenolon'dan sentez edilir.

Bu hormon gebeliğin sürdürülmesi için gereklidir(19,22,23).

2) Postmenopozal dönemdeki kadınlarda veya oofarektomi yapılmış olanlarda varolan estrogenin az bir kısmı sürrenallerden sentez edilen estrogenlerdir. Büyük kısmı ise sürrenallerden salgılanan androstenedion'un over dışı yapılarda dönüşümünden oluşan estrogenlerdir(19,22,24,25).

3) Testisler: Leidig hücreleri, testosteron yanında, testosterondan ve androstenedion'dan az miktarda oluşan estrogenleri de salgılar(19,25,26).

4) Diğer dokular: Başta yağ dokusu olmak üzere çeşitli dokular, (karaciğer, böbrek, akciğerler, cilt, beyin, çizgili kaslar v.b) sürrenal korteksinden ve overlerden dolaşan kana dökülen androstenedion'dan estron sentez ederler. Premenopozal dönemde vücutta oluşan estronun yaklaşık %25'i bu kaynaktan, %75'i ise overlerden gelir. Postmenopozal kadınlarda ise estrogenlerin ana kaynağı, yukarıda belirtildiği gibi, sürrenal korteksinden salgılanan androstenedion'dan oluşan estron'dur(19,25,26).

Yukarıda sayılan yerlerde androstenedion'dan estron veya testosteron'dan estradiol oluşumu aromataz enzimi tarafından katalize edilir ve steroid içindeki A halkası, aromatik (3 çift bağlı) duruma getirilir(20,23).

Pubertede, overlerde etkinliğin başlaması nöral mekanizmalar sayesinde olur. Amigdala ve diğer bazı beyin merkezlerinin yeterli derecede olgunlaşması, bu merkezlerin hipotalamusta eminentia media üzerinde yaptıkları inhibisyonun ortadan kalmasına yol açar. Son yerdeki hipotalamik sinir hücrelerinin aksonları ucundan salgılanan gonadotropin salıverici hormon(Gn RH) ön hipofize taşınarak oradan siklik bir şekilde FSH ve LH salgılanmasına neden olur(19,21,23,27).

Her bir siklusun başlangıcında giderek artan FSH salgısına bağımlı bir şekilde, overlerde birkaç folikül birden büyümeye başlar. 5-6 gün sonra bunlardan biri diğerlerinden daha hızlı bir gelişme gösterir ve bu folikülün çok katlı hücrelerden oluşan çevresinde, teka interna tabakasındaki hücreler estrojen hormonu salgılamaya başlarlar. Overlerde estrojen sentezinin ve salgılanmasının sadece başlatılmasında FSH'nin katkısı vardır. FSH bu etkisini teka hücrelerinde aromataz enzimini indükleyerek yapar. FSH'nin aromataz üzerindeki indükleyici etkisi, hipofiz ön lobundan salgılanan prolaktin tarafından inhibe edilir, böylece bu hormon estrojen sentezini inhibe eder ve foliküler değişiklikleri durdurabilir. FSH'nin diğer bir fonksiyonu teka hücrelerinde LH reseptörlerinin sentezini başlatması ve LH reseptörlerinin sayısını giderek arttırmasıdır. Foliküler dönemde bir taraftan FSH saye-

sinde LH reseptörlerinin gelişmesi ve diğer taraftan LH düzeyinin yükselmesi, LH'ın estradiol sentezini ve salgılanmasını giderek arttırmasına neden olur. LH, estrojen sentezindeki artmayı teka hücrelerinde estrojenlerin prekürsörü olan androstenedion ve testosteron'un oluşumunu arttırmak suretiyle yapar. FSH'nin foliküler dönemde başka bir görevi daha vardır; bu da teka hücrelerinden inhibin adı verilen bir polipeptidin salgılanmasını arttırmasıdır. İnhibin ön hipofiz hücreleri üzerinde negatif feedback inhibisyonu yaparak FSH salgılanmasını azaltır(19,25,27).

Olgunlaşan folikülde(Graaf folikülünde), yumurta hücresi(ovum) gelişmeye başlar. Siklusun ortasına doğru estrojen salgılanması hızlanır ve plazmadaki düzeyi doruğa ulaşır. Ovu-lasyondan önceki birkaç günde estradiol düzeyi belirli bir sınırın üstüne çıkınca, bu hormon hipotalamus üzerinde pozitif feedback etki yapmaya başlar ve hipotalamustan gonadotropin salıverici hormon (Gn RH) salgılanmasını arttırır. Estradiol bu sırada hipofizin gonadotrof hücreleri üzerinde de pozitif feedback etki yapar ve onların Gn RH'ye duyarlılığını artırır. Bunların sonucu olarak, LH düzeyinde kısa süren aşırı bir yükselme olur. Aynı zamanda FSH düzeyinde de hafif bir yükselme olur. Bu sırada overin dış yüzüne yaklaşan olgunlaşmış folikül içindeki ovum, folikül çeperini ve overin kapsülünü delerek

karın boşluğuna atılır(ovulasyon). Ovulasyondan, plazmadaki LH düzeyinin kısa zamanda aşırı derecede yükselmesinin sorumlu olduğu sanılmaktadır. Ovulasyondan sonra LH ve FSH düzeyi düşer, estradiol düzeyi ise kısa süren bir düşmeden sonra yükselmekte devam eder. Aynı zamanda progesteron düzeyi yükselmeye başlar. Progesteron folikül çeperindeki granüloza hücreleri tarafından LH'in kontrolü altında sentez edilip salgılanır. Progesteron hipotalamusta Gn RH salgılanmasını inhibe ederek (negatif feedback inhibisyon) LH ve FSH salgılanmasını azaltır(24,25,27).

Oyumunu kaybeden folikül içinde kanama olur. Folikül çeperindeki hücreler luteinlenirler ve proliferasyona uğrarlar. Luteinleme ve proliferasyon LH tarafından oluşturulur. Luteinlenen folikül, korpus luteum adını alır. Döllenme olmamışsa korpus luteum atrofiye uğrar, bunun sonucu siklusun sonunda estrogen ve progesteron düzeyleri birden düşer. Döllenme olup, gebelik başlamışsa, korpus luteum birkaç ay atrofiye uğramadan kalır(9,25).

Estrojenler diğer steroid hormonlara oranla çok etkin bileşiklerdir. Bir günde sentez edilen ve salgılanan miktarları lmg.'dan'azdır ve genellikle mikrogram olarak ifade edilir. Menstrüel siklusun başlangıç günlerinde salgılanan günlük estradiol miktarı yaklaşık 60-70 mikrogram kadardır. Ovulasyondan



önceki hızlanmış salgılanma sırasında bu değer 400-800mikrogram'a çıkar. Luteal dönemin ortasındaki günlerde ise 250 mikrogram'a yakındır(19,25).

Gebe kadınlarda, plasenta ve fetal sürrenallerin de senteze katılması ile estrogen salgılanması çok artar. Gebeliğin ortasında günde 5mg. kadar estriol olduğu hesaplanmıştır. Gebeliğin sonuna doğru bu değer 25mg., hatta bazen 50mg.'a yaklaşabilir(19,21,25).

Estron salgılanması genel olarak estradiolünkine yakın bir hızda olur. Estron'un az bir kısmı overler tarafından salgılanır. Büyük bir kısmı ise overler dışında androstenedion'dan ve kısmen de estradiol'den oluşur. Erkeklerde estrogen düzeyi, kadınlarda yükselmeler dışında kalan zamanlardaki taban düzeye yaklaşık olarak eşittir(19,21,22).

Estrogen hormonlar, plazmada seks hormonu bağlayan globülin (SHBG) adı verilen bir beta-globüline büyük ölçüde bağlanırlar. Estradiolün yaklaşık %80'i SHBG'ye ve az bir kısmı albumine bağlıdır; yaklaşık %2'si serbest durumdadır. Karaciğerde yapılan bu globülin sentezi, estrogenler tarafından enzimlerin indüksiyonu ile arttırılır. Hormonal etkinlik gösteren sadece serbest estrogen fraksiyonudur(21,24,27).

Estradiol ve estron karaciğer hücrelerinde iki yönlü bir reaksiyonla birbirlerine dönüştürülürler. Estron ve estra-

diol'ün karaciğer ve diğer bazı dokularda oluşan ilk ve en önemli metaboliti estriol'dür. Estradiol ve estron'un estriol'e dönüşümü, bunların estrojenik etkinliğini önemli ölçüde azaltır. Güçlü estrojen etkinlik gösteren estradiol ile birlikte verildiğinde, estrojenlere duyarlı bazı yapılardaki estrojen reseptörleri estriol tarafından bloke edildiğinden, estradiol'ün etkinliği azalır. Vajina ve servikste estriol, estradiolün etkisini önlemez(20,23,25,26).

Estradiol, estron ve bunlardan oluşan estriol, karaciğerde sülfirik asit ve glukuronik asitle konjuge edilerek inaktif duruma getirilirler. Bu konjugatların büyük bir kısmı safra içinde itrah edilir. Fakat safra içinde barsaklara gelen konjugatlar entero-hepatik siklusa girerler. Konjugatların bir kısmı böbreklerden idrarla atılır. İdrarla bir günde atılan total estrojen miktarı, siklus sırasında 20-40 mikrogram arasında değişir(19,23,24).

Estrojenler, dişi cinsde projesteron ile birlikte, puberte sırasında seks hormonlarının ve sekonder seks karakteristiklerinin gelişmesi ile, daha sonra bunların gelişmiş durumda sürdürülmeleri için gereklidirler. Ayrıca estrojenlerin puberte sırasında vücudun büyümesine de katkısı vardır. Estrojen ve projesteron genital kanalda ovum ve spermatozoidin transportu ile ilgili olayları düzenlerler(21,22,25,27).

Menstrüel siklusun ilk yarısı sırasında, endometriyumda epitel ve stroma hücrelerinde estrojenlerin etkisi altında mitöz etkinliği artar; vaskülarizasyon fazlalaşır. Siklusun sonunda estrojen düzeyinin azalması endometriyumun dökülmesine ve kanamaya neden olur. Estrojenlerin fazla salgılanması endometriyumda hiperplazi yapar ve siklus sonundaki kanama fazlalaşır(19,22,25,26).

Estrojen etkisi altında uterusun düz kas hücrelerinde proliferasyon olur ve uterusun kontraktılıtesi artar. Estrojen vajinada epitelin kalınlaşmasını ve keratinizasyonunu sağlar(19,25,26,27).

Estrojenlerin başlıca metabolik etkileri şunlardır:

1)Plazma lipoproteinlerinin düzeyini etkilerler. Anti-aterosklerotik etkinlik gösteren alfa lipoproteinlerin düzeyini yükseltirler, beta lipoprotein düzeyini düşürürler ve buna bağlı olarak plazmanın genel kolesterol düzeyini azaltırlar. Plazmada beta/alfa lipoprotein oranı testosteron tarafından artırıldığı halde, estrojenler tarafından azaltılır. Muhtemelen, estrojenlerin plazma lipidleri üzerindeki bu etkileri nedeniyle, kadınlarda menopozdan önce ateroskleroz oluşması, aynı yaştaki erkeklere oranla önemsiz derecededir. Estrojenler, trigliseridlerden zengin pre-beta lipoproteinlerin düzeyini attırdıklarından, trigliseridemiği yükseltirler. Pro-

jesteron, antiestrojenik etkisi nedeniyle, sentetik projestiner ise antiestrojenik etkiye ilave olarak bazı türevlerde bulunan androjenik etkinlik nedeniyle, estrojenlerin plazma lipid fraksiyonu üzerindeki etkilerini antagonize ederler ve tersine çevirebilirler(19,22,27).

Estrojenler, yüksek dansiteli lipoprotein düzeyini arttırmaları ve bunun sonucu dokulardan karaciğere kolesterol taşınmasının artması nedeniyle safra içinde kolesterol itrahını hızlandırırılar. Sonuç olarak, safranın kolesterol doygunluğunu arttırırılar ve kolesistopatiye zemin hazırlarlar. Uzun süre estrojenlerle tedavi edilen postmenopozal kadınlarda kolesistektomi insidansı 2,5 kez artmış bulunmuştur (19,27).

2)Estrojenler hücrelerde protein sentezini arttırırılar. Üreme organlarının bu hormonlar tarafından büyütülmesinde, hücre çoğalmasının artması yanında protein sentezindeki artmaya bağlı olarak hücre büyüklüğündeki artmanın da katkısı vardır(21,22,26).

3)Karaciğerde, çeşitli hormonları plazmada taşıyan alfa ve beta globülinlerin (transkortin, TBG, SHBG gibi), metal taşıyan globülinlerin(serüloplasmin gibi) ve anjiyotensinojenin sentezini arttırırılar. Buna karşılık albumin ve haptoglobülin sentezini azaltırılar(19,23,24).

4)Karaciğerde faktör II,VII,IX ve X gibi koagülasyon faktörlerinin sentezini artırırılar. Kanın pıhtılaşmasını kolaylaştırırılar. Bu nedenle,yüksek dozda estrojenlerle yapılan tedavide tromboembolizm oluşabilir. Yerine koyma tedavisi için kullanılan dozlarda böyle bir sorun ortaya çıkmaz(19,23).

5)Hücrelerde anti-insülin etkileri nedeniyle glukoz ütilizasyonunu inhibe ederler, diyabetli hastada insüline duyarlılığı azaltırılar(27).

6)Böbreklerden sodyum ve su atılmasını azaltırılar; su ve sodyum retansiyonu sonucu ödem eğilimi oluştururılar(19).

7)Böbreklerde renin sentezini artırabilirler(19).

Estrojenler vulva ve meme başları ile çevresinde hiperpigmentasyon yaparlar. Gebelik sırasında yüzde oluşan pigmentasyon estrojen salgılanmasının artmasına bağlıdır(19,23,27).

Kanserojen etki: Gonad fonksiyon bozukluğu nedeniyle uzun süre estrojenlerle tedavi edilen hastalarda meme ve endometriyum kanserlerinin kontrol deneklerinden fazla görülmesi, estrojenlerin kanserojen etkisi olduğunun ileri sürülmesine neden olmuştur. Doğal nedenlerle plazma estrojen düzeyinin devamlı olarak yüksek bulunduğu kadınlarda, bu iki yapıda kanser sıklığının fazla olduğu şeklindeki gözlemler de bu iddiaları desteklemiştir. Son zamanlarda yayınlanan çeşitli incelemeler , estrojen tedavisinin endometriyum kanserine neden

olduğunu inandırıcı bir şekilde ortaya koymuştur(21,25,27).

Estrojenler tek başına değil de, projesteron veya sentetik bir projestin ile birlikte kullanılırlarsa, kanserojen etkinlikleri frenlenir. Bu nedenle estrojen uygulanması, genel olarak projestin ile kombine edilmek suretiyle yapılır. Ayrıca böyle bir kombine tedavinin siklik(periyodik) olarak uygulanması ve 4 haftalık bir siklusun sonunda ilaç kesildikten sonra endometriyumun kanama ile atılmasına olanak verilmesi, devamlı estrojen verilmesi halinde her zaman oluşan sürekli endometriyum hiperplazisini önler. Ancak, siklik tedavide endometriyum kanseri oluşmasını önleyen etken, tedavinin siklik olması değil, siklus boyunca hergün estrojenle beraber projestin verilmesidir. Eğer siklik tedavi bu şekilde kombine değil de "ardışık" şekilde yapılırsa, endometriyumun sürekli gelişmesi önlenir, fakat kanser olasılığı ortadan kalkmaz(19, 25,27).

Diethylstilbestrol ve diğer stilben türevleri sadece estrojenik etkileri nedeni ile değil, fakat aynı zamanda estrojenik etkisi olmayan kimyasal metabolitleri nedeniyle de karsinogenik etki yaparlar. Bu maddelerin, deney hayvanlarında estrojenlerin hedef organı olmayan yapılarda da kanser oluşturduğu gösterilmiştir(25,27).

Estrojen tedavisi ile meme kanseri oluşması arasındaki ilişki, yukarıdaki kadar inandırıcı bir şekilde kanıtlanmamıştır(21,23,27).

Eskiden yüksek dozda dietilstilbestrol, habitüel düşük şikayeti olan kadınlarda gebeliği sürdürmek için kullanılırdı. Bu şekilde tedaviye tabi tutulan gebelerden doğan kız çocuklarından az bir kısmında, 15-20 yaşları arasında vajina adenomu veya kanseri olduğu bildirilmiştir(19,27). Bu etki erkek çocuklarda genital kanal anomalileri ve kısırlık şeklinde ortaya çıkabilir. Ayrıca estrojenlerin teratojenik etki potansiyelleri vardır(19).

Sıçanlarda, yüksek dozda uygulanan estrojenlerin hepatoma oluşmasında ko-karsinojen rolü oynayabildikleri gösterilmiştir(19,21,27).

Estrojenler su ve tuz tutulması nedeniyle hipertansiyon ve kalp yetmezliğini şiddetlendirebilirler. Migren ve epilepsi nöbetlerini sıklaştırabilirler(23,26).

Estrojenler ilaç olarak dışardan verildiklerinde veya gebelik sırasında plazma seviyeleri yükseldiğinde, hipotalamustan prolaktini inhibe eden faktörün (PIF) salıverilmesini azaltarak ön hipofizden salgılanmasını artırırlar. Yüksek dozda verildiklerinde veya fazla miktarda salgılandıklarında ise

(gebeliğin son günlerinde olduğu gibi) prolaktin salgılanmasını inhibe ederler(19,23,26).

Estrojenler ve projesteron arasındaki etkileşme: Projesteronun uterus üzerindeki etkileri için (endometriyumda luteal dönemin oluşması, nidasyona elverişli değişikliklerin yapılması, gebeliğin sürdürülmesi gibi) ortamda estrojen bulunmasına gerek vardır. Projesteron tek başına bu etkileri yapamaz. Fallop borularının ovulasyondan sonra düzenli bir şekilde çalışması ve ovumun uterus boşluğuna iletilmesi de, bu iki hormonun birlikte görev yapmasına bağlıdır. Bu sayılanlar iki hormonun sinerjistik etkileşmesinin örnekleridir. Diğer bazı yapılarda veya olaylarda ise bu iki hormon birbirini antagonize ederler(19,25).

Estrojenlerin etki mekanizması: Estrojen hormonların hedef hücrelerinde (uterus, vagina, meme, ön hipofiz, beyinde hipotalamus ve limbik sistem hücreleri gibi) estrojen reseptörleri bulunur. Bu reseptörleri taşıyan özel hücre proteininin, radyoaktif izotopla işaretlenmiş estrojenleri bağlayan reseptör proteinleri, sitoplazma içinde çözülmüş durumdadır. Hormon-protein kompleksi hücrenin nukleusu içine taşınır. Bu kompleks, orada kromatine bağlanarak DNA molekülü üzerinde kendine, uyan yerlerde de-represyon sonucu mRNA sentezini hızlandırır. Böylece, ribozomlarda proteinlerin ve ilgili enzimlerin sentezi hızlanır(19,23,26).



Estrojenik ilaçlar: Doğal estrojenler, sentetik steroid yapıla estrojenler ve steroid olmayan estrojenler diye üç gruba ayrılırlar(19,23,25,26).

Estrojenik ilaçlar genel olarak aşağıdaki amaçlarla çeşitli indikasyonlarda kullanılırlar: 1)Endojen etkilerini taklit etmek veya pekiştirmek, 2)Overlerin gelişme bozukluklarında olduğu gibi eksilmiş olan hormonu yerine koymak, 3)Disfonksiyonel kanamalarda olduğu gibi dişi seks hormonlarının düzeyindeki dengesizliği düzeltmek, 4)Anormal bir süreci baskı altına alarak düzeltmek.(Hirsutizm ve endometriyoz gibi).

#### Projestinler:

Projesteron ve onun gibi etki yapan ilaçlara projestiner veya projestagenler adı verilir(19,20,23).

Vücuttaki esas projestin hormon, projesterondur. Projesteron pregnandan türeyen ve 19 karbonu olan  $\Delta_4$ -pregnandion iskeleti içerir. Esas olarak overlerden ve siklik bir şekilde salgılanır. Overlerin projesteron salgısı menstrüel siklusun ikinci yarısında(luteal dönemde) artar. Luteal dönemin ortasında doruğa ulaşır. Bu dönemde korpus luteumun granülosa hücreleri projesteron salgırlar. Daha az miktarda olmak üzere testisler ve sürrenal korteksinden de salgılanır. Bu sayılan üç yerde projesteron, kolesterolden oluşan pregnenolon'dan

sentez edilir. Sentez edilen projesteronun bir kısmı salgılanır, kalan kısmı hücrelerde yerine göre estrogenlere, testosterona veya kortikosteroidlere dönüştürülür. Projesteron bu sayılan hormonların hepsinin prekürsörüdür. Gebelerde 7. haftadan itibaren plasenta tarafından giderek artan bir hızda projesteron salgılanır. Gebeliğin son üç ayında plasentadan bir günde salgılanan projesteron miktarı 200-300mg.'a çıkar. Bu miktar menstrüel siklusun luteal döneminde overlerden salgılanan miktara (günde yaklaşık 24mg.) göre oldukça yüksektir(20,24,26).

Projesteron plazmada bir transport proteini olan transkortin'e kısmen bağlanmış olarak bulunur; transkortin plazmada kortikosteroid hormonları da bağlar. Projesteron karaciğerde hızlı metabolize edilir ve başlıca metaboliti pregnandiol'dur. Bu metabolit aynı yerde glukuronik asitle konjuge edilir ve böbreklerden atılır. Projesteron fazla lipofilik bir hormon olduğundan kısmen yağ dokusunda depo edilir(19,23).

Fizyolojik ve Farmakolojik etkileri: Projesteron tek başına değil, genellikle estrogenle sinerjistik bir şekilde etkileşmek suretiyle, kendine özgü tesirlerini meydana getirir. Başlıca üç görevi vardır:1)Ovumun döllenenmesini kolaylaştırır, 2)Döllenenmiş ovumun endometriyuma implantasyonunu yani nidasyonu sağlar, 3)Gebeliğin sürdürülmesini sağlar(25,27).

Metabolik etkileri: Projesteronun, estrojenlerin aksine karbonhidrat ve protein metabolizması üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Projestinler genellikle pıhtılaşma faktörlerinin düzeyini değiştirmezler. Bazı sentetik projestinler plazma trigliserid düzeyini düşürürler. Projesteron ve türevlerinin böyle bir etkisi yoktur. Öte yandan oral kontraseptiflerde olduğu gibi, estrojenlerle kombine olarak kullanılan sentetik projestinlerin büyük bir kısmı, androjenik ve antiestrojenik etkinlikleri nedeniyle estrojenlerin plazmada yaptığı total kolesterol düzeyindeki azalmayı ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolu düzeyindeki artmayı tersine çevirirler(19,23,24).

Etki mekanizması: Projesteronun hedef organlarının hücrelerine bağlandığı görülmüştür. Bu hücrelerde varolan reseptör-proteinin sentezi için, ortamda estrojen bulunması gerekir. Projesteron-reseptör protein kompleksi sitoplazmadan nukleusa taşınır ve orada DNA kontrolü altında yapılan mRNA sentezini etkiler. O halde projesteronun etki mekanizması estrojeninkine benzer. Fakat hedef hücrelerdeki estrojen ve projesteron reseptörleri birbirinden farklıdır(19,27).

Projestin ilaçlar: Projesteronun ağız yolundan etkili olmaması, bu yoldan ve özellikle oral kontrasepsiyon amacı ile kullanılacak projestinlerin sentezini teşvik etmiştir. Bu sentetik türevlerin farmakolojik etki kalıbı projesteronunkinden genel-

likle farklıdır. Hepsinin ortak özelliği endometriyum üzerinde projesteron benzeri etki yapmalarıdır(23).

Projestinlerin en sık kullanıldığı durumlar şunlardır:

- 1)Oral kontraseptifler, 2)Disfonksiyonel uterin kanamalar,
- 3)Dismenore, 4)Habitüel abortus, 5)Premenstrüel gerginlik,
- 6)Laktasyonun süpresyonu, 7)Endometriyum kanseri(19,23,27).

Yan tesirleri: Projesteronun yan tesirleri estrogenlerin-  
kine oranla oldukça azdır. Akne, saçlarda yağlanma ve memeler-  
de duyarlılık oluşturabilirler. Sentetik projestinden andro-  
jenik etkili olanlar, kadınlarda hirsutizm yaparlar. Gebeliğin  
ilk aylarında projestin uygulandığında, özellikle kalp ve ekstre-  
mitelerin küçük kalması ve dişi fetusta maskülinizasyon gibi  
konjenital anomalilerin insidensinde hafif artma olduğu saptan-  
mıştır(19,23,27).

Projestinlerin en sık kullanım alanını teşkil eden oral  
kontraseptiflerin yaptığı tromboembolizmden sorumlu komponent,  
preparattaki estrojendir. Oral kontraseptiflerin kullanılması-  
yla artan tromboembolizm insidensi, gebe kalan ve doğum yapan ka-  
dınlarla karşılaştırılırsa pek farklılık olmadığı görülür(19,22,23).

Hormonlar ve Karaciğer:

Karaciğerin, belirli hormonların biotransformasyon, inakti-  
vasyon veya sekresyonunun olduğu primer organ olduğu bilinmektedir.

Son yıllarda çeşitli hormonların karaciğere etkilerini araştırmak üzere büyük çaba harcanmıştır(28).

Karaciğer ile steroid hormonlar arasında metabolik ilişkiler vardır. Karaciğer bu hormonları sirkülasyondan alarak redüksiyon, hidroksilasyon, oksidasyon ve konjugasyon gibi metabolik olaylara tabi tuttuktan sonra bunları safraya ekskrete eder(28). Steroid hormonlar da, karaciğerin biyokimyasal, fizyolojik ve farmakolojik çeşitli fonksiyonlarında etkin olurlar(29,30).

Estrojenler, karaciğerin retikulo endotelial sisteminin (R.E.S) fagositik aktivitesini stimüle eder(28,31). Tirotksin ve anterior pitüiter hormonlar hem fagositozu uyarırlar, hem de estrojenin stimülatuvar etkisini potansiyelize ederler(28).

Çeşitli hormonlar ve nütrisyonel faktörler, karaciğerde belirli aminoasitlerin sentezinde ve karbonhidrat metabolizmasında etkin bazı enzimlerin fonksiyonunda rol oynarlar(28). Estradiol, hepatik glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve 6-fosfoglu-konat dehidrogenaz aktivitesini artırır(32). Diğer taraftan projestinlerin ön maddesi, glukoz-6-fosfat dehidrogenazın potent inhibitörü olarak rol oynar(33).

Karaciğerin, aşağıdaki plazma proteinlerinin sentezi ile ilgili olduğu kesindir. Bunlar:Albumin, haptoglobin, transferrin, fibrinojen, protrombin, Alfa<sub>1</sub> antitripsin, Alfa<sub>1</sub> asit glukoprotein, seruloplazmin, Alfa<sub>2</sub> makroglobulin, psödokolinesteraz ve

lipoproteinlerdir. Bu proteinlerin büyük bir kısmı ve bunların plazma konsantrasyonları deney hayvanlarında olduğu gibi insanlarda da endokrin manüplasyonlarla değişiklikler gösterir(28). Estrojen, projesteron, hamilelik ve kontraseptifler kadınlarda plazma proteinlerinde değişikliklere yol açarlar. Plazma protein düzeylerindeki bu farklılıklar, bunların karaciğerdeki sentezi, transportu ve metabolizmasındaki değişikliklerle ilgilidir. Ancak bu hormonların nasıl etki ettiği bilinmemektedir(34,35,36,37).

Gebelik veya sentetik estrojenlerin verilmesi sonucu oluşan endokrin değişiklikler spesifik bağlayıcı proteinlerin(kortikosteroid binding globulin-CBG, tiroksin binding globulin-TBG, prealbumin ve testosteron binding globulin) plazma konsantrasyonlarında artışa neden olmaktadır(28).

Karaciğerin ekskresyon fonksiyonu, steroid hormonlar ve gebelik ile belirgin değişiklikler gösterir. Gebelikte, karaciğer hücreleri tarafından bilirubin ve BSP transportu ile sekresyonunda bozukluk olmaktadır. Bu belki de hücresel membrandaki aktif transport ve membranların bütünlüğü ile ilgilidir(38). Gebelikte karaciğerde oluşan fonksiyonel anomalinin spesifik hormonal temeli, gebelik süresince üretilen estrojenlere bağlıdır. Doğal ve sentetik estrojenlerle tedavi görenlerde de benzer bozukluk saptanmıştır(28).

BSP metabolizmasında bozukluk, estrojen düzeyinin, normal menstrüel siklus süresince üretilen estrojen miktarlarından daha yüksek seviyede olduğunda ortaya çıkmaktadır. Normal gebeliğin son dönemlerine doğru günlük total estrojen prodüksiyonu yükselmektedir. Aynı şekilde estrojen tedavisi alan kişilerde de BSP retansiyonu olmaktadır. Bu hepatik BSP transportunda belirgin depresyon nedeniyledir. Estrojenler ayrıca, safra akımında da belirgin azalma oluştururlar(39).

Doğal projesteronun ise, karaciğerin BSP metabolizması ile ilgili bir etkisi yoktur. Ancak, sentetik estrojenlerle projestinleri içeren çeşitli oral kontraseptiflerin alınmasını takiben de BSP metabolizmasında bozukluk görülür(28).

Sentetik estrojenlerin hepatik bilirubin transportunu azaltıcı bir etkisi olduğu gösterilmiştir(40). Doğal ve sentetik estrojenlerin BSP ve bilirubin transportunda bozukluk yapabilmesi yanında, sentetik projesteronlarında böyle bir etkisi vardır. Bunun klinik değeri, sentetik projesteronların, çok geniş kullanımı olan oral kontraseptiflerin majör komponenti olmasından dolayıdır. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda sıklıkla BSP retansiyonu ve alkalen fosfatazda yükselme görüldüğü halde, bu biyokimyasal anormalliklere eşlik eden klinik sarılık ve karaciğerde ışık mikroskobu ile belirgin histolojik bozukluk görülmemektedir(7,28). Ancak, serum bilirubin konsantras-

Estrojenlerin, karaciğer hücrelerinin plazma membranlarında sızıntıya neden oldukları bilinmektedir. Bu durumda, konjüge bilirubin ve diğer bilyer komponentlerin safra kanaliküllerinden geri diffüzyonu sonucunu doğurmaktadır(42).

Oral kontraseptif alanlarda serum alkalin fosfataz düzeyi sık olmayarak yükselebilir. Oral kontraseptiflerin karaciğer üzerindeki etkisi, sadece safra sekresyonunun inhibisyonu şeklinde sınırlı değildir. Bunlar bazen serum transaminazlarına da yükseltirler ki, bu da bize hepatosellüler hasar olduğunu gösterir(28). Menopozdaki kadınlar bu tip reaksiyonlara daha çok maruz kalabilirler. Çünkü, bu vakaların bir çoğunda estrojenler ve progestinler, oral kontraseptiflerin içerdikleri hormon düzeylerinden çok daha yüksek dozlarda kullanılmaktadır(1).

Kontraseptif alan kadınlarda yapılan karaciğer biyopsilerinde, santrilobüler kanaliküler ve intrasellüler safra stazı, fokal hepatosellüler dejenerasyon ve nekroz ile hafif parenkimal, portal inflamatuvar reaksiyon gözlenmiştir. Kontraseptiflerin kesilmesini takiben birkaç haftalık bir süre sonra git-tikçe artan bir iyileşme görülür. Tedavinin tekrar başlaması ile aynı durum yeniden ortaya çıkabilir(43). Bulgular oral kontraseptifler tarafından oluşturulan sarılıkta, estrojen komponentinin sorumlu olduğunu göstermektedir( 7,44 ). Zira bu sarılık iyileştikten sonra estrojen verilmesi provokasyon yaptığı halde,



projestinlerin verilmesi böyle bir etkiye neden olmamaktadır. Sentetik estrojenlerin aksine, doğal estrojen bu tip olgularda sarılığa neden olmamakla birlikte, serum transaminaz düzeyinin yükselmesine ve BSP retansiyonuna neden olabilmektedir( 44) .

Gebeliğin son üç ayında, genç primigravidaalarda ortaya çıkabilen, "gebelik akut yağlı karaciğeri" olarak adlandırılan ve fatal seyreden tablonun sebebi bilinmemektedir. Nütrisyonel faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmüştür. Karaciğerde histolojik olarak santral yağlanma ile şiddetli panlobüler yağlı değişmeler görülür( 45,46,47) .

Estrojenlerin, projestinlerin ve bunların kombine preparatlarının Budd-Chiari, hepatik tümörler, karaciğerin nodüler hiperplazisi, peliozis hepatis ve safra taşlarına neden olabileceğine dair pekçok yayın mevcuttur( 7,48,49,50,51) .

## G E R E Ç ve Y Ö N T E M

Deneyler için ortalama 25-30gr. ağırlığında, Swiss albino tipi 80 adet dişi fare kullanıldı. Farelerin her birine numara verilerek, kura yöntemi ile her grup 10 deney hayvanından ibaret olmak üzere 8 gruba ayrıldı. Daha sonra, gruplara ayrılan farelere 1'den 10'a kadar numara verildi. I.Grup sağlam kontrol, II.Grup C Cl<sub>4</sub> ile akut karaciğer hasarı oluşturulan kontrol grubu, III.Grup Estrojen, IV.Grup Projesteron, V.Grup Estrojen+Projesteron, VI.Grup C Cl<sub>4</sub>+ Estrojen, VII.Grup C Cl<sub>4</sub>+Projesteron ve VIII.Grup C Cl<sub>4</sub>+ Estrojen+Projesteron uygulanan gruplar olarak seçildi.

Deney öncesi ve deney süresince farelere normal besinleri(fare keki) ve su verildi.

Akut karaciğer hasarı oluşturabilmek için, 1,25ml/kg. dozunda C Cl<sub>4</sub>(Merck) intraperitoneal olarak uygulandı.

III ve VI.gruplara estrojenik ajan olarak, doğal bir estrojen olan estradiol benzoat 1mg/kg. dozunda intraperitoneal olarak verildi.

Projesteron 5mg/kg. dozunda olmak üzere IV. ve VII. Gruplara intraperitoneal yolla uygulandı.

Estrojen+Projesteron kombinasyonu olarak, grup V ve VIII'e 0,3mg/kg. estradiol benzoat+5mg/kg. projesteron intraperitoneal olarak verildi.

Karbon tetraklorür, herhangi bir eritken içerisinde uygulanmadığı için injeksiyon kontrol grubuna gerek görülmedi.

İnjeksiyonlardan 24 saat sonra fareler dekapitasyon yöntemi ile öldürüldü. Bütün deney gruplarına tam otopsi yapılarak organlar makroskopik olarak gözlendi ve karaciğerleri çıkartılarak tesbit olması için %10'luk formalin solüsyonuna konuldu. Tüm deney hayvanlarının karaciğer örneklerinden frozen-section yapılarak 5-6 mikron kalınlığında kesitler alındı ve yağ boyası ile (Oil-Red-O) boyandı. %10'luk formalin solüsyonunda tesbit edilen karaciğer örneklerinden parafin bloklar hazırlandı ve ortalama 5-6 mikron kalınlığında kesitler yapılarak Hematoksilen-Eozin'le boyandı. Hazırlanan kesitler histopatolojik olarak incelendi.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Fisher tam olasılık testi (Kesin ki kare testi) ile yapıldı(52).

## B U L G U L A R

Sağlam kontrol grubuna (I.Grup), estrojen (III.Grup), projes teron (IV.Grup) ve estrojen+projesteron(V.Grup) uygulanan gruplardaki deney hayvanlarının yapılan otopsilerinde, tüm organlar ve karaciğer makroskopik olarak normal bulundu. C Cl<sub>4</sub> (II.Grup), C Cl<sub>4</sub>+estrojen(VI.Grup), C Cl<sub>4</sub>+projesteron (VII.Grup) ve C Cl<sub>4</sub>+estrojen+projesteron (VIII.Grup) uygulanan gruplardaki farelerde ise, tüm organlar ve karaciğer makroskopik olarak hiperemik ve konjesyone görünümdeydi.

Sağlam kontrol grubundaki 10 deney hayvanının karaciğerlerinden hazırlanan kesitlerin mikroskopik incelenmelerinde, herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı(Resim 1) (Ek Tablo 1).

C Cl<sub>4</sub> verdiğimiz gruptaki fare karaciğerlerinin Hematoksilin-Eozin ile boyanan kesitlerinin tümünde granüler görünümde hidropik dejenerasyon saptandı(Resim 2). Bu bulgu istatistiksel değerlendirme ile sağlam kontrol grubuna nazaran önemli düzeyde farklı bulunmuştur( $P < 0,001$ )..(Tablo 1).

Oil-Red-O ile boyanan frozen kesitlerinde, bu gruptaki deney hayvanlarının 9'unun karaciğerinde ince granüller halinde, 1 tanesinin karaciğerinde ise kaba granüller halinde yağlanma görülmüştür. Yağlanmanın, sağlam kontrol grubuna göre istatistiksel değerlendirmesi yapıldığında önemli düzeyde fark bulunmuştur ( $P < 0,001^{***}$ ) (Tablo 2).

C Cl<sub>4</sub> grubundaki farelerin karaciğerlerinin mikroskopik incelenmelerinde en önemli bulgu santrilobüler nekrozdu (Resim 2). Bu gruptaki 10 farede de, hepatositlerde santrilobüler nekroz mevcuttu ve santral ven çevresinde 3-4 hücre sırasını içine alan bu nekroz 1 pozitif(+) olarak değerlendirildi. Sağlam kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada, istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık tesbit edildi ( $P < 0,001^{***}$ ) (Tablo 3). Bu gruptaki farelerin karaciğerlerinde izlenen diğer bir patolojik bulgu da kanama odaklarının bulunmasıydı (Resim 2). Bu odakların sayısı, büyük büyütme ile her on sahada beş odaktan az olduğunda 1 pozitif(+), beş odaktan daha fazla olduğunda 2 pozitif(++) olarak değerlendirildi. Buna göre, gruptaki farelerin 5'inde 1 pozitif, 2'sinde 2 pozitif kanama odağı saptandı. Diğer 3 farenin karaciğerinde ise kanama odağına rastlanmadı. C Cl<sub>4</sub>'ün bu yöndeki etkisi sağlam kontrol grubu ile karşılaştırıldı (Tablo 4). İstatistiksel olarak önemli

düzeyde farklı bulundu ( $P < 0,01^{***}$ ). Yine bu gruptaki deney hayvanlarının karaciğerlerinden 2'sinde portal alanlarda lökosit infiltrasyonu gözlemlendi. Ancak, diğer 8 deney hayvanında böyle bir bulguya rastlanmadı. Sağlam kontrol grubu ile karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark görülmedi ( $P > 0,05^{n.s}$ ) (Tablo 5).  $C Cl_4$  verilen gruptaki fare karaciğerlerinde oluşan histopatolojik değişiklikler " Ek Tablo 2" de gösterilmiştir.

Estrojenik ajan olarak  $1mg/kg.$  dozunda intraperitoneal estradiol benzoat uyguladığımız III.grup farelerinin 6 tanesinin karaciğer hücrelerinde granüler görünümde hidropik dejenerasyon izlendi (Resim 3). Diğer 4 farede bu patolojik bulguya rastlanmadı. Değerlendirmeler, sağlam kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bulundu ( $P < 0,01^{***}$ ) (Tablo 1). Oil-Red-O boyası ile, aynı gruptaki fare karaciğerlerinin 5'inde ince granüller halinde yağlanma gözlemlendi, diğer 5 tanesinde ise yağlanmaya rastlanmadı. Bulgular sağlam kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistik olarak önemli düzeyde farklılık saptandı ( $0,01 < P < 0,05^{**}$ ) (Tablo 2). Estrojen uyguladığımız III.gruptaki farelerin karaciğerlerinde gözlenen histopatolojik bulgular "Ek Tablo 3" de gösterilmiştir.

5mg/kg. dozunda doğal projesteron uyguladığımız V.grup deney hayvanlarının 7 tanesinin karaciğerlerinde granüller görünümde hidropik dejenerasyon görüldü(Resim 4). Diğer 3'ünde ise bu dejeneratif bulguya rastlanmadı. Sağlam kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmasında, istatistik olarak önemli düzeyde farklılık bulundu ( $P < 0,01^{**}$ ) (Tablo 1). Deney hayvanlarının karaciğerlerinde başkaca bir patolojik bulguya rastlanmadı(Ek Tablo 4).

Oral kontraseptiflere benzer oranda 0,3mg/kg. estradiol benzoat+5mg/kg. doğal projesteronu kombine olarak uyguladığımız V.grup deney hayvanlarının karaciğerlerinden birisinde minimal hidropik dejenerasyon(granüler görünümde) saptandı (Resim 5). Diğer 3'ünde ise bu bulgu görülmedi. Sonuçlar sağlam kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistik olarak anlamlı bulundu( $P < 0,01^{**}$ ) (Tablo 1). Yapılan yağ boyasında ise, sadece 2 farenin karaciğerinde ince granüller halinde yağlanma tesbit edildi(Ek Tablo 5). Bu durum sağlam kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak bir önemlilik saptanmadı( $P > 0,05^{n.s}$ ) (Tablo 2).

C Cl<sub>4</sub> ile birlikte 1mg/kg. dozunda estradiol benzoat uyguladığımız farelerin 4 tanesinin karaciğerinde granüler görünümde, 6 tanesinde ise küçük su vakuolleri şeklinde hid-

ropik dejenerasyon saptadık. Bu bulgu C Cl<sub>4</sub> verilen grupla karşılaştırıldığında, istatistiksel bir önemlilik göstermiştir (P < 0,01<sup>\*\*\*</sup>) (Tablo 1). Gruptaki hayvanların 3'ünün karaciğerinde ince granüller halinde, 7'sinde ise kaba granüller halinde yağlanma izlendi. C Cl<sub>4</sub> grubu ile istatistik olarak karşılaştırıldığında önemli düzeyde farklılık göstermiştir (P < 0,01<sup>\*\*\*</sup>) (Tablo 2). Bu gruptaki deneklerin 4'ünün karaciğerinde 1 pozitif (+) değerlikte santrilobüler nekroz izlendi. Diğer 6'sının karaciğerinde ise 2 pozitif (++) santrilobüler nekroz gözlemlendi (santral ven çevresinde 4 hücre sırasından fazla) (Resim 6). Bu durum tek başına C Cl<sub>4</sub> verilen grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli düzeyde farklı bulundu (P < 0,001<sup>\*\*\*</sup>) (Tablo 3). Yine aynı gruptaki deney hayvanlarının 5'inin karaciğerinde 1 pozitif (+), 1'inde 2 pozitif(++) kanama odakları saptandı. Sonuçlar C Cl<sub>4</sub> grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık göstermedi (P > 0,05<sup>n.s</sup>) (Tablo 4). Ayrıca bu gruptaki farelerin sadece 2 tanesinin karaciğerinde portal alanlarda lökosit infiltrasyonu görüldü. C Cl<sub>4</sub> verilen grupla karşılaştırıldığında istatistiksel bir önemlilik göstermedi (P > 0,05<sup>n.s</sup>) (Tablo 5). Karbon tetraklorür ile birlikte estrogen uygulanan gruptaki deney hayvanlarının karaciğer histopatolojik bulguları



"Ek Tablo 6" da verilmiştir.

C Cl<sub>4</sub>'le beraber 5mg/kg. dozunda doğal projesteron uyguladığımız gruptaki farelerin 10'unun karaciğerinde de granüler görünümde hidropik dejenerasyon gözlenmiş olup, bu bulgu tek başına C Cl<sub>4</sub> verilenlerle aynıdır. Gruptaki farelerin 6 tanesinin karaciğerinde ince granüller halinde, geri kalan 4 tanesinin karaciğerinde ise kaba granüller halinde yağlanma saptandı. Bu bulgu tek başına C Cl<sub>4</sub> uygulananlarla karşılaştırıldığında, istatistik değerinin olmadığı görüldü ( $P > 0,05^{n.s}$ ) (Tablo 2). Bu gruptaki farelerin 7 tanesinde santrilobüler hepatik nekroz 1 pozitif, 3 tanesinde de 2 pozitif değerde bulundu (Resim 7). Bu sonuçlar da II. Grupla karşılaştırıldığında istatistiksel önemlilik göstermedi ( $P > 0,05^{n.s}$ ) (Tablo 3). Aynı gruptaki farelerden 5'inin karaciğerinde 1 pozitif değerde kanama odakları saptandı, diğer 5'inde ise böyle odaklar görülmedi. Bu sonuçlar da C Cl<sub>4</sub> grubundan farklılık göstermedi ( $P > 0,05^{n.s}$ ) (Tablo 7). C Cl<sub>4</sub> ile projesteronun birlikte uygulandığı bu gruptaki deney hayvanlarının histopatolojik bulguları " Ek Tablo 7" de gösterilmiştir.

C Cl<sub>4</sub> ile birlikte 0,3mg/kg. estradiol benzoat+5mg/kg. doğal projesteron uygulanan VIII. Grup farelerinin karaciğer-

lerinden 8'inde granüler görünümde, geri kalan 2'sinde ise küçük su vakuolleri şeklinde hidropik dejenerasyon gözlemlendi; yağlanma ise farelerin 5'inin karaciğerinde ince granüller halinde, geri kalan 4 farenin karaciğerinde kaba granüller halinde ve 1'inde de büyük vakuoller görünümündeydi. Bu değerler C Cl<sub>4</sub> grubuyla (II.Grup) karşılaştırıldığında, istatistiksel bir değerinin olmadığı görüldü ( $P > 0,05^{n.s}$ ) (Tablo 1,2). Aynı gruptaki deney hayvanlarından 7'sinde 1 pozitif santri-lobüller hepatik nekroz, 3'ünde 2 pozitif hepatik nekroz görüldü. Bu bulgular da C Cl<sub>4</sub> verilen grupla karşılaştırıldığında, istatistiksel bir değerinin olmadığı saptandı ( $P > 0,05^{n.s}$ ) (Tablo 3). Gruptaki deney hayvanlarının karaciğerlerinin sadece 6'sında 1 pozitif değerde kanama odaklarına rastlandı. Geri kalan 4 tanesinde kanama odakları gözlenmedi. Bu bulgu da II.grupla istatistik olarak karşılaştırıldığında anlamsız bulundu ( $P > 0,05^{n.s}$ ) (Tablo 4). Aynı gruptaki farelerin 3 tanesinin karaciğerlerinde, portal bölgelerde yer alan lökosit infiltrasyonu saptandı. Diğer 7 tanesinde ise bu bulgu gözlenmedi. Tek başına C Cl<sub>4</sub> uygulanan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel bir önem taşımadığı anlaşıldı ( $P > 0,05^{n.s}$ ) (Tablo 5). Bu gruptaki farelerin karaciğerlerinde ortaya çıkan histopatolojik bulgular "Ek Tablo 8" de verilmiştir.

TABLO 1

GRUPLAR	HİDROPIK DEJENERASYON DERECESESİ			TOPLAM
	0	1*	2**	
Sağlam kontrol	10	-	-	10
C Cl <sub>4</sub>	-	10	-	10
Estrojen	4	6	-	10
Projestron	3	7	-	10
Estrojen+Projestron	3	7	-	10
CCl <sub>4</sub> +Estrojen	-	4	6	10
CCl <sub>4</sub> +Projestron	-	10	-	10
CCl <sub>4</sub> +Projestron+Estrojen	-	8	2	10
TOPLAM	20	52	8	80

\* : Granüler görünümde

\*\* : Küçük su vakuolleri şeklinde

Veriler Fisher Testine göre ikişerli düzenlemelere göre analiz edilmiştir. Sonuçlar:

- 1)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub> arasında hidropik dejenerasyon derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır( $P < 0,001^{***}$ ).
- 2)Sağlam kontrol ile estrojen arasında hidropik dejenerasyon açısından önemli düzeyde fark vardır( $P < 0,01^{**}$ ).
- 3)Sağlam kontrol ile projestron arasında hidropik dejenerasyon derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır( $P < 0,01^{**}$ ).
- 4)Sağlam kontrol ile estrojen+projestron arasında hidropik dejenerasyon derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır( $P < 0,01^{**}$ ).

- 5)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub>+ estrojen arasında hidropik dejenerasyon derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır (P < 0,001<sup>\*\*\*</sup>).
- 6)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub>+projestron arasında hidropik dejenerasyon derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır(P < 0,001<sup>\*\*\*</sup>).
- 7)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub>+estrojen+projestron arasında hidropik dejenerasyon derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır(P < 0,001<sup>\*\*\*</sup>).
- 8)C Cl<sub>4</sub> ile C Cl<sub>4</sub>+estrojen arasında hidropik dejenerasyon derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır( P < 0,01<sup>\*\*</sup>).
- 9)C Cl<sub>4</sub> ile C Cl<sub>4</sub>+projestron arasında hidropik dejenerasyon derecesi açısından önemli düzeyde fark yoktur (P > 0,05<sup>n.s</sup>).
- 10)C Cl<sub>4</sub> ile C Cl<sub>4</sub>+estrojen+projesteron arasında hidropik dejenerasyon derecesi açısından önemli düzeyde fark yoktur (P > 0,05<sup>n.s</sup>).
- 11)Estrojen ile C Cl<sub>4</sub>+estrojen arasında hidropik dejenerasyon derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır (P < 0,01<sup>\*\*</sup>).
- 12)Projesteron ile C Cl<sub>4</sub>+projesteron arasında hidropik dejenerasyon açısından önemli düzeyde fark yoktur (P > 0,10<sup>n.s</sup>).
- 13)Estrojen+projesteron ile C Cl<sub>4</sub>+estrojen+projesteron arasında hidropik dejenerasyon derecesi açısından önemli düzeyde fark yoktur(P > 0,10<sup>n.s</sup>).

TABLO 2

GRUPLAR	YAĞLANMA DERECEŚİ				TOPLAM
	0	1*	2**	3***	
Sağlam kontrol	10	-	-	-	10
C Cl <sub>4</sub>	-	9	1	-	10
Estrojen	5	5	-	-	10
Projestron	10	-	-	-	10
Estrojen+projestron	8	2	-	-	10
CCl <sub>4</sub> +estrojen	-	3	7	-	10
CCl <sub>4</sub> +projestron	-	6	4	-	10
CCl <sub>4</sub> +estrojen+projestron	-	5	4	1	10
TOPLAM	33	30	16	1	80

\* :İnce granüller halinde

\*\* :Kaba granüller halinde

\*\*\* :Büyük vakuoller halinde

Veriler Fisher testine göre ikişerli düzenlemelere göre analiz edilmiştir.

Sonuçlar:

- 1)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub> arasında yağlanma derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır( $P < 0,001^{***}$ ).
- 2)Sağlam kontrol ile estrojen arasında yağlanma derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır ( $0,01 < P < 0,05^*$ ).
- 3)Sağlam kontrol ile projestron arasında yağlanma derecesi açısından önemli düzeyde fark yoktur ( $P > 0,05^{n.s}$ ).
- 4)Sağlam kontrol ile estrojen+projestron arasında yağlanma derecesi açısından önemli düzeyde fark yoktur ( $P > 0,05^{n.s}$ ).

- 5)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen arasında yağlanma derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır (P < 0,001<sup>\*\*\*</sup>)
- 6)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub>+progestron arasında yağlanma derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır(P < 0,001<sup>\*\*\*</sup>).
- 7)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen+progestron arasında yağlanma derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır (P < 0,001<sup>\*\*\*</sup>).
- 8)C Cl<sub>4</sub> ile CCl<sub>4</sub>+estrogen arasında yağlanma derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır (0,001 < P < 0,01<sup>\*\*</sup>).
- 9)C Cl<sub>4</sub> ile C Cl<sub>4</sub>+progestron arasında yağlanma derecesi açısından önemli düzeyde fark yoktur (P > 0,05<sup>n.s</sup>).
- 10)C Cl<sub>4</sub> ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen+progestron arasında yağlanma derecesi açısından önemli düzeyde fark yoktur (P > 0,05<sup>n.s</sup>).
- 11)Estrogen ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen arasında yağlanma derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır ( 0,01 < P < 0,05<sup>\*</sup>).
- 12)Progestron ile C Cl<sub>4</sub>+progestron arasında yağlanma derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır ( P < 0,001<sup>\*\*\*</sup>).
- 13)Estrogen+progestron ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen+progestron arasında yağlanma derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır (P < 0,001<sup>\*\*\*</sup>).

TABLO 3

GRUPLAR	NEKROZ DERECE Sİ			TOPLAM
	0	1 <sup>*</sup>	2 <sup>**</sup>	
Sağlam kontrol	10	-	-	10
C Cl <sub>4</sub>	-	10	-	10
Estrojen	10	-	-	10
Projestron	10	-	-	10
Estrojen+projestron	10	-	-	10
C Cl <sub>4</sub> +estrojen	-	4	6	10
C Cl <sub>4</sub> +projestron	-	7	3	10
C Cl <sub>4</sub> +estrojen+projestron	-	7	3	10
TOPLAM	40	28	12	80

\* :Santral ven çevresinde 4 hücre sırasından az

\*\* :Santral ven çevresinde 4 hücre sırasından fazla

Veriler Fisher testine göre ikişerli düzenlemelere göre analiz edilmiştir. Sonuç:

1)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub> arasında nekroz derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır (  $P < 0,001^{***}$  ).

2)Sağlam kontrol ile estrojen arasında nekroz derecesi açısından önemli düzeyde fark yoktur(  $P > 0,05^{n.s}$  ).

3)Sağlam kontrol ile projestron arasında nekroz derecesi açısından önemli düzeyde fark yoktur (  $P > 0,05^{n.s}$  ).

4)Sağlam kontrol ile estrojen+projestron arasında nekroz derecesi açısından önemli düzeyde fark yoktur (  $P > 0,05^{n.s}$  ).

- 5)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen arasında nekroz derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır( $P < 0,001^{***}$ ).
- 6)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub>+projestron arasında nekroz derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır( $P < 0,001^{***}$ ).
- 7)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen+projestron arasında nekroz derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır( $P < 0,001^{***}$ ).
- 8)C Cl<sub>4</sub> ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen arasında nekroz derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır( $P < 0,001^{***}$ ).
- 9)C Cl<sub>4</sub> ile C Cl<sub>4</sub>+projestron arasında nekroz derecesi açısından önemli düzeyde fark yoktur( $P > 0,09^{n.s}$ ).
- 10)C Cl<sub>4</sub> ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen+projestron arasında nekroz derecesi açısından önemli düzeyde fark yoktur ( $P > 0,05^{n.s}$ ).
- 11)Estrogen ile estrogen+C Cl<sub>4</sub> arasında nekroz derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır( $P < 0,001^{***}$ ).
- 12)Projestron ile C Cl<sub>4</sub>+projestron arasında nekroz derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır ( $P < 0,001^{***}$ ).
- 13)Estrogen+projestron ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen+projestron arasında nekroz derecesi açısından önemli düzeyde fark yoktur( $P > 0,05^{n.s}$ ).



TABLO 4

GRUPLAR	KANAMA DERECESESİ			TOPLAM
	0	1*	2**	
Sağlam kontrol	10	-	-	10
C Cl <sub>4</sub>	3	5	2	10
Estrojen	10	-	-	10
Projesteron	10	-	-	10
Estrojen+projesteron	10	-	-	10
CCl <sub>4</sub> +estrojen	4	5	1	10
CCl <sub>4</sub> +projesteron	5	5	-	10
CCl <sub>4</sub> +estrojen+projesteron	4	6	-	10
TOPLAM	56	21	3	80

\* :Büyük büyütme ile her 10 sahada 5 odaktan az

\*\* :Büyük büyütme ile her 10 sahada 5 odaktan fazla

Veriler Fisher testine göre ikişerli düzenlemelere göre analiz edilmiştir. Sonuçlar:

- 1)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub> arasında kanama derecesi açısından önemli düzeyde farklılık vardır(  $P < 0,01^{**}$ ).
- 2)Sağlam kontrol ile estrojen arasında kanama derecesi açısından farklılık yoktur( $P > 0,05^{n.s}$ ).
- 3)Sağlam kontrol ile projesteron arasında kanama derecesi açısından farklılık yoktur ( $P > 0,05^{n.s}$ ).
- 4)Sağlam kontrol ile estrojen+projesteron arasında kanama derecesi açısından farklılık yoktur( $P > 0,05^{n.s}$ ).

- 5)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen arasında kanama derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır( 0,001 < P < 0,01<sup>\*\*\*</sup>).
- 6)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub> + projesteron arasında kanama derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır(0,01 < P < 0,05<sup>\*\*</sup>).
- 7)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen+projesteron arasında kanama derecesi açısından önemli düzeyde fark vardır (0,001 < P < 0,01<sup>\*\*\*</sup>).
- 8)C Cl<sub>4</sub> ile C Cl<sub>4</sub>+ estrogen arasında kanama derecesi açısından önemli düzeyde fark yoktur (P > 0,05<sup>n.s</sup>).
- 9)C Cl<sub>4</sub> ile C Cl<sub>4</sub> + projesteron arasında kanama derecesi açısından önemli düzeyde fark yoktur (P > 0,05<sup>n.s</sup>).
- 10)C Cl<sub>4</sub> ile C Cl<sub>4</sub> + estrogen + projesteron arasında kanama açısından önemli düzeyde fark yoktur(P > 0,05<sup>n.s</sup>).
- 11)Estrogen ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen arasında kanama açısından önemli düzeyde fark vardır (P < 0,01<sup>\*\*\*</sup>).
- 12)Projesteron ile C Cl<sub>4</sub>+projesteron arasında kanama açısından önemli düzeyde fark vardır(0,01 < P < 0,05<sup>\*\*</sup>).
- 13)Estrogen+projesteron ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen+projesteron arasında kanama açısından önemli düzeyde fark vardır(P < 0,01<sup>\*\*\*</sup>).

TABLO 5

GRUPLAR	LÖKOSİT İNFİLTRASYONU		TOPLAM
	VAR	YOK	
Sağlam kontrol	-	10	10
C Cl <sub>4</sub>	2	8	10
Estrojen	-	10	10
Projesteron	-	10	10
Estrojen+projesteron	-	10	10
CCL <sub>4</sub> +estrojen	2	8	10
CCL <sub>4</sub> +projesteron	2	8	10
CCL <sub>4</sub> +estrojen+projesteron	3	7	10
TOPLAM	9	71	80

Veriler Fisher testine göre ikişerli düzenlemelere göre analiz edilmiştir. Sonuçlar:

- 1)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub> arasında lökosit infiltrasyonu yönünden önemli düzeyde fark yoktur( $P > 0,05^{n.s}$ )
- 2)Sağlam kontrol ile estrojen arasında lökosit infiltrasyonu yönünden önemli düzeyde fark yoktur( $P > 0,05^{n.s}$ ).
- 3)Sağlam kontrol ile projesteron arasında lökosit infiltrasyonu yönünden önemli düzeyde fark yoktur( $P > 0,05^{n.s}$ ).
- 4)Sağlam kontrol ile estrojen+projesteron arasında lökosit infiltrasyonu yönünden önemli düzeyde fark yoktur ( $P > 0,05^{n.s}$ ).
- 5)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub>+estrojen arasında lökosit infiltrasyonu yönünden önemli düzeyde fark yoktur( $P > 0,05^{n.s}$ ).

- 6)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub>+projesteron arasında lökosit infiltrasyonu yönünden önemli düzeyde fark yoktur(  $P > 0,05^{n.s}$ ).
- 7)Sağlam kontrol ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen+projesteron arasında lökosit infiltrasyonu yönünden önemli düzeyde fark yoktur(  $P > 0,05^{n.s}$ ).
- 8)C Cl<sub>4</sub> ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen arasında lökosit infiltrasyonu yönünden önemli düzeyde fark yoktur( $P > 0,05^{n.s}$ ).
- 9)C Cl<sub>4</sub> ile C Cl<sub>4</sub>+projesteron arasında lökosit infiltrasyonu yönünden önemli düzeyde fark yoktur( $P > 0,05^{n.s}$ ).
- 10)C Cl<sub>4</sub> ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen+projesteron arasında lökosit infiltrasyonu yönünden önemli düzeyde fark yoktur( $P > 0,05^{n.s}$ ).
- 11)Estrogen ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen arasında lökosit infiltrasyonu yönünden önemli düzeyde fark yoktur( $P > 0,05^{n.s}$ ).
- 12)Projesteron ile C Cl<sub>4</sub>+projesteron arasında lökosit infiltrasyonu yönünden önemli düzeyde fark yoktur( $P > 0,05^{n.s}$ ).
- 13)Estrogen+projesteron ile C Cl<sub>4</sub>+estrogen+projesteron arasında lökosit infiltrasyonu yönünden önemli düzeyde fark yoktur ( $P > 0,05^{n.s}$ ).

RESİM 1

Fare karaciğerinin normal histolojik yapısı  
(HxE x65)

RESİM 2

Fare karaciğerinde C Cl<sub>4</sub> etkisi ile oluşan, santral ven çevresinde  
3-4 hücre sırasını içeren nekrobioz ve çevresindeki hepatositlerde  
granüler dejenerasyon

(HxE x400)

RESİM 3

Dişi fare karaciğerinde estrojenle oluşan granüler dejenerasyon

(HxE x400)

RESİM 4

Dişi fare karaciğerinde projesteronla oluşan granüler dejenerasyon

(HxE x400)

RESİM 5

Dişi fare karaciğerinde estrojen+projesteronla oluşan granüler dejenerasyon  
(HxE x400)

RESİM 6

Dişi fare karaciğerinde C Cl<sub>4</sub>+ estrojen uygulaması ile oluşan geniřlemiř  
tipik santrilobüler nekrobioz alanları+kanama odakları+granüler dejenerasyon  
(HxE x200)

RESİM 7

Dişi fare karaciğerinde C Cl<sub>4</sub>+projesteron uygulanmasında, santral ven çevresinde 3-4 hücre sırasını içine alan nekrobioz ve çevre hepatositlerde granüler dejenerasyon

RESİM 8

Dişi fare karaciğerinde C Cl<sub>4</sub>+estrogen+projesteronla oluşan santrilobüller nekrobioz ve çevresindeki hücrelerde granüler dejenerasyon



## T A R T I Ő M A

Karbon tetraklorür( $C Cl_4$ ) verilmesinden sonra hepato-  
sitlerde ultrastrüktürel olarak gösterilen en erken bulgu  
endoplazmik retikulum sisternalarında hafif bir genişlemedir(2,6).  
Bu durum hidropik şişme olayının çok erken bir dönemi olarak  
değerlendirilebilir. Karbon tetraklorür verilmesinden birkaç  
saat sonra, sitoplazmada nötral lipidler(trigliseridler) bi-  
rikmeye başlar. Bunlar ilk kez endoplazmik retikulum sisterna-  
larında osmiofilik damlacıklar olarak belirir. Bu damlacıklar  
daha büyük damlalar oluşturmak üzere birleşir ve sonunda tüm  
sitoplazmayı dolduracak şekilde birbirleriyle kaynaşır.  
Karbon tetraklorür verildikten 10-12 saat sonra karaciğer,  
yağ birikimi nedeniyle makroskopik olarak büyümüş ve soluk  
bir renge bürünmüş durumdadır(6).

Karaciğer yağlanmasını son derece yakından taklit  
eden bu deneysel model, yağlanmadan sorumlu olan önemli pato-  
genetik mekanizmaları sergilemek açısından büyük anlam taşır.  
Bu durum birkaç nedene atfedilmiştir. Birincisi, sempatik ve  
adrenal medüller stimülasyon sonucu adipöz dokulardan esteri-  
fiye olmayan yağ asidlerinin mobilizasyonudur(2,53). İkincisi,

mitokondrial hasar nedeniyle NAD ve ATP miktarlarının azalması sonucu karaciğerde yağ asidlerinin oksidasyonunun azalmasıdır(2,6). Üçüncüsü ise, endoplazmik retikulum hasarı nedeniyle karaciğerde trigliserid transport mekanizmasının inhibisyonudur(2,6,46,54).

Karbon tetraklorürün, sempatik sinir sistemi ve adrenal medüllayı stimüle ederek depolardan yağları mobilize etmek suretiyle karaciğerin yağlı infiltrasyonuna neden olduğu görüşü, Calvert ve Brody tarafından, adrenalektomi ile bu etkinin azalması ve kordotomi ile bu etkinin önlenmesi nedeniyle ortaya atılmıştır(2,53). Yağ mobilizasyonunu gösteren daha direkt bulgular hayvanlarda deneysel olarak karbon tetraklorür uygulanmasından önce yağ depoları döteryum ile işaretlenerek elde edilmiştir. Epinefrin ile yapılan deneysel araştırmalarda, nonesterifiye yağ asitlerinin serbestlenmesinde artış kaydedilmiştir. Adrenalektomi, bazı deneylerde karbon tetraklorürün yağ infiltrasyonu yapmasına etkili olmamıştır. Bu son deneyler, sempatik stimülasyonun yağ mobilizasyonu yaptığı teorisi ile ters düşmektedir. Ancak, başka mekanizmalarla da olsa, karbon tetraklorürün yağ mobilizasyonu yapması olasılığını ortadan kaldırmaz. Zira, C Cl<sub>4</sub> uygulamasından sonra plazmada serbest yağ asitleri düzeylerinin yükselmesi bu görüşü desteklemektedir(2,55).

Karbon tetraklorür, karaciğerde yağ infiltrasyonu oluşturmada önce oksidatif fosforilizasyonu çözmekte ve karaciğerin ATP içeriğini azaltmaktadır. Yağ asitlerinin oksidasyonunun aktivasyonu için ATP gerektiğinden, bu mekanizma ile de karaciğerde yağ birikimi olmaktadır(2,6). Ancak bu görüşe de bazı araştırmacılar karşı çıkmışlardır. Zira karaciğer yağ içeriğinin, oksidatif fosforilizasyonda herhangi bir gözülme olmadan önce yükseldiğini göstermişlerdir(54).

Recknagel ve arkadaşları yağ birikiminin, normalde trigliseridlerin karaciğer dışına transportundan sorumlu olan mekanizmanın bozulması sonucu meydana geldiğini iddia etmişlerdir(54). Karbon tetraklorür verilmesinden sonra hepatositlerde görülen en erken elektron mikroskopik bulgu, kaba endoplazmik retikulumun kistik dilatasyonu ve membranlarındaki ribozomların dislokasyonudur(2,6,17). Bu değişiklikler, ribozomal protein ve plazma protein sentezindeki inhibisyonla beraberdir(2,6,17,46,54,56,57). Karaciğerde protein sentezinin aksaması, söz konusu organ tarafından yapılan lipoprotein salgılamasının da hızla azalmasına yol açar. Çünkü bu durumda, trigliseridlerin lipoprotein meydana getirmek üzere fosfolipidlerle birleşmesi için gerekli olan proteinin (lipid akseptör protein) sentezi de duraklamıştır. Trigliseridler, karaciğerden

kana yalnızca lipoprotein şeklinde geçebilen maddeler olduğu için, bu olay lipidlerin trigliserid şeklinde hepatositlerde birikimine yol açar(2,6,17,46,54,55).

Mitokondrilerdeki hasar, endoplazmik retikuluma oranla biraz daha geç dönemde ortaya çıkar(2,6,17,18). İlk başta oksijen harcanması ile ADP'nin ATP şeklini almak üzere esterleşmesi arasındaki ilişkinin gevşemesi, daha sonra da tamamen kopması şeklinde kendini gösterir. Hücre giderek şişer, bu şişme zedelenme olayının erken dönemlerinde başlar ve hücre sodyum iyonları ile suyun pasif olarak içeriye girmesini önleyemediği sırada ciddiyet kazanır. Bu şekilde şişmiş olan hücrelerin soluk ve neredeyse berrak görünümlü bir sitoplazmaları vardır. Sitoplazmadaki kalsiyum tuzları ilk kez bu anda ortaya çıkar(6). Yoğun bazofil tanecikler hasar devam ettikçe giderek büyür(2,6,58). Kalsiyum tuzlarının belirmesi, hücre dışı bölmeden hücre içine doğru artan bir kalsiyum akışı nedeniyledir. Hücreye giren bu kalsiyum, enerjiye gereksinim gösteren bir olayla mitokondriler tarafından toplanır. Mitokondri artık ATP yapamamasına rağmen, kalsiyum iyonlarını aktif bir şekilde biriktirmeyi sürdürebilir(6). Kalsiyum iyonları oksidatif fosforilizasyonu çözdüklerinden ve oksidatif metabolizmayı aksattıklarından mitokondriler için öldürücü darbeyi temsil ederler(2,6,59).

Hepatosit kültürlerinde karbon tetraklorür uygulayarak yapılan çalışmalarda, yeterli miktarda ekstrasellüler kalsiyum iyonu varlığında, başlangıçta reversibl olan hasarın irreversibl duruma geçmesi bu görüşü destekler(60). Sonunda kalsiyum iyonları mitokondrilerin içinde hidroksiapatit tuzu olarak çöker. Mitokondriler ATP yapmak ve iyon pompasını çalıştırmak yanında, daha başka faaliyetlerini de yitirirler. Yağ asitlerini oksitleme de bunlar arasındadır(6).

Nukleus ve nukleolusta da zedelenme meydana gelir. Ancak bunlardaki yapı-fonksiyon ilişkileri pek iyi bilinmediğinden ne gibi bir olay dizisinin cereyan ettiğini söylemek zordur. Hasara uğrayan hücre çekirdeğinin, ultrastrüktürel olarak bize pek bilgi vermeyen değişiklikler gösterdiği de bilinmektedir. Çekirdek kromatininin kümelenmesi ve kenarda toplanması muhtemelen zedelenme sonrası pH değerinde ve elektrolitlerde meydana gelen değişikliklerin sonucudur. Büyük bir olasılıkla buna, DNA ve RNA sentezlerinin aksaması da eşlik eder. Böylece daha önceden genetik bilgilerin RNA'dan proteinlere geçmesi olayında (translasyon) başgösteren aksaklığa, bu kez aynı bilgilerin DNA'dan RNA'ya geçmesi olayındaki(transkripsiyon) bir aksaklık da eklenir. Karaciğer hücrelerinde ölüm, henüz açıkça bilinmeyen nedenlerle bu sırada meydana gelmektedir.

Ölü hepatosit sayısı giderek artar ve bunlar nekroza uğrar (yapısal ve kimyasal çözülme). Bu ölü karaciğer hücrelerinin eozinofil sitoplazmaları ve koyu bazofil nukleusları vardır. Nukleus giderek büzülür (piknozis) ve sonra tamamen sindirilir(karyolizis). Oksidatif metabolik faaliyetlerin kaybı sonucu glikoliz nedeniyle meydana gelen laktik asidin birikmesi, hücre içi pH derecesini düşürür ve lizozomları faaliyete geçirerek nekrotik karaciğer hücrelerinin sindirilmesine yol açar(6).

Karbon tetraklorür ile karaciğerde oluşan dejeneratif değişiklikler ve nekroz santrilobüler alanda meydana gelir(2, 6,14,46,61). Karaciğer hücrelerindeki patolojik değişiklikler: santrilobüler bölgede hidropik dejenerasyon, birkaç ufak damlacıktan karaciğer hücrelerinin diffüz olarak tutulmasına kadar giden yağlanma, santrizonal nekroz, fokal kanama odakları ve portal bölgelerde lökosit infiltrasyonudur(2,7,8,61). Eksperimental çalışmalarda, C Cl<sub>4</sub>'ün letal dozlarının(2-4ml/kg) bile nadiren masif hepatik nekroz yaptığı gösterilmiştir. Böyle masif lezyonların görülmesi için C Cl<sub>4</sub>'ün direkt olarak portal sirkülasyona verilmesi gereklidir(2).

Araştırmamızda, C Cl<sub>4</sub> uyguladığımız gruptaki deney hayvanlarının, injeksiyonu takiben 24 saat sonra aldığımız karaciğer

örneklerinden hazırlanan kesitlerin tümünde, dejeneratif değişikliklerin santrilobüler alanda olduğu saptanmıştır. Hepatositlerde izlenen hidropik dejenerasyon, gruptaki bütün deney hayvanlarında mevcut olup granüler şekildedir. Yağlanma, deney hayvanlarının dokuzunda ince granüller halinde, bir tanesinde ise kaba granüller halindedir. Tüm deney hayvanlarının karaciğerlerinde; santrilobüler parenkimde nekroz gözlenmiştir. Bu gruptaki deney hayvanlarının beş tanesinin karaciğerinde hafif, ikisinin karaciğerinde ise orta şiddette fokal kanama odakları izlenmiştir. Diğer üç deney hayvanının karaciğerlerinde kanama alanlarına rastlanmamıştır. Sadece iki deney hayvanının karaciğerinde portal bölgelerde lökosit infiltrasyonu gözlenmiş olup, sağlam kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir önemlilik göstermemiştir. Lökosit infiltrasyonu dışında bulgularımız, literatür verileri ile paraleldir(2,6,14,46,61). Bu durumu, karbon tetraklorürün inflamasyona neden olmayan bir kimyasal madde olması nedeniyle açıklamak mümkündür(7). C Cl<sub>4</sub> uygulamasından 24 saat sonra alınan karaciğer örneklerinde, nekrozu takiben oluşması beklenen lökosit infiltrasyonu henüz ortaya çıkmamıştır. Bu bulgumuz da, C Cl<sub>4</sub> hasarında oluşan

nekrozun, geç dönemde ortaya çıktığını destekler(2,6,59).

Estrojenler, karaciğerin retikülo endotelyal sisteminin (R.E.S) fagositik aktivitesini stimüle eder. Nicol ve arkadaşları, doğal ve sentetik estrojenlerin quinea pig, sıçan ve farelerde R.E.S. aktivitesini arttırdığını göstermişlerdir(28,31). Hepatik fagositik aktivitenin, yani R.E.S' in estrojenlerle stimülasyonu, karaciğerin Kupffer hücrelerinin proliferasyonu ve bölünen hücrelerin fagositik aktivitelerinin artması şeklindedir(62,63,64). 0,5-lmg. estradiol'un tek doz halinde sıçanlara verilmesinin, Kupffer hücrelerinin proliferasyonunu arttırdığı, Kelly tarafından deneysel olarak gösterilmiştir(62). Karaciğerin fagositik aktivitesi ile menstrüel siklus ve gebelik süresince estrojenik hormonların prodüksiyonu arasında yakın ilişki vardır. Gebelerde karaciğerin fagositik aktivitesi, gebelik süresince belirgin bir artış gösterir, postpartum dönemde ise hızlı bir düşüş göstererek normal altına iner(28,31).

Araştırmamızda, tek doz halinde lmg/kg. estradiol benzoat uyguladığımız III.gruptaki farelerin karaciğerlerinde, Kupffer hücre proliferasyonu gözlemedik. Bu bulgumuz, kullandığımız dozdaki estradiol benzoatın, uygulamadan 24 saat sonra



fare karaciğerlerinde Kupffer hücre hiperplazisi yapmadığını gösterir.

Kolestaz oluşturan steroidler, başka droglardan farklı bir mekanizma gösterirler. Bunlar bir hipersensitivite reaksiyonu sonucu değildir. Yapı-aktivite ilişkisi mevcuttur. Oral kontraseptiflerle oluşan kolestatik sendromda olduğu gibi genetik faktörlerle ilgili olabilir(9). Değişik progestasyonel ve estrojenik steroidler, sıçan karaciğeri mikrozoamları tarafından reaktif metabolitlere değiştirilebilir. İnsan karaciğer mikrozoamları estradiol'ü ve etinil estradiol'ü reaktif metabolitlere biyoaktif eder. Bu reaktif metabolitler, mikrozomal proteinlere irreversibl olarak bağlanabilme yeteneğine sahiptirler(4). Progesteron da reaktif metabolitlere biyotransforme olabilir ki, bu reaktif metabolitler de sıçan hepatik mikrozoamlarına bağlanabilme yeteneğine sahiptir. Reaktif metabolit formasyonu ile karbon tetraklorür, kloroform ve asetaminofen gibi nekrotik etkinliği olan maddeler arasında açık bir ilişki vardır. Ancak steroid reaktif metabolitlerin toksisitesi hakkında bilgiler henüz eksiktir(9).

İnsanlarda terapötik dozlarda kullanılan estrojenlerin ve progesteronun hepatotoksik olduğu hakkında bulgular yoktur.

Ancak tedavi amacı ile büyük dozlarda uygulandıklarında veya karaciğer tarafından yapılan metabolizmalarında bir yetersizlik nedeniyle plazma seviyeleri yükseldiğinde, serum transaminaz düzeyleri regüler bir şekilde artar. Hiperbilirubinemi, transaminaz değerlerindeki bu yükselmeye eşlik edebilir. Böyle şahıslardan yapılan karaciğer biyopsilerinde kolestazisle beraber veya kolestazis olmaksızın, santrilobüller nekroza kadar giden dejeneratif değişiklikler gözlenebilir(1,59).

12 ila 76 ay süre ile oral kontraseptif alan sağlıklı kadınlardan alınan karaciğer biyopsilerinin morfolojik analizleri yapılmış ve hepatosit lizozomlarının volümdansitesinde belirgin artış kaydedilmiştir. Sitoplazmada orta derecede bir artış ile nukleus volümünde azalma görülmüştür. Endoplazmik retikulum belirgin bir değişiklik göstermemiştir(3).

Hayvanlarda masif dozlarda dietilstilbestrol ve sentetik estrogenler ile sentetik progesteronlar hepatik nekroza neden olurlar(1,59,65).

Çalışmamızda, estrogenik preparat olarak 1mg/kg. gibi yüksek dozda estradiol benzoat uyguladığımız III.Gruptaki

farelerin karaciğerlerinde minimal hidropik dejenerasyon ve yağlanma gözlenmiştir. Ancak nekroza ait herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. 5mg/kg. dozunda projesteron uyguladığımız gruptaki deney hayvanlarının karaciğerlerinde ise minimal derecede (granüler görünümde) hidropik dejenerasyon saptanmıştır. 0,3mg/kg. estradiol benzoat ile 5mg/kg. projesteronu oral kontraseptif oranında kombine olarak uyguladığımız V. Gruptaki farelerin karaciğer hücrelerinde, granüler görünümde hidropik dejenerasyon dışında bir patoloji gözlenmemiştir. Elde ettiğimiz bulgular, yüksek dozda estradiol benzoatın, yine yüksek dozda projesteronun ve bunların kombine şekildeki uygulamalarının, fare karaciğerlerinde minimal dejeneratif değişikliklere yol açtığını göstermektedir.

Karaciğer hastalıklarında, endokrin sistemin hormon sekresyonunda herhangi bir bozukluk olmaz. Ancak, hormon metabolizmasında aksaklık ortaya çıkar. İnsan patolojisinde estrogen inaktivasyonunun azalması sonucu telanjiektazi, spider nevi, palmer eritem, erkeklerde jinekomasti ve testis atrofisi gibi bulgular oluşur. Karbon tetraklorür hasarı esnasında parenteral olarak verilen estrogenlerin inaktivasyonunda azalma meydana gelir. Gittikçe artan dozlarda estrogenlerin verilmesi,

karaciğer hasarında artışa neden olur. Oofarektomi hepatic lezyon şiddetini hafifletir ve karaciğerin estrogen inaktivasyon kapasitesini düzeltir(61).

Kulcsár ve Gergely tarafından sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmada, 5mg/kg. dozunda estron asetat verilmesi ile, karbon tetraklorürün oluşturduğu hepatic nekrozda artma kaydedilmiştir(61).

Araştırmamızda, 1mg/kg. dozunda uygulanan estradiol benzoatın, farelerde  $C Cl_4$  ile oluşturulan santrilobüler nekroz şiddetini arttırdığını saptadık.

Karbon tetraklorürle birlikte estradiol benzoat verdiğimiz gruptaki farelerin karaciğerlerinde izlenen hidropik dejenerasyon sadece  $C Cl_4$  uygulanan gruba nazaran daha şiddetli ve genellikle küçük su vakuelleri şeklindeydi. Estradiol benzoat ayrıca,  $C Cl_4$ 'ün hepatositlerde oluşturduğu yağlanmanın şiddetini de arttırmıştı. Ancak, karbon tetraklorürle karaciğerde oluşturulan kanama odakları üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadı.

Bulgularımız, doğal bir estrogen olan estradiol benzoatın yüksek dozlarda uygulanmasının, eksperimental karaciğer hasarında dispozan bir faktör olarak rol oynadığını göstermektedir.

Kullandığımız preparatın doğal bir estrogen türü olması nedeniyle, endojen kaynaklı estrogen seviyeleri yükselmelerinde de, karaciğer hasarı oluşturabilecek durumlarda, benzer bir dispozisyon olabileceğini söyleyebiliriz.

Karbon tetraklorür uyguladığımız farelerin karaciğerlerinde gözlediğimiz patolojik değişiklikler, C Cl<sub>4</sub> ile birlikte 5mg/kg. dozunda doğal projesteron uygulanan gruptaki deney hayvanlarında elde edilen bulgularla karşılaştırıldığında, istatistiksel önemi olan bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgumuz uyguladığımız dozda projesteronun, eksperimental karaciğer hasarını arttırıcı bir etkisi olmadığını gösterir.

Karbon tetraklorür ile birlikte 0,3mg/kg. estradiol benzoat ve 5mg/kg. doğal projesteron uyguladığımız deney hayvanlarının karaciğerlerinde gözlenen patolojik değişikliklerin verileri, sadece C Cl<sub>4</sub> verilen grupla karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır. 1mg/kg. dozunda estradiol benzoat, karbon tetra klorürün karaciğerde oluşturduğu dejeneratif değişikliklerin ve nekrozun şiddetini arttırdığı halde, 0,3mg/kg. dozunda ve projesteronla birlikte uygulandığı zaman böyle bir değişikliğe neden olmamıştır. Bu nedenle

estradiol benzoatın karbon tetraklorürün toksisitesinde artmaya neden olan etkilerinin, uygulanan dozla yakından ilişkili olduğu söylenebilir. Belki de projesteron, bazı olaylarda oluşturduğu antiestrojenik etkinliği nedeniyle, estrojenin, karbon tetra klorürle oluşturulan karaciğer hasarını agrave edici etkinliğini nötralize etmektedir(19,25).

## S O N U Ç

Eksperimental karaciğer hasarında, estrogen ile progesteronun etkilerini araştırmak ve adı geçen hormonların tek başına veya kombine şekillerdeki uygulamalarının, karaciğerde herhangi bir lezyon oluşturup oluşturmadıklarını gözlemek amacıyla, 8 grup halinde toplam 80 adet Swiss albino türü dişi fare kullanılarak aşağıdaki sonuçlara varıldı.

1)1,25ml/kg. dozunda karbon tetraklorür, intraperitoneal olarak uygulandıktan 24 saat sonra, dişi fare karaciğerlerinde santrilobüler alanda lokalize hidropik dejenerasyon, yağlanma ve nekroz ile kanama odaklarının ortaya çıkmasına neden olur.

2)1mg/kg. dozunda estradiol benzoat, uygulandıktan 24 saat sonra dişi fare karaciğerlerinde minimal hidropik dejenerasyon ve yağlanmaya neden olur.

3)5mg/kg. dozunda doğal progesteron, dişi fare karaciğerlerinde 24 saat sonra minimal hidropik dejenerasyona sebep olur.

4)0,3mg/kg. dozunda estradiol benzoat + 5mg/kg. dozunda doğal projesteron verilmesinden 24 saat sonra dişi farelerin karaciğerinde minimal hidropik dejenerasyon oluşurur.

5)Dişi farelere uygulanan 1mg/kg. dozunda estradiol benzoat, karbon tetraklorürün karaciğerde oluşturduğu dejeneratif değişikliklerin ve nekrozun şiddetini arttırarak, eksperimental karaciğer hasarında dispozan bir faktör olarak rol oynar.

6)5mg/kg. dozunda doğal projesteronun, dişi farelerde, karbon tetraklorürün oluşturduğu karaciğer hasarında istatistiksel değeri olan herhangi bir etkisi yoktur.

7)Dişi farelere uygulanan 0,3mg/kg. estradiol benzoat + 5mg/kg. doğal projesteron, eksperimental olarak karbon tetraklorürle oluşturulan karaciğer hasarında, istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık gösteren bir etkiye sahip değildir.



Ö Z E T

Sağlam ve eksperimental karaciğer hasarı oluşturulan dişi farelerde, estrogen ile progesteronun etkileri araştırıldı. Yüksek dozlarda estrogenin, progesteronun ve bunların kombine şekillerinin, 24 saat sonra karaciğerde minimal dejeneratif değişikliklere yol açtığı saptandı. Bu alanda estrogenin daha etkin olduğu görüldü. Ayrıca, estrogenin, karbon tetraklorürün hepatotoksitesini arttırdığı tesbit edildi.

K A Y N A K L A R

- 1-Stoll,B.A., et al.:Liver damage from oral contraceptives.  
Brit.Med.J., 1:960,1966
- 2-Gerald,K.,:Toxic and drug-induced hepatitis, Ed.:Schiff,L.:  
Diseases of the liver. J.B.Lippincott company, Philadelphia-  
Toronto. pp:604-688, 1975
- 3-Stahl,K.,Themann H. et al:Ultrastructural-morphometric  
investigations on liver biopsies. The influence of oral  
contraceptives on the human liver. Arch. Gynecol., 223/3:  
205-211, 1977
- 4-Meyers,M., Slikker,W., Pascoe,G., Vore,M.,:Characterization  
of cholestasis induced by estradiol-17 B-D-glucronide in the  
rat. J. Pharmacol. Exp. Ther. 214:87-93, 1980
- 5-Cotchin,E., Francis J.C.:Pathology of laboratory rats and  
mice. Blackwell scientific publications. Oxford. Edinburgh.  
pp:1-8. 1967
- 6-Scarpelli,D.G., Chiga,M.:Cell injury and errors of metabolism.  
Ed.:Anderson,W.,A.,D., Pathology. Volume 1, Mosby. Missouri.  
pp:98-100,1977
- 7-Shearman,D.J.C., Finlayson N.D.C.,:Drugs toxins and the liver.  
Diseases of the fastrointestinal tract and liver. Churchill  
Livingstone. pp:527-550, 1983

- 8-Sherlock,S.:Drugs and the liver. Diseases of the liver and biliary system. Blackwell scientific publications. pp:353-355, 1975
- 9-Plaa,G.L., Hewitt. W.R.: Biotransformation products and cholestasis. Ed.:Popper,H., Schaffner,F.: Progress in liver Diseases. Volum VII. Grune and stratton. Inc, New York. pp:357-358, 1982
- 10-Black,M., Arias.I.M.:Pharmacological considerations in liver disease. Ed.:Schiff.L.:Diseases of the liver. J.B. Lippincott company. Philadelphia-Toronto. pp:755-768,1975
- 11-Schaffner,F., Popper,H.:Electron microscopy of the liver. Ed.:Schiff,L.:Diseases of the liver. J.B. Lippincott company. Philadelphia. Toronto. pp:51-79, 1975
- 12.Pitchumori,C.S. et.al.: Effects of 3,4-benzpyrene pretreatment on the hepato toxicity of carbon tetra chloride in rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 181:227. 231, 1972
- 13-Conn,H.O.:Cirrhosis.Ed.:Schiff.L.:Diseases of the liver. J.B. lippincott company. Philadelphia. Toronto. pp:833-926, 1975
- 14.Edmondson,H.A. Peters, R.L.:Liver: Ed.:Anderson, W.A.D., Pathology. Volume II Mosby. Missouri. pp:1321-1438, 1977
- 15.Benedetti, A., Casini,A.F., Ferrali,M.: Red cell lysis coupled to the peroxidation of liver microsomal lipids. Compartmentalization of the hemolytic system.Res. Commun.Chem. Pathol. Pharmacol. 7:519-522, 1977

- 16-Benedetti,A., Casini,A.F., Ferrali,M., Comporti, M.:  
Extraction and partial characterization of dialysable  
products originating from the preoxidation of liver microsomal  
lipids and inhibiting glucose 6-phosphatase activity. Biochem.  
Pharmacol. 28:908-918, 1979
- 17-Smuckler,E.A., et al: An intracellular defect in protein  
synthesis induce by carbon tetra chloride. J.Exp. Med.,  
116:55-58, 1962
- 18-Recknagel,R.O., Litteria,M.: Biochemical changes in carbon  
tetra chloride fatty liver: Concentration of carbon tetra  
chloride in liver and blood. Am.J.Path., 36:521-527, 1960
- 19-Kayaalp,S.A.:Estrojenler ve projestinler.Rasyonel tedavi  
yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt 3. Nüve matbaası. Ankara  
S.2126-2170, 1983
- 20.Aras,K.,:Hormonlar. Tıbbi Biyokimya. Ankara Üniversitesi  
Yayınları. Ankara. S:19-28, 1974
- 21-Fletcher,R.F.: Ovary.Lecture notes on endocrinology.Blackwell  
Scientific publications. pp:171-186, 1978
- 22-Lee,J., Laycock,J.: The gonads. Essential Endocrinology.Oxford  
University press.pp:68-108, 1978
- 23-Dipalma,J.R.:Female sex hormones, oral contraceptives and  
fertility agents. Basic pharmacology in medicine,McGraw-  
Hill book company,pp:377-390. 1982

- 34-Adlercrentz, A., et al: Investigations on the effect of an oral contraceptive and its components on liver function, serum proteins, copper, ceruloplasmin and  $\alpha$  . Glukamyl Peptidase in post menopausal women. Scand, J. Gastroent., 3:273:282, 1968
- 35-Laurell, C.B., et al: Plasma protein changes induced by sequential type of contraceptive steroid pills. Clin. Cham. Acta. 25: 294-297, 1969
- 36-Laurell, C.B., et al: Plasma proteins after continuous oral uses of a progestogen. Chloro medionone acetate as a contraceptive. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 24:287-289, 1969
- 37-Laurell, C.B. et al: Effect of administration of a combined estrogen progestin contraceptive on the level of individual plasma proteins. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 21:337-340, 1968
- 38-Tindall, V.R., Beazley, J.M.: A assessment of changes in liver functions during normal pregnancy using a modified bromsulfathalein test. J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm., 72:717,-719, 1965
- 39-Despopoulos, A.: Excretion of sulfobromo phthalein by perfused rat liver as influenced by steroidal hormones. J. Pharmacol. Exptl. Therap., 173:37, 1970

- 24-Koyuncuoğlu,H.:Hormonlar. Farmakoloji Dersleri II. Sermet Matbaası. S:574-590, 1975
- 25-Richardson, S.G : Hormonal physiology of the ovary. Ed. Gold, J.J.: Gynecologic Endocrinology. Medical Department Harper and Row publishers. Hagarstown. pp:55-114, 1975
- 26-Bilge,M.:Hormonlar bilimi. Çeltül Matbaası. S:275-314, 1975
- 27-Montgomery,D.A.D., Welbourn,R.B.: The ovaries. Medical and surgical Endocrinology. pp:194-237, 1975
- 28-Song,C.S., Kappas,A.:Hormones and hepatic function. Ed. Schiff,L.: Diseases of the liver. J.B.Lippincott company. Philadelphia. Toronto. pp:163-176, 1975
- 29-Song,C.S., et al: Hormones and the liver. The effect of estrogens, progestins and pregnancy on hepatic function. Am.J.Obstat. Gynecol., 105:813-819, 1969
- 30-Song.C.S., Kappas, A.: The influence of hormones on hepatic function. Propr. in liver Disease. 3: 89-95, 1970
- 31-Nicol,T., et al: Oestrogen.The natural stimulant of body defence. J. Endocr., 30:277-281, 1964
- 32-Hori,S.H., Matsui, S.:Effect of hormones on hepatic glucose-6-Phosphate dehydrogenase of rat. J. Histochem. Cytochem. 15:530-533, 1967
- 33-Marks,P.A., Banks,J.:Inhibition of mammalian glucose-6-phosphate dehydrogenase by hormones. Proc. Nat. Acad. Sci., 46:447-451, 1960

- 40-Heikel, T.A.J., Lathe, G.H., et al.: The effect of oral contraceptive steroids on bile secretion and bilirubin Tm Ra in rats. Brit. J. Pharmacol., 38:593, 1970
- 41-Drill, V.A.: Benign cholestatic jaundice of pregnancy and benign cholestatic jaundice from oral contraceptives. Am. J. Obstet. Gynecol., 119:165-174, 1974
- 42-Forker, E.L.: The effect of estrogen on bile formation in the rat., J. Clin. Invest., 48:654, 1969
- 43-Thulin, K.E., Nermark, J.: Seven cases of jaundice in women taking oral contraceptive, anovlar. Brit. Med. J., 1:584, 1966
- 44-Urban, E., et al: Liver dysfunction with mestranol but not with norethindrel in a patient with on Envoid-induced jaundice. Ann-Intern. Med., 68:598, 1968
- 45-Scherlock, S.: The liver in pregnancy. Diseases of the liver and Biliary system. Blackwell scientific publications. pp: 570-577, 1975
- 46-Thomas, S.C., Peter, S.C.: Metabolic disorders and fatty livers. Essential hepatology. Butterworth company. pp:255-274, 1977
- 47-Shearman, D.J.C., Finlayson, N.D.C.: Miscellaneous diseases of the liver. Diseases of the gastrointestinal tract and liver. Churchill livingstone. pp:702-721, 1982

- 48-Yager, J.D., et al: Oral contraceptive steroid as promoters of hepatocarcinogenesis in female sprague-Dawley rats. Cancer Res. 40(10): 3680-3685, 1980
- 49-Hennigar, G.R., Gross, P.: Drug and chemical injury. environmental pathology. Ed: Anderson, W.A.D., Pathology, volume I. Mosby, Missouri. pp:237-3201, 1977
- 50-Meyniel, D., et al: Jaundice and hepatic hemangioma after ten years of oral contraception and recent administration of triacetyleandomycin. Therapie. 35(6):754-753, 1980
- 51-Willen, H., Willen, R., Cad, A., Thorstensson, S.: Peliosis hepatis as a result of endogenous steroid hormone production. Virchows Arch. A. path. Anat. and histol. 283:233-240, 1979
- 52-Özdamar, K.: Biyoistatistik, A.Ü. Tıp Fak. yayını (çoğaltılmış) Eskişehir-1983
- 53-Calvert, D.N., Brody, T.M.: Role of the sympathetic nervous system in C Cl<sub>4</sub> hepatotoxicity Am. J. Physiol, 198:669-672, 1960
- 54-Recknagel, R.O., et al: A new insight into pathogenesis of carbon tetrachloride fat infiltration. proc. soc. exp. Biol. Med., 104: 608, 1960
- 55-Hyams, D.E., et al: The prevention of fatty liver by administration of adenosine triphosphate. Lab. Invest. 16:604, 1967



- 56-Seakins, A., Robinson, D.S.: The effect of the administration of carbon tetrachloride on the formation of plasma lipoproteins in the rat. *Biochem. J.* 86:401, 1963
- 57-Smuckler, E.A. et al: Studies on carbon tetrachloride intoxication  
1. the effect of carbon tetrachloride on incorporation of labelled amino acids into plasma proteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 5:270, 1961
- 58-Thiers, R.E., et al: The effect of carbon tetrachloride poisoning on subcellular metal distribution in rat liver. *J. Biol. Chem.*, 235:2130-2132, 1960
- 59-Farber, J.L.: Calcium and the mechanisms of liver necrosis. Ed: Popper, H., Schaffner, F.: *Progress in liver diseases*, volume VII. Grune and Stratton Inc. New York. pp:347-358, 1982
- 60-Casini, A.F., Farber, J.L.: Dependence of the carbon tetrachloride induced death of cultured hepatocytes on the extracellular calcium concentration. *Am. J. Pathol.* 105: 138-148, 1981
- 61-Kulscar, G.J., et al: Estrogens as disposing factors in experimental liver injury. *Exp. Pathol (Jena)* 16(1-6):283-290, 1978
- 62-Kelly, L.S., et al: Proliferation of the reticuloendothelial system in the liver. *Am. J. Physiol.* 198:1134-1136, 1960
- 63-Kinsky, R.G., et al: Extra-hepatic derivation of Kupffer cells during oestrogenic stimulation of parabiosed mice. *Brit. J. Exp. Pathol.*, 50:438-441, 1969.

- 64-Thompson, J.S., et al.: The effect of estradiol and irradiation on the nucleic acid metabolism of the thymus, spleen, lymph. node. and liver of mice. Radiat. Res., 29(4):537-591, 1966
- 65-Gallagher, T.F., et al: Estrogen pharmacology, IV. studies on the structural basis for estrogen-induced impairment of liver function Medicine. 45:471-477, 1966.

EK TABLO 1: KARACIĞERİN SAĞLAM KONTROL GRUBUNDAKİ HİSTOPATOLOJİK BULGULARI

I. Grup	Hidropik Dejenerasyon	Yağlanma	Nekroz	Kanama	Lökosit İnfiltrasyonu
Deney 1	-	-	-	-	-
Deney 2	-	-	-	-	-
Deney 3	-	-	-	-	-
Deney 4	-	-	-	-	-
Deney 5	-	-	-	-	-
Deney 6	-	-	-	-	-
Deney 7	-	-	-	-	-
Deney 8	-	-	-	-	-
Deney 9	-	-	-	-	-
Deney 10	-	-	-	-	-

EK TABLO 2: KARACIĞERİN, C Cl<sub>4</sub> UYGULANAN GRUPTAKİ HİSTOPATOLOJİK BULGULARI

II. Grup	Hidropik Dejenerasyon	Yağlanma	Nekroz	Kanama	Lökosit İnfiltrasyonu
Deney 1	+	+	+	+	-
Deney 2	+	+	+	+	-
Deney 3	+	+	+	+	-
Deney 4	+	+	+	+	+
Deney 5	+	+	+	++	-
Deney 6	+	+	+	++	+
Deney 7	+	+	+	-	-
Deney 8	+	+	+	-	-
Deney 9	+	+	+	+	-
Deney 10	+	++	+	-	-

EK TABLO 3: KARACİĞERİN, ESTROJEN UYGULANAN GRUPTAKİ HİSTOPATOLOJİK BULGULARI

III. Grup	Hidropik Dejenereasyon	Yağlanma	Nekroz	Kanama	Lökosit İnfiltrasyonu
Deney 1	+	-	-	-	-
Deney 2	+	-	-	-	-
Deney 3	+	+	-	-	-
Deney 4	+	+	-	-	-
Deney 5	+	+	-	-	-
Deney 6	+	-	-	-	-
Deney 7	-	+	-	-	-
Deney 8	-	+	-	-	-
Deney 9	-	-	-	-	-
Deney 10	-	-	-	-	-

EK TABLO 4: KARACİĞERİN, PROJESTERON UYGULANAN GRUPTAKİ HİSTOPATOLOJİK BULGULARI

IV. Grup	Hidropik Dejenereasyon	Yağlanma	Nekroz	Kanama	Lökosit İnfiltrasyonu
Deney 1	-	-	-	-	-
Deney 2	+	-	-	-	-
Deney 3	+	-	-	-	-
Deney 4	-	-	-	-	-
Deney 5	+	-	-	-	-
Deney 6	+	-	-	-	-
Deney 7	+	-	-	-	-
Deney 8	-	-	-	-	-
Deney 9	+	-	-	-	-
Deney 10	+	-	-	-	-

EK TABLO 5: KARACİĞERİN, ESTROJEN+PROJESTERON UYGULANAN GRUPTAKİ HİSTOPATOLOJİK BULGULARI

V. Grup	Hidropik Dejenerasyon	Yağlanma	Nekroz	Kanama	Lökosit İnfiltrasyonu
Deney 1	+	+	-	-	-
Deney 2	-	-	-	-	-
Deney 3	+	-	-	-	-
Deney 4	-	-	-	-	-
Deney 5	+	-	-	-	-
Deney 6	+	+	-	-	-
Deney 7	+	-	-	-	-
Deney 8	-	-	-	-	-
Deney 9	+	-	-	-	-
Deney 10	+	-	-	-	-

EK TABLO 6: KARACİĞERİN, CCl<sub>4</sub>+ESTROJEN UYGULANAN GRUPTAKİ HİSTOPATOLOJİK BULGULARI

VI. Grup	Hidropik Dejenerasyon	Yağlanma	Nekroz	Kanama	Lökosit İnfiltrasyonu
Deney 1	+	+	+	-	-
Deney 2	++	++	++	+	+
Deney 3	++	++	++	+	-
Deney 4	++	++	++	++	+
Deney 5	+	++	+	-	-
Deney 6	+	+	++	-	-
Deney 7	++	++	++	+	-
Deney 8	+	+	++	+	-
Deney 9	++	++	+	-	-
Deney 10	++	++	+	+	-

EK TABLO 7: KARACIĞERİN, C Cl<sub>4</sub> + PROJESTERON UYGULANAN GRUPTAKİ  
HİSTOPATOLOJİK BULGULARI

VII. Grup	Hidropik Dejenerasyon	Yağlanma	Nekroz	Kanama	Lökosit İnfiltrasyonu
Deney 1	+	+	+	+	-
Deney 2	+	+	+	+	+
Deney 3	+	++	+	-	-
Deney 4	+	+	+	-	-
Deney 5	+	+	++	+	+
Deney 6	+	+	+	+	-
Deney 7	+	++	+	-	-
Deney 8	+	++	+	+	-
Deney 9	+	++	++	-	-
Deney 10	+	+	++	-	-

EK TABLO 8: KARACIĞERİN, C Cl<sub>4</sub> + ESTROJEN + PROJESTERON UYGULANAN  
GRUPTAKİ HİSTOPATOLOJİK BULGULARI

VIII. Grup	Hidropik Dejenerasyon	Yağlanma	Nekroz	Kanama	Lökosit İnfiltrasyonu
Deney 1	+	+	+	+	+
Deney 2	+	++	+	+	-
Deney 3	+	+	+	-	-
Deney 4	++	++	+	-	-
Deney 5	+	+	++	-	+
Deney 6	+	+	+	+	-
Deney 7	++	+++	++	+	-
Deney 8	+	++	+	-	-
Deney 9	+	+	++	+	-
Deney 10	+	++	+	+	+