

TESTOSTERONUN KARDİOVASKÜLER SİSTEME ETKİLERİ ÜZERİNE DENEYSEL BİR ÇALIŞMA

Havvanur Turgutalp* Tahir E. Patiroğlu**

Testosteron, testislerden salgılanan en güçlü androjenik ve anabolizan hormondur ve Leydig hücrelerinde kolesterolden sentez edilir (18).

Seks steroidlerinin kardiyovasküler sistemdeki etkileri daha çok gebeliği önleyici ilaçların kullanılmasından elde edilen bilgilere dayanmaktadır (19,21). Testosteronun bu gayeyle kullanımı çok kısıtlı olduğundan, bu sisteme etkileri kesin olarak aydınlatılamamıştır ve literatürdeki bilgiler çelişki içerisindedir (6,9,10).

Bu çalışmamızda diğer steroid hormonlar gibi, testosteronun da kardiyovasküler sistem üzerine etki edip etmeyeceğini, ediyorsa etki şeklinin nasıl olacağını gözlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sıçanlara enjekte edilmek üzere, Organon firmasının imal edilen ve serbest piyasaya sürülen Sustanon preparatları seçildi. Bu ampullerde 1 cc. sıvı yağ içinde 20 mg. testosteron propiyonat, 40 mg. testosteron fenilpropiyonat ve 40 mg. testosteron izokaproattan oluşan toplam 100 mg. sentetik depo testosteron bulunmaktadır. Biz bu ampullerdeki solüsyonları daha kullanılabilir hale getirmek için sterilize edilmiş 2 cc. zeytinyağı ile seyrelterek 0.1 cc. de 3.3 mg. aktif testosteron bulunan hale getirdik.

Çalışmada 180-250 mg. ağırlığında albino sıçanlar kullanıldı. Bunlar 10 deney ve 3 kontrolden oluşan 6 guruba ayrıldı. Her deney gurubuna sırasıyla 1 ay, 2 ay, 3 ay, 4 ay, 5 ay ve 6 ay süreyle 10 mg/kg aktif hormon içeren 0.1 cc. solüsyon haftada bir gluteal adale içine

* Patoloji Uzmanı, Devlet Hastanesi, ORDU

** E.Ü. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Doçenti KAYSERİ (Yazışma adresi)

verildi (5,20,21). Kontrol grubuna aynı Őekil ve dozda aktif hormon içermeyen sıvı yağ verildi.

Son enjeksiyondan bir hafta sonra ratların fiziki yapılarındaki değişiklikler değerlendirildi ve yüksek doz eter ile öldürüldü. Sonra organlardaki makroskobik değerliklikler kaydedildi. Deney sırasında süresi dolmadan ölen ratlardaki tüm değerlendirmeler de deney sonundaki ratlarda olduğu gibi yapıldı. Bütün organlardan alınan parçalar tamponlu nötral formalinde tesbit edilip rutin doku tipleri ile Hematoksilen-Eozin boyalı preparatlar elde edildi. Patolojik bulgu elde edilenlerde daha ileri incelemeler için orsein, trikrom ve van Gieson zel boyama yöntemleri uygulandı (3).

Tüm değerlendirmeler, kontrol ratlar normal kabul edilerek karŐılaŐtırmalı olarak yapıldı.

BULGULAR

Damar duvarındaki histopatolojik değerliklikleri değerlendirmek amacıyla organlarda yer alan ve serbest seyirli arter ve venler dikkatle incelendi. Bulunan değerliklikler beŐ ayrı grupta toplandı :

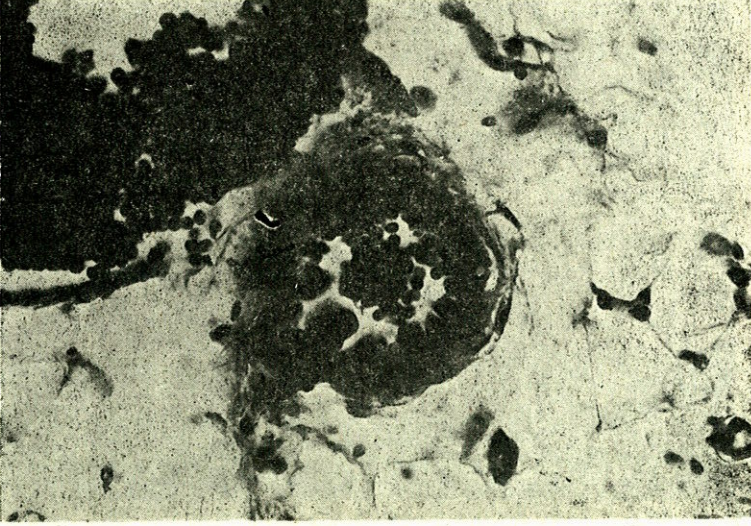
1. Damar endotelindeki değerliklikler,
2. İntimada fokal proliferasyon ile lümene papiller çıkıntı,
3. Tunika adventisyada fibröz kalınlaşma,
4. Muskuler değerliklikler,
5. Mukopolisakkarit birikimi.

İlk üç bulgu damar çeperinde kalınlaşma ve lümende daralma olarak genelleŐtirilebilir.

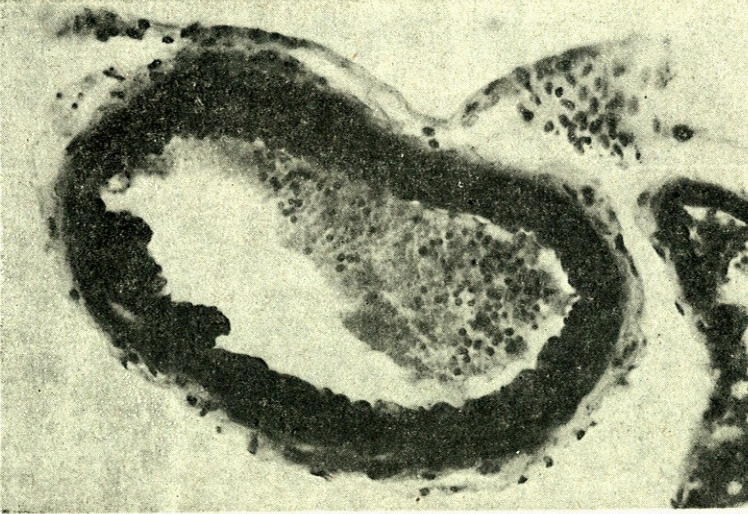
1. Damar endotelindeki değerliklikler : Bu bulguyu endotelde düzensizlik, kabarıklık ve proliferasyon olarak değerlendirdik. Normalde yassı ve lümene çıkıntı yapmaya nendotel hücreleri Şişkin, düzensiz ve proliferasyon oluyordu. Hatta gruplar yaparak lümene uzanan çıkıntıları dikkati çekti (Resim 1). Bu proliferasyon belli bir dizilim ve lokalizasyon göstermiyordu. Birinci aydan başlayarak geliŐen bu değerliklikler özellikle mezenter damarlarında daha belirgindi. Aylara göre çok aŐıkar fark olmamasına rağmen, ileri aylarda daha çok sayıdaki damarın olaya iŐtirak ettiğini gördük.

2. İntimada fokal proliferasyon ile lümene papiller çıkıntı : Bu papiller çıkıntılarının bazıları damar çeperine geniş bir zeminle oturuyor ve lümene doğru çapı daralarak uzanıyordu (Resim 2). Bazılarında ise karmaŐık bir yapı gösteriyordu. Çok seyrek olarak da bu

papiller yapılar endotel proliferasyonu ile birlikte lümenin kapanmasına yol açıyordu (Resim 3). İntimada fokal proliferasyon ve papiller çıkıntı gösteren bloklardan yapılan yeni kesitlerin orsein ve trikro mile boyamasında, lamina elastika internanın bu sahalarda bü-

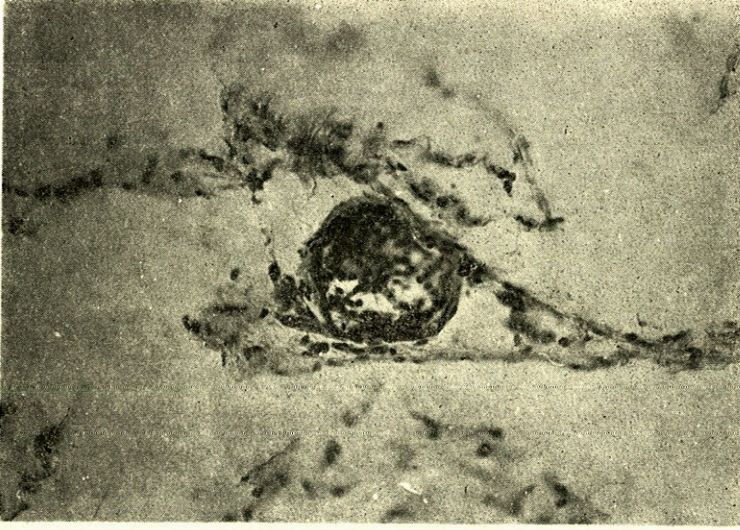


Resim 1 : Deney grubu üçüncü ayda mezenter veninde geniş, şişkin endotel hücreleri ve endotel hücre proliferasyonu (H-E, x 400)

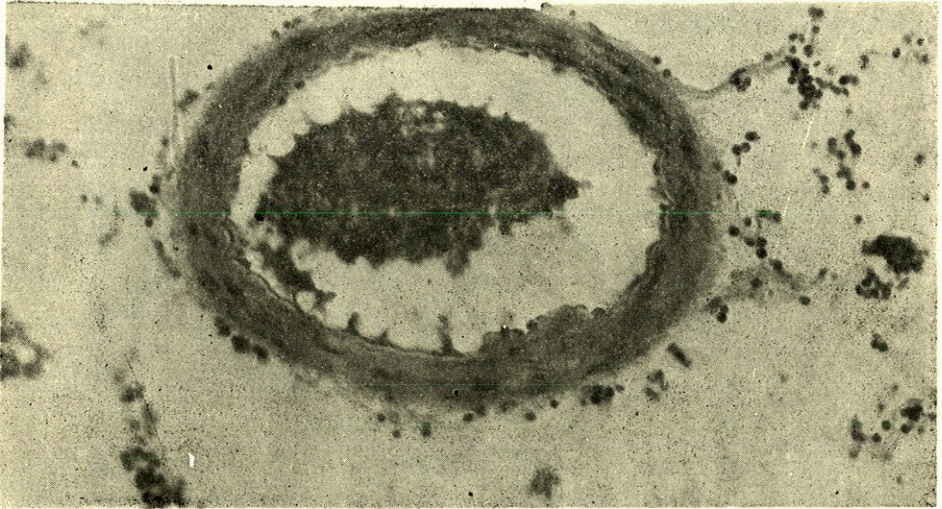


Resim 2 : Deney grubu dördüncü ayda beyin veninde endotelde belirginlik ve papiller çıkıntı (H-E, x 200)

tünlüğünün kaybolduğu dikkati çekti (Resim 4). Bu bulgular da birinci aydan başlayarak artan sıklıkta ve özellikle mezenter damarlarında daha sık olarak bulundu.

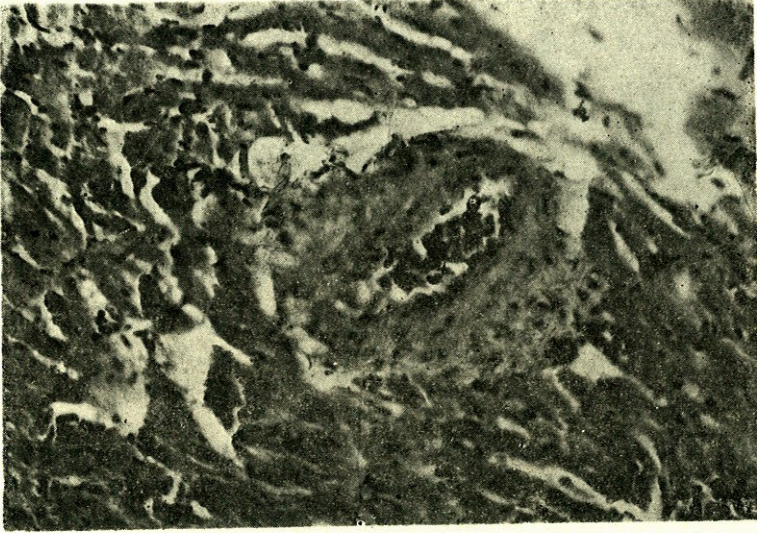


Resim 3 : Deney grubu dördüncü ayda mezenter veninde endotel proliferasyonu ile lümenin kısmen kapalı görünümünü (H-E, x 200)



Resim 4 : Deney grubu dördüncü ayda lümene papiller çıkıntı ve devamlılığı bozulmuş lamina elastika interna (Trikrom, x 100)

3. Tunika adventisyada fibröz kalınlaşma : Damar çeperinde kalınlaşma ve damarın çevre doku ile birleşim kısımlarındaki bağ dokusunda düzensizlik ve kalınlaşma olarak dikkati çekti. Bu özelliğin olduğu bloklardan hazırlanan kesitler trikrom ve van Gieson ile boyandığında, adventisyel fibröz doku artımı izlendi. Bu bulgu ilk aylardan itibaren, ileri aylarda daha fazla olmak üzere koroner damarlarda sık olarak dikkatimizi çekti (Resim 5).



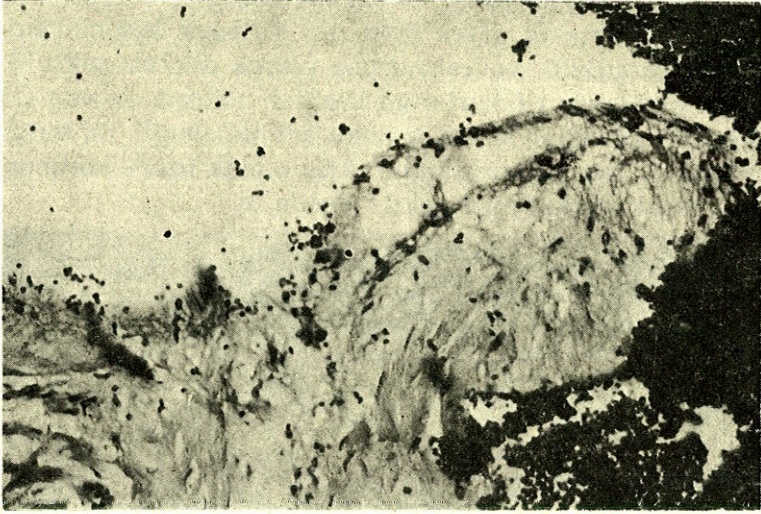
Resim 5 : Deney grubu beşinci ayda koroner çeperinde adventisya tabakasında kalınlaşma (H-E, x 200)

4. Muskuler değişiklikler : Damar çeperinde kas yapısında hafif kalınlaşma olarak görüldü, fakat önemli bir değişiklik olarak kabul etmedik.

5. Mukopolisakkarit birikimi : Deney grubu sıçanlarda birinci aydan başlayan ve ileri aylarda artan sıklıkta kalpte endokard altında, koroner dalları çevresinde ve seyrek olarak da büyük damarlarda mukopolisakkarit birikimi gördük (Resim 6).

Damar Bulgularının Aylara Göre Dağılımı :

Birinci deney ayı sonundaki bulgular : Yedi ratta endotelde belirginlik (% 70), ikisinde papiler çıkıntı (% 20), dördüncü hafif mukopolisakkarit birikimi (% 40), birinde adventisyel fibrozis (% 10) ve altısında damar çeperinde kalınlaşma (% 60) izlendi.



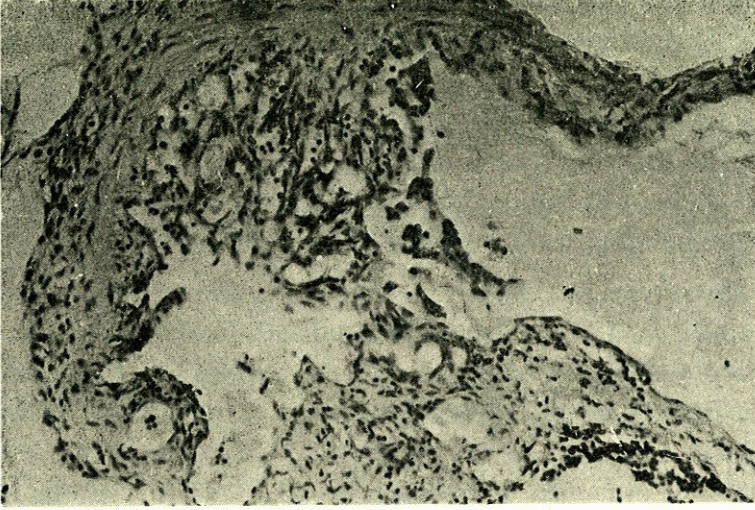
Resim 6 : Deney grubu altıncı ayda kalpte endokard altında mukopolisakkarit birikimi (H-E, x 200)

İkinci deney ayı sonundaki bulgular : Altı sıçanda endotelde belirginlik (% 60), dördünde lümene papiller çıkıntı (% 40), üçünde adventisyel fibrozis (% 30), sekizinde çeperde kalınlaşma (% 80) ve üçünde mukopolisakkarit birikiminde artım (% 30) görüldü.

Üçüncü deney ayı sonundaki bulgular : Yedi sıçanda endotelde kabarıklık (% 70), üçünde lümene papiller çıkıntı (% 30), yedisinde çeperde kalınlaşma (% 70), beşinde adventisyel fibrozis (% 50), dördünde mukopolisakkarit birikimi (% 40) vardı. Bir sıçanda mezenter damarında rekanalize trombüs (Resim 7) ve birinde damar lümeninde papiller çıkıntılar ve çeperde kalınlaşmaya bağlı lümeninde obliterasyon izlendi.

Dördüncü deney ayı sonundaki bulgular : Dört sıçanda endotelde belirginlik (% 40), üçünde lümene papiller çıkıntı (% 30), yedisinde damar çeperinde kalınlaşma (% 70), altısında adventisyel fibrozis (% 60) ve yedisinde mukopolisakkarit birikimi (% 70) vardı.

Beşinci deney ayı sonundaki bulgular : Yedi sıçanda endotelde belirginlik (% 70), sekizinde lümene papiller çıkıntı (% 80), doku-



Resim 7 : Deney grubu üçüncü ayda mezenter damarında rekanalize trombüs (H-E, x 200)

zunda damar çeperinde kalınlaşma (% 90), beşinde adventisyel fibrozis (% 50) ve dokuzunda mukopolisakkarit birikimi (% 90) vardı.

Altıncı deney ayı sonundaki bulgular : Yedi sıçanda endotelde belirginlik (% 60), yedisinde lümene papiller çıkıntı (% 70), sekizinde damar çeperinde kalınlaşma (% 80), altısında adventisyel fibrozis (% 60) ve dokuzunda mukopolisakkarit birikimi (% 90) görüldü.

TARTIŞMA

Erkeklerde kardiyovasküler sistem hastalıklarının ve bunlara bağlı ölümlerin kadınlardan daha yüksek olduğu istatistiksel olarak gösterilmiş bir gerçektir (13). Burada testosteronun etken olabileceği düşünülebilir, tavşan ve fareler üzerinde yapılan araştırmalar testosteronun trombogeneziste önemli bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir (13,22).

Bizim testosteronun kardiyovasküler sistem üzerinde etkilerini göstermek amacıyla dışardan testosteron vererek yaptığımız çalışmamızda; endotelde belirginlik ve proliferasyon, intimada fokal proli-

ferasyon ile lümene papiller uzantılar, tunika adventisyada fibröz kalınlaşma ve mukopolisakkarit birikiminde artım izledik. Bu bulgular-dan ilk üçü beraberce damar duvarında kalınlaşma ve lümen de daralmaya yol açmaktadır ve bir seri patolojik olayın gelişimine öncülük edebilecektir. Bu açıdan testosteronun replasman, anabolizan ve ya diğer amaçlarla yaygın olarak kullanımı kardiyovasküler sistem üzerinde ciddi ve zararlı sonuçlara yol açabilecektir.

Damar duvarında oluşan intimal kalınlaşma, lümene uzanan papiller yapılar, kan akım değişikliklerini daha ileri derecelere ulaştırır ve böylece sentripedal olan kan akımı bozulur ve şekilli elemanlar damar duvarına daha yakın hareket eder, trombositler yavaşlar, endotel yüzeyine birikim meyli gösterir. Böylece endotel yüzeyinde oluşan trombosit kümeleri endotelial yüzeyi bozarak trombüs oluşumuna yol açabilecektir (1,4,5,7,12,15,17).

Seks steroidlerinin trombosit membranı tarafından absorbe edilip, trombosit yüzeyinde değişiklik yaptığı ve permeabilite değişikliğine yol açtığı bilinmektedir (14). Ayrıca androjenik steroidler trombositlerin agreve edici ajanlara karşı duyarlılığını artırmaktadır (11). Trombositlerin reaksiyona girdiği bağ dokusu elemanı olan aktif yapı kollajendir. Kollajen hemostatik çöküntüleri biriktiren ve trombositleri ona yapıştıran faktör - XII'yi aktive ederek koagulasyonu başlatabilen bir maddedir (8).

Kollajen ve elastin sentezindeki değişiklikler vasküler yatakta önemli patolojik değişikliklere yol açar ve bu sentez olayı gonadal steroid tedavisiyle etkilenmektedir (9). Ayrıca mural fibröz protein, elastin ve kollajen, androjen uygulanan hayvanlarda önemli derecede artmaktadır (2,22).

Kastre edilmiş ratlarda testosteron ve estrojen ile yapılan çalışmalarda, testosteron alanlarda total kollajen, nisbi kollajen, total elastin ve kollajen/elastin oranının estrojen alanlara göre daha yüksek olduğu bulundu. Bu kollajen ve elastin, endotelial örtüdeki yıkım sonucu F-XII ile temas edip onu aktive ederek trombogenezisi başlatacaktır (22).

Bu sıraladığımız literatür bilgilerinden de anlaşılacağı gibi, testosteron bir yandan subendotelyal alandaki kollajen sentezini artırmakta ve endotel devamlılığını bozmakta, diğer yandan da trombosit yüzeylerini etkileyerek trombüs oluşumu için gerekli ortamı yaratabilmektedir.

Çalışmamızda testosteron etkisiyle meydana gelebilecek olan subendotelyal bağ dokusu birikimi ve endotelyal yüzeydeki düzensizlik, trombüs oluşumu için gerekli iki esas değişimin testosteron tarafından oluşturulabileceğini gösteren kesin kanıtlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna trombosit yüzeyindeki etki de katılırsa, kan dolaşımının ciddi bir şekilde etkilendiği ortaya çıkar.

İleri aylarda gözlediğimiz trombüs, kullanım süresine bağlı olarak patolojik olayların da ilerlediğini göstermektedir. Bu görüşümüze paralel olarak, deneysel yolla oluşturulan arteriyal trombüs hacminin, ağırlığının ve mortalite hızının androjen tedavisi ile arttığı gösterilmiştir (22).

Sonuç olarak; testosteron damar duvarı üzerinde hemen tüm tabakaları kapsayan patolojik gelişmelere yol açabilmektedir. Bu nedenle testosteronu replasman, anabolizan veya diğer amaçlarla kullanırken, kardiyovasküler sistemde meydana gelebilecek değişikliklerin gözönünde tutularak dikkatli davranılmasının yararlı sonuçlar doğuracağına inanıyoruz.

ÖZET

Testesteronun meydana getirebileceği damar duvarı değişikliklerini incelemek üzere 60 deney grubu, 18 kontrol grubu sıçan üzerinde çalışıldı. Deney grubuna haftada bir kez 3,3 mg testosteron ihtiva eden 0,1 cc solüsyon, kontrol grubuna da 0,1 cc zeytinyağı intramusküler olarak verildi.

Sıçanlar 1, 2, 3, 4, 5. ve 6. ayların sonunda eter anestezisi ile öldürülüp, kafa, göğüs ve karın boşluğundaki organlardan parçalar alındı.

Damar duvarı değişiklikleri olarak; endotelde belirginlik ve proliferasyon, intimada fokal proliferasyon ve lümene papiller çıkıntı, subadventisyal kalınlaşma, büyük damar çeperi ve endokard altında mukopolisakkarit birikiminde artma bulundu.

Sonuç olarak; bu damar duvarı değişikliklerinin kardiyovaskü-ler hastalıklara, özellikle trombüs oluşumuna zemin hazırlayacağı kanısına varıldı.

SUMMARY

(An experimental work concerning the effects of testosterone on cardiovascular system)

An experiment group of 60 and a control group of 18 rats were worked on to examine the alterations on vessel walls that might be caused by testosterone. A 0,1 cc solution containing 3,3 mg testosterone was given weekly through the i.m. route to the experiment group, whereas 0,1 cc olive oil was given in the same way to the control group.

The rats were put to death with ether anesthesia at the end of 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th and 6th months and tissue examples were re-reatiend from intracranial, intrathoracal and intraabdominal organs.

The vessel wall alterations which were observed; swelling and proliferation of the endothelium, papillary growth into the lumen and focal proliferation concerning the intima, subadventitial thickening, increased mucopolysaccharide accumulation on the walls of greater vessels and subendocardially.

As the result; it was concluded that such alterations on the vessel walls give rise to cardiovascular disease, especially to thrombus formation.

KAYNAKLAR

1. Ashford TP, Freimann DG : The role of the endothelium in the initial phases of thrombosis. *Am J Pathol*, 50 : 253-273, 1967.
2. Baker PJ, Ramey ER, Ramwell PW : Androgen-mediated sex differences of cardiovascular responses in rats. *Am J Physiol*, 235 : 242-246, 1978.
3. Bancroft JD, Stevent A : *Theory and Practice of Histological Techniques*. Churchill-Livingstone, Edinburg London, New York, 1970.
4. Bergentz SE : Etiology, pathogenesis and frequency of thromboembolic disease. *Acta Chir Scand Suppl*, 387 : 11-14, 1968.

5. Bhargava KP, Dhawan KN, SaJena RC : Enhancement of noradrenaline pressor responses in testosterone-treated cats. *Br J Pharmac Chemother*, 31 : 26-31, 1967.
6. Campbell RSF, Lavrie TDV : The effect of 19 norandrostenedione on experimentally-induced atheroma in cockerels. *Circulation Research* 8 : 78-81, 1960.
7. Derwael E, Potuliege P, Six F, et al : A method for induction of thrombi in the rat. *Arc Int Physiol Biochim*, 83 : 345-348, 1975.
8. Deykin D : Thrombogenesis. *N Eng J Med*, 276 : 622-628, 1967.
9. Fischer GM, Swain ML : Effect of hormones on blood pressure and vascular connective tissue in castrated and noncastrated male rats. *Am J* 232 : 617-621, 1977.
10. Goldzieher JW, Dozier TS : Oral contraceptives and thromboembolism : A reassessment. *Am J Obstet Gynecol*, 123 : 878-894, 1975.
11. Greenberg S, Heitz DC, Long JP : Testosterone-induced depression of adrenergic activity in the perfused canine hindlimb. *Proc Soc Exptl Biol Med*, 142 : 883-888, 1973.
12. Irey NS, Norris HJ : Intimal vascular lesions associated with female reproductive steroids. *Arch Pathol*, 96 : 227-234, 1973.
13. Johnson M, Ramey E, Ramwell PW : Sex and age differences in human platelet aggregation. *Nature*, 253-357, 1975.
14. Johnson M, Ramey E, Ramwell PW : Androgen-mediated sensitivity in platelet aggregation. *Am J Physiol*, 232 : 381-385, 1977.
15. Jorgenson L, Hoving T, Rowsell HC, et al : Adenosine diphosphate induced platelet aggregation and vascular injury in swine and rabbits. *Am J Pathol*, 61 : 1611-1616, 1970.
16. Lough J, Moore S : Endothelial injury induced by thrombin or thrombi. *Lab Invest*, 33 : 130-135, 1975.
17. Marcheri VC : Disturbances of body water and circulation of blood. In : *Pathology*, Anderson WAD, Kissane JM, Vol : I, 7 th Ed. The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1977, pp : 163-176.
18. Murat F, Haynes RC : Androgens and Anabolic Steroids. In : *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6 th Ed. The Macmillan Company, London Toronto, 1974, pp : 1448-1465.

19. Patiroğlu TE : Oral Kontraseptiflerin Damar Duvarına Etkisi (Histolojik ve Histokimyasal Yöntemlerle Deneysel Çalışma), Doçentlik Tezi, Kayseri, 1980.
20. Uzunova A, Ramey E, Ramwell PW : Effect of testosterone, sex and age on experimentally induced arterial thrombosis. *Nature*, 261 : 712-713, 1976.
21. Uzunova A, Ramey E, Ramwell PW : Arachidonate-induced thrombosis in mice : Effects of gander or testosterone and estradiol administration. *Prostaglandins*, 13 : 995-1003, 1977.
22. Uzunova A, Ramey E, Ramwell RW : Gonadal hormones and pathogenesis of occlusive arterial thrombosis. *Am J Physiol*, 234 : 454-459, 1978.