



STERILIZAREA FEMININĂ NECHIRURGICALĂ CU MEPACRIN - STUDIU EXPERIMENTAL (II) -

A. Roșca*, I.V. Surcel*, S. Toader**, O. Rotaru***

- * Clinica Obstetrică-Ginecologie I, UMF Cluj-Napoca
- ** Laboratorul Central Experimental UMF, Cluj-Napoca
- *** Facultatea de Medicină Veterinară, Cluj-Napoca

Rezumat

Acest studiu experimental este efectuat în cadrul testării clinice a eficienței sterilizării clinice nechirurgicale cu Mepacrin pe iepuroaica rasa Belgian Alb. Am folosit pentru aplicarea ei intrauterină doza folosită la om, 252 mg Mepacrin și am prelevat cornul uterin la 30 și 60 zile de la aplicare. Studiul microscopic al pieselor ne arată modificări evidente ale uterului, constând în metaplazia endometrului, fibroza corionului și a musculariei; de asemenea, se produce, contrar așteptărilor noastre, dilatarea cornului uterin și nu stenoza. Modificările structurale ale peretelui uterin ne sugerează că, pe lângă obstrucția tubară obținută la femeie, se adaugă și modificarea endometrului prin fibrozare, care îl face impropriu nidației.

Abstract - Non-Surgical Female Sterilization using Mepacrine (Quinacrine)

This experiment is part of our clinical study about the efficiency of the non-surgical female sterilization using Mepacrine (Quinacrine). The experiment was made on White Belgian rabbits, using the same dose of 250mg used in human, introduced in the left uterine cornua. The cornuas were prelevated after 30 and 60 days after application and the changes were studied on microscope. The modifications are - first a metaplasia of the endometrial cell - they are changing into a pseudo-stratified epithelium without secretory activity. The corion and the muscular layer are highly fibroused.

The structural changes in the endometrium are suggesting what near the closure of uterine tubal orifices, the endometrium becomes inadequate for nidation.

De la începerea testărilor clinice pentru folosirea Mepacrinului în sterilizarea nechirurgicală a femeii au început și studiile pe modele experimentale pe animale, încercându-se obiectivizarea modificărilor histologice produse de această substanță. Animalele

folosite au fost diferite: șoareci și iepuri (Zipper), maimuțe (Dubin și Zaneveld) și chiar porc (Zaneveld), iar substanța a fost folosită sub formă de soluție, pastă sau tablete. În cadrul studiului nostru am făcut un studiu experimental, la început pe șoareci albi și apoi

CORRESPONDENȚĂ: Dr. A. Roșca, Clinica Obstet.Ginecol. I, 3400 Cluj-Napoca, str. Clinicilor 3-5

CUVINTE CHEIE: mepacrin, sterilizare nechirurgicală

pe iepuroaice, iar substanța a fost folosită sub formă de soluție la șoareci. Deoarece modificările locale nu au fost concludente, am hotărât să folosim iepuroaice, iar substanța, pentru a crea condiții similare cu aplicarea la om, sub formă de tablete.

MATERIAL ȘI METODĂ

În acest experiment am folosit iepuroaice adulte, din rasa Belgian Alb, între 3 și 4 kg, în perfectă stare de sănătate.

La fiecare exemplar am folosit 7 tablete de Mepacrin, fiecare a 32 mg = 252 mg în total, doză similară cu cea folosită la o aplicație la om.

Tehnica intervenției

Sub narcroză cu eter, se practică laparotomia și se evidențiază uterul. După incizia cornului uterin stâng se introduc pe rând cele 7 tablete de Mepacrin și apoi se face histerorafie și celiorafie. După intervenție, iepuroaicele au fost izolate în cușca individuală, sub observație. Am prelevat uterul la 30 și 60 de zile după intervenție, folosind cornul drept ca martor. Piesele recoltate au fost fixate în formalină și au fost prelucrate prin metoda clasică - includere în parafină, secționare și colorație cu Hematoxilin-Eosina; examinare microscopică s-a făcut cu obiectivul x 100.

Doza de Mepacrin este identică cu cea folosită la om, revenind 77 mg/kg la iepure, față de 2,22 mg/kg la om, deci de 35 ori mai mare. Am considerat greutatea medie la iepure 3,5 kg, iar la femeie 60 kg. Am folosit această doză mare și pentru a verifica impactul toxic al preparatului asupra animalelor.

REZULTATE

Impactul dozei de 77 mg/kg de Mepacrin nu a fost în măsură să afecteze starea generală a iepuroaicelelor, ele fiind active, cu apetitul păstrat, fără

semne clinice de suferință evidente. La momentul prelevării pieselor aspectul macroscopic al peritoneului visceral era normal, cornul stâng suferind o fibroză care îi dă un aspect moniliform la 30 zile și o transformare veziculoasă cu peretele subțire la prelevarea la 60 zile. Aspectul ficatului era macroscopic normal.

Aspecte microscopice

1. Peretele uterin normal

- Endometrul (mucoasa) are celule înalte, cu aspect caracteristic, unistratificat, cu limita bazală delimitată și integră. Peretele uterin face numeroase cute voluminoase cu anfractuozități adânci. Cutele sunt acoperite de la vârf spre bază de endometru intact.

- Corionul (submucoasa) este bine dezvoltat, reprezentat prin țesut conjunctiv, bogat în fibre conjunctive și celule. Sunt prezente și numeroase glade în toată grosimea corionului, mai concentrate spre endometru.

Epiteliul glandular este integru și fără degenerări.

- Miometrul (musculara) este bine dezvoltat, cu straturi circulare bine consolidate.

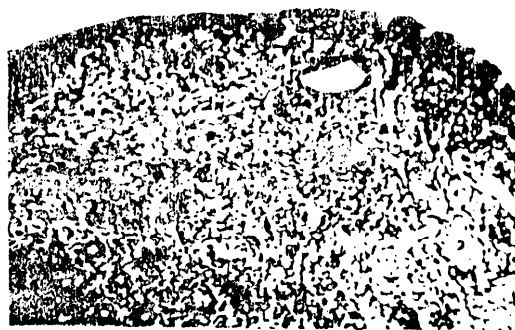


Fig. 1 Peretele uterin normal

2. Eșantionul prelevat la 30 zile

- Endometrul: celulele manifestă o evidentă aplatizare cu tendința de a deveni epiteliu cubic,

continuitatea fiind păstrată. Peretele uterin intens cutat, multe cute tind spre aspectul de vegetații polipoide.

- Corionul: este bine dezvoltat, dar cu structura predominant fibroasă, glandele uterine reduse numeric, cu lumenul îngustat și epitelul glandular cubic.

Glandele sunt dispuse mai ales în stratul superior al corionului, fiind absente în straturile profunde.

- Musculatura: aspectul identic cu cel descris la martor.



Fig. 2 Eșantionul prelevat la 30 zile.

3. Eșantionul prelevat la 60 zile



Fig. 3 Eșantionul prelevat la 60 zile

Lumenul cornului uterin este puternic dilatat, peretele este foarte redus ca grosime pe toată

circumferința lui.

- Endometrul: suferă o metaplazie severă, glandele uterine dispăr de tot, endometrul se transformă într-un epiteliu pseudo-stratificat.

- Corionul: suferă o atrofie severă, glandele uterine sunt absente, corionul transformându-se într-un țesut fibros, cu fibre dispuse circular.

- Miometrul: atrofiat, cu fascicule de fibre musculare dispuse preponderent circular, dar întrepătrunse cu fibre conjunctive.

DISCUȚIA REZULTATELOR

Efectul Mepacrinului asupra uterului de iepuroaică este evident, fiind practic o fibrozare puternică, progresivă până la 60 zile după o aplicare unică. În primul timp, este afectat endometrul care se aplatizează, iar glandele uterine se reduc numeric. În final, endometrul suferă metaplazie severă, corionul se atrofiază progresiv devenind la 60 zile predominant fibros.

Miometrul se atrofiază predominând fibrele conjunctive, aspectul ferm al modificărilor histologice diferă de cele raportate de către Zipper (8) care a folosit substanța sub formă de soluție. De asemenea, efectul asupra lumenului cornului uterin este contrar celui așteptat de noi - stenoza, experimentul nostru având ca urmare o dilatare a lumenului.

Surprinzător este fenomenul de subțiere și metaplazie a endometrului, cu dispariția glandelor uterine, ceea ce ne duce la concluzia că, pe lângă stenoza orificiilor uterine ale trompelor, Mepacrinul produce și o atrofie a endometrului care, dacă fecundația are loc este total impropriu nidației. De asemenea, rezultă că o agresiune toxică asupra organismului iepurilor cu o doză de 35 w-i mai mare ca 1a om, nu afectează biologia animalului. La experimentele viitoare vom efectua și examenul histologic al ficatului și rinichiului pentru a proba starea lor.

CONCLUZII

1. Aplicarea de Mepacrin în uterul de iepuroaică este urmată de modificări histologice localizate la cornul în care el este introdus.

2. Efectul este înainte de toate o metaplazie a endometrului ale cărui celule înalte vor deveni de aspect pseudo-stratificat.

3. Are loc dispariția glandelor din endometru și o fibrozare a corionului.

4. Efectul asupra lumenului este de dilatare, însoțită de subțierea peretelui.

5. Modificările endometrului ne sugerează că, pe lângă efectul de stenozare în orificiilor uterine ale trompelor, Mepacrinul modifică endometrul, făcându-l impropriu nidației.

6. Evoluția iepuroaicelor după aplicarea Mepacrinului în doza de 77 mg/kg a fost bună, rezultând că substanța nu a produs modificări biologice evidente clinic.

BIBLIOGRAFIE

1. Chandra N - "Toxic effects of quinacrine hydrochloride in Rhesus monkeys" - Contraception, 24, 198, 1269-74
2. Dubin N.I. - "Pharmacology of quinacrine hydrochloride with emphasis on its use as tubal occlusive agent" in "Female transcervical sterilization" - Ed. Harper & Row, Philadelphia 1993, 60
3. Dubin N.II - "Comparative effects of intrauterine instillation of analogues of quinacrine and tetracycline on uterine morphology in the rat" - Contraception, 29, 1984, 553-59
4. Dubin N.II. - "Pharmacokinetic studies in quinacrine following intrauterine administration to cynomolgus monkeys" in Fertility and Sterility, 38, 1982, 735-40
5. Malaviya B.C. et al - "Chemical occlusion of monkey oviducts with quinacrine" - Contraception, 12, 1975, 31-36
6. Zaneveld L. - "Evaluation of slow-release quinacrine pellets in the pig" in "Female transcervical sterilization" - Ed. Harper & Row, Philadelphia 1983, 122
7. Zaneveld L. - "Lack of tubal occlusion by intrauterine quinacrine and tetracycline in the primate" - Contraception, 30, 1984, 161-167
8. Zipper J - "Pharmacological agents that potentiate or inhibit the occlusive action of quinacrine in the rabbit tube and in rat uterus" - prezentat la workshopul de la Airlis, Virginia, 2-3 Dec 1971. New-York Academic Press 1972 151-158