

Sıçanlarda, Prostaglandin Sentez İnhibitörü Diklofenak Sodyum'un Ovarian Follikulogenezis Üzerine Etkisi

THE EFFECT OF DICLOFENAC SODIUM (A PROSTAGLANDIN SYNTHETASE INHIBITOR) ON OVARIAN FOLLICULOGENESIS IN RATS

Yard.Doc.Dr.Cazip ÜSTÜN, Doç. Dr. Ar if KÖKÇÜ,
Prof.Dr.Şükrü ÇOKŞENİM, Prof.Dr.Bedri KANDEMİR

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, SAMSUN

ÖZET

Onbeşi kontrol grubu olmak üzere toplam 30 erişkin dişi sıçanda bir prostoglandin sentez inhibitörü olan diklofenak sodyum'un ovarian follikulogenezis üzerine etkisi araştırıldı. Diklofenak sodyum uygulanan denek grubu sıçanların, överleri histopatolojik olarak incelendiğinde, denek grubuna göre sekonder follikül sayısının anlamlı derecede düşük olduğu ($p<0.05$), tersiyer follikül sayısında ise farklılık olmadığı ($p>0.05$) gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Sıçan, diklofenak sodyum, Sekonder follikül, tersiyer follikül

T Klin Jinekoloj Obst 1993, 3:70-72

Prostaglandinlerin, çeşitli kademelerde ovaryum steroid biosentezini, ovulasyonu, korpus luteum fonksiyonunu, imregnasyonu, tubal transportu ve implantasyonu etkilediği bilinmektedir (1). Preovulatu graaf follikülünde progressif prostoglandin artışı ile başlayan ve sonuçta plazmin oluşumu ile follikül rüptürüne yol açan olaylar zinciri birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (2-4). Prostaglandin sentez inhibitörlerinin ise ovulasyonu inhibe ettiği yönünde çalışmalar yayınlanmıştır (5,6). Buna karşın prostoglandinlerin follikül gelişimine etkileri üzerinde sınırlı sayıda çalışma vardır ve de sonuçları tartışmalıdır (7,8).

Çalışmamızda bir prostoglandin sentezi inhibitörü olan diklofenak sodyum'un sıçan överleri de follikül gelişimi üzerine etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

MATERYEL VE METOD

Çalışma Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde yapılmıştır. Çalışma

Geliş Tarihi: 24.6.1992

Kabul Tarihi: 14.11.1992

Yazışma Adresi: Yard.Doç.Dr.Cazip ÜSTÜN
Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, SAMSUN

SUMMARY

In this study the effect of diclofenac sodium, a prostoglandin synthetase inhibitor, on ovarian folliculogenesis was investigated in adult female rats. The mean number of secondary follicle in the ovaries of rats treated with diclofenac sodium was found significantly low ($p<0.05$) than those of control group received placebo. However the diclofenac sodium treatment was found to have no spesific effect on the tertiary follicle count ($p>0.05$).

Key Words: Rat, Diclofenac sodium, Secondary follicle, Tertiary follicle

Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3:70-72

kapsamına toplam 30 erişkin dişi sıçan alınmış, bunlardan 15 tanesi kontrol grubunu oluşturmuştur. Sıçanların tümü aynı ortamda tutulmuş, denek grubunu oluşturulan 15 erişkin dişi sıçana 10 gün süre ile günde bir kez 0.2 mgr/kg diklofenak sodyum subkutan olarak verilmiştir. Kontrol grubunun ise 10 gün süre ile 1 cc serum fizyolojik subkutan olarak uygulanmıştır. Çalışmanın II. gününde sıçanlara eter anestezisi altında laparotomi uygulanmış ve her iki taraf överleri çıkartılarak formol içinde muhafaza edilmiştir. Kontrol ve çalışma gruplarından alınan överler, daha sonra, üniversitemiz Patoloji Anabilim dalında değerlendirilmiş, över geniş yüzünde paralel ve tam ortadan geçecek şekilde hazırlanan hem kodeksi hem de medullayı içeren on kesit alanında izlenen sekonder ve tersiyer folliküller sayılmıştır (Şekil 1).

Her iki överdeki toplam sekonder follikül sayılarının ortalaması sekonder follikül sayılarının ortalaması ise ortalama tersiyer follikül sayısı olarak alınmıştır, istatistiksel analiz student-t testi ile kullanılmıştır.

BULGULAR

Ortalama sekonder follikül sayısı denek grubunda kontrol grubundakinden anlamlı derecede düşük bulurken ($p<0.05$) her iki grubun ortalama tersiyer follikül

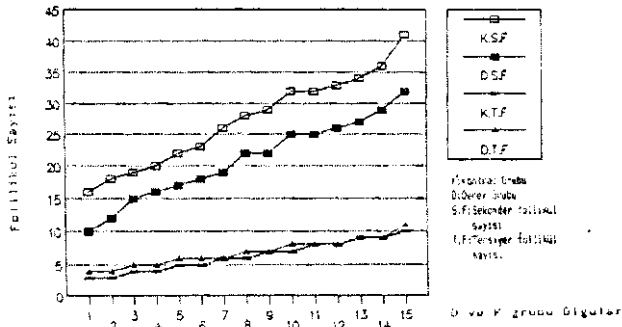


Şekil 1. Överin ortasından geçecek şekilde ayarlanan bir kesit alanında yer alan sekonder ve tersiyer folliküller görülmektedir (H+Ex100).

sayıları arasında ise İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 1, Şekil 2).

Tablo 1. Kontrol ve denek grubu sıçanlarda sekonder ve tersiyer follikül ortalamalarının karşılaştırılması (Ortalama+SH)

Follikül	Kontrol Grubu (n:15)	Denek Grubu (n:15)	P
Sekonder	27.27±7.18	21.00±6.18	<0.05
Tersiyer	6.26±2.17	6.86±1.92	>0.05



Şekli 2. Denek ve kontrol grubu sıçanlarda sekonder ve tersiyer follikül sayısının dağılımı.

Prostaglandinler ve prostaglandin sentez İnhibitörleri ile birçok hayvan çalışması yapılmış olmasına rağmen, prostaglandinlerin insan üreme fonksiyonları üzerine etkisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (9).

Follikulogeneziste, primordial folliküllerin hangi mekanizma ile büyüme ve gelişmeye başlayarak primer folliküllerini oluşturduğu bilinmemektedir. Primordial folli-

küllerin granuloza hücrelerinde gonadotropin reseptörleri mevcut olmadığından bu gelişme gonadotropinlere bağlı değildir. Primer follikül döneminden itibaren granuloza hücrelerinde FSH reseptörleri ortaya çıkar. Sekonder ve tersiyer follikül gelişimi gonadotropinlerin etkisi altında olur (10).

Prostaglandinlerin ovulasyon oluşumu üzerine etkileri bilinmemektedir. Preovulatar follikül sıvısı içinde hem PGE2 hem PGF2ot miktarı artmıştır. Prostaglandinlerin folliküler üretimi, hem FSH hem de LH ile stimüle edilen cAMP yolu ile olur, fakat steroidogeneze bağlı değildir. Graaf follikül sıvısı içinde bulunan prostaglandinlerin, follikül sıvısında ki plazmin konsantrasyonu artırarak, follikül duvarında kontraksiyona neden olarak veya follikül duvarındaki kollojen miktarını azaltarak follikülün rüptürüne neden olduğu bildirilmektedir. Sıçanlarda prostaglandin sentez inhibitörlerinin ovulasyonu engellediği gösterilmiştir (10,11).

Prostaglandinlerin follikül gelişimi üzerindeki etkileri ise bilinmemektedir. Merkezi sinir sisteminde hücre içi cAMP konsantrasyonlarını ve vasküler permeabiliteyi değiştirerek hipotalamik releasing hormonların hipofiz bezi üzerindeki etkilerini değiştirebilecekleri ve bu şekilde follikül gelişimini etkileyebilecekleri düşünülmektedir (8,9). Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar cyclo-oxygenase enzimini bloke ederek prostoglandin sentezini inhibe etmektedir. Çalışmamızda nonsteroidal anti-inflamatuar bir ilaç olan diklofenak sodyum uygulanan sıçanlarda sekonder follikül sayısı, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). İki grubun tersiyer follikül sayıları arasında ise önemli bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 1, Şekil 1). Diğer bir deyimle primer follikülden sekonder follikül gelişimi engellendiği halde, sekonder folliküllerden tersiyer follikül gelişimi etkilenmemiştir.

Bir ön çalışma niteliğindeki bu çalışmamızın sonucunda; antiprostaglandin ajanların follikulogenezis üzerindeki etkilerinin açıklık kazanabilmesi için elektronmikroskopik ve enzimatik düzeyde daha duyarlı çalışmalara gereksinim olduğu kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Aksu F. Prostaglandinler ve reprodaktif sistem. İn: Atasu T, Şahmay S, eds. Reprodüktif endokrinoloji, İstanbul: Jinekolojik Endokrinoloji Demeği Yayını 1990:121 -34.
2. Strickland S, Beers W. Studies on the role of plasminogen activator in ovulation. The J Biol Chem 1976; 251 (18):5694-702.
3. Beers WH, Strickland S, Reich E. Ovarian plasminogen activator: Relationship to ovulation and humoral regulation. Celi 1975;6(3):378-94.
4. Espey L, Halim I. Characteristics and control of the normal menstrual cycle. Obstetrics and Gyneology Clinics of North America 1990; 17(2):275-98.

5. Espey L, Stein V, Dumitrescu J. Survey of antiinflammatory agents and related drugs as inhibitors of ovulation in the rabbit. *Fertil Steril* 1982; 38(2):283-47.
6. Aten R, Luborsky J, Behrman H. The prostaglandins: Basic Chemistry and Action. In: Sciarra JJ, ed. *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: JB Company 1987;5(41):1-11.
7. Speroff L, Glass R, Kase N. Regulation of the menstrual cycle. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989:91-119.
8. Clark K. Prostaglandins and the reproductive cycle. In: Sciarra JJ, ed. *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1987: Vol. 5, Chap. 42:1-14.
9. Wallach E, Zacur H. The endocrine physiology of reproduction (Adrenal, Thyroid, Prostaglandins, Pineal). In: Scott JR, ed. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: JB Lippincott Company 1990: Vol. 5, Chap 39: 787-805.
10. Frickson GF. Follicular growth and development. In: Sciarra JJ, ed. *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1991 : Vol. 5, Chap. 12:1 -24.
11. Behrman HR, Caldwell BV. Prostaglandins, Thromboxanes, and Leukotrienes. In: Yen SSC, Jaffe, eds. *Reproductive Endocrinology Physiology, Pathology and Clinical Management*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986:154-76.