

KOÇLARDA PROSTAGLANDİN F_{2α}, FUROSEMİD VE INDOMETASİNİN SERUM TESTOSTERON DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI *

İbrahim Pirinççi¹

İzzet Karahan¹

Ferit Gürsu²

Tanzer Bozkurt³

Osman Güler⁴

Investigation of the Effects of Prostaglandin F_{2α}, Furosemid and Indomethacin on Testosterone Levels in Rams

Summary : This study was carried out to investigate the changes occurring in the levels of serum testosterone in the rams given PGF_{2α}, furosemid, indomethacin and the combination of this drugs. In the study, 70 Akkaraman rams, approximately 2 years old were used. PGF_{2α} (0.1, 0.2 and 0.3 mg/kg), furosemid (2.0, 4.0 and 6.0 mg/kg), indomethacin (3.0, 6.0 and 9.0 mg/kg) and the combinations of these drugs were intramuscularly given the animals in one dose and in doses following on each other's four days. The blood samples were collected after drug administrations. Testosterone levels were determined by enzyme immunoassay analyser. The mean testosterone levels in the serum were determined to decrease 641, 528, 382 ng/dl and 507, 343, 317 ng/dl in the rams given in one dose and in doses following on each other's four days PGF_{2α}, according to doses, respectively. On the other hand, it was established to reduce in the mean serum testosterone levels that furosemid also was given in one dose and in doses following on each other's four days in rams. However, the mean testosterone levels in the serum were determined to increase 926, 953, 993 ng/dl and 950, 1019, 1240 ng/dl in the rams given in one dose and in doses following on each other's four days indomethacin, respectively. In conclusion, PGF_{2α} and furosemid were defined to decrease the levels of serum testosterone in the rams, depend on time and doses. In contrast, indomethacin was established to increase the levels of serum testosterone in the rams.

Key words : Prostaglandin F_{2α}, Furosemid, Indomethacin, Testosterone.

Özet : Bu çalışma; PGF_{2α}, furosemid, indometasin ve bu ilaçların kombinasyonları verilen koçlarda serum testosteron düzeylerinde oluşan değişiklikleri araştırmak amacıyla yapıldı. Araştırmada yaklaşık 2 yaşında, 70 adet Akkaraman ırkı koçlar kullanıldı. Hayvanlara PGF_{2α} (0.1, 0.2 ve 0.3 mg/kg), furosemid (2.0, 4.0 ve 6.0 mg/kg), indometasin (3.0, 6.0 ve 9.0 mg/kg) ve kombinasyonları kas içi yolla tek doz ve birbirini takiben dört günlük doz şeklinde verildi. İlaç uygulamalarını takiben belirli zamanlarda kan örnekleri alındı. Bu örneklerde serum testosteron düzeyleri enzim immunoassay cihazında belirlendi. Tek doz ve dört günlük doz şeklinde PGF_{2α} verilen koçlarda, serum testosteron düzeylerinin ortalamalarının dozlara göre sırasıyla 641, 528 ve 382 ng/dl; ve 507, 343, 317 ng/dl'ye düştüğü belirlendi. Diğer yandan, tek doz ve dört günlük doz şeklinde furosemid verilen koçlarda da serum testosteron düzeyleri ortalamalarının azaldığı tespit edildi. Buna karşın, tek doz ve dört günlük doz şeklinde indometasin verilen koçlarda, serum testosteron düzeylerinin ortalamalarının dozlara göre sırasıyla 926, 953, 993 ng/dl; ve 950, 1019, 1240 ng/dl'ye yükseldiği belirlendi. Sonuç olarak, PGF_{2α} veya furosemidin koçlarda doza ve verilme süresine bağlı olarak serum testosteron düzeylerini düşürdüğü, buna karşın indometasinin ise koçlarda serum testosteron düzeylerini arttırdığı görüldü.

Anahtar kelimeler : Prostaglandin F_{2α}, Furosemid, Indometasin, Testosteron.

Giriş

Ülkemizde prostaglandinler, diüretikler ve ağrı kesici-yanğı giderici ilaçların hayvanlarda serum testosteron düzeyleri üzerine olan etkilerinin belirlenmesiyle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu maddeler beşeri ve veteriner he-

kimlikte tedavi amacıyla yaygın şekilde kullanılırlar. Testosteron, canlılarda hem erkeklik karakterlerinin oluşmasını, hem de su, azot ve sodyum metabolizmasının düzenlenmesini sağlar (Benvold ve ark., 1985; Bygdeman ve ark., 1987; Brander ve ark., 1991). Bu hormon testislerde Leydig hücrelerinde LH'nin kontrolünde sentezlenir. Koçlarda

Geliş Tarihi : 03.04.2000. @: ipirincci@firat.edu.tr

* Bu araştırma T.K.B.İği Tarımsal Araştırma Genel Md.lüğü (TAGEM) tarafından desteklenmiştir.

1. F.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ.

2. F.Ü. Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, ELAZIĞ.

3. F.Ü. Veteriner Fakültesi, Döşleme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, ELAZIĞ.

4. T.K.B.İği Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, ELAZIĞ.

testosteron düzeylerinin mevsime bağlı olarak değiştiği, özellikle aşım dönemlerinde doruk düzeylere yükseldiği tespit edilmiştir (Gomes ve Joyce, 1975). Prostaglandinlerin de testislerdeki kaynağı Leydig hücreleridir. Bu nedenle prostaglandinlerin özellikle $PGF_{2\alpha}$, testosteron sentez ve salıverilmesinde etkili olduğu ileri sürülmektedir (Conte ve ark., 1985; Singh ve Dominic, 1986; Benvold ve ark., 1987).

Prostaglandinler araşidonik asitten sentezlenen, güçlü ve farklı farmakolojik etkileri olan endojen maddelerdir (Swan ve Poyser, 1983; Bygdeman, 1992). Prostaglandinlerin erkek hayvanlarda üreme üzerindeki fizyolojik ve farmakolojik etkileri tam olarak açıklanmamıştır. Seminal sıvıda en fazla PGE_2 'nin ve bunun yanında PGF , PGE_1 , PGA ve PGD ile bunların türevlerinin bulunduğu ve bunların seminal bezler, testis, epididimis ve prostat bezinde sentezlendiği belirlenmiştir (Nawrocki ve ark., 1973; Benvold ve ark., 1985; 1987; Klein ve Stoff, 1987). Yapılan bazı çalışmalarda (Kelly, 1981; Swan ve Poyser, 1983) üreme yeteneği olan insanlarda bir ejakulattaki prostaglandinlerin toplam miktarının yaklaşık 1 mg/ml olduğu tespit edilmiştir. Seminal prostaglandinlerinin muhtemel 3 temel etkisinin olduğu ileri sürülmektedir. Bunlar, ejakulasyona katılma, dişi üreme organının uyarılması ve spermatozoa üzerine olan etkileridir (Bygdeman ve ark., 1987). Özellikle PGE_1 ve PGE_2 damar genişletici etkilerinden dolayı iktidarsız (impotens) insanlarda tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Purvis ve ark., 1996; Fabbri ve ark., 1997).

Prostaglandinlerin androjen hormonları ve dolayısıyla testosteron metabolizması üzerine önemli etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Ancak bu konuda farklı görüşler ileri sürülmektedir. Bazı araştırmacılar (Kien ve ark., 1976; Kimball ve ark., 1978; Didolcar ve ark., 1981; Conte ve ark., 1985; Sawada ve ark., 1994) insan ve hayvanlarda yaptıkları çalışmalarda, prostaglandin türevlerinin steroid hormonların oluşumunu inhibe ederek testosteron düzeyini azalttığını, spermatogenezisi inhibe ettiğini ve sekonder cinsiyet organlarının ağırlıklarını azalttıklarını belirlemişlerdir. Yapılan diğer çalışmalarda (Kiser ve ark., 1976; Haynes ve ark., 1977; Amann ve ark., 1978; Fonda ve ark., 1981) ise prostaglandinlerin testosteron düzeyine etkili olmadığı veya arttırdığı bildirilmektedir. Ayrıca, prostaglandinlerin erkek üreme sisteminde histopatolojik bozukluklar oluşturdukları, testis ve epididimisin ağırlıklarında azalmaya, buna karşılık seminal ve prostat bezinin ağırlığında artmaya neden oldukları bildirilmiştir (Singh ve Dominic, 1986; Knuth ve ark., 1989). Tüm bu etkilerin prostaglandinlerin erkek üreme sistemi ve androjen sentezi üzerine olan etkilerinin bir sonucu

olarak olduğu ileri sürülmektedir (Saksena ve ark., 1978; Kimball ve ark., 1979; Kelly, 1981; Sawada ve ark., 1994).

İndometasin insan ve hayvanlarda ağrı kesici-yangı giderici, furosemid ise diüretik amaçlarla yaygın olarak kullanılan maddelerdir. İndometasin ve benzeri ilaçlar siklooksijenazı inhibe ederek prostaglandinlerin sentezini engeller (Klein ve Stoff, 1987; Knuth ve ark., 1989). Furosemidin diüretik etkisinin oluşmasında böbreklerde özellikle prostasiklin ve PGE_2 gibi prostanoidlerin sentezini artırması da rol oynar (Brander ve ark., 1991). Yapılan çalışmalarda indometasin ve benzeri maddelerin testosteron düzeyine etkili oldukları ve özellikle spermatolojik özelliklerde önemli değişiklikler oluşturdukları gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda (Saksena ve ark., 1975; Asok ve Chinoy, 1988; Hassan ve ark., 1994) bu maddelerin plazma testosteron düzeyini azalttığı, bazılarında ise (Conte ve ark., 1985; Romanelli ve ark., 1995) arttırdığı ileri sürülmektedir. Ayrıca, prostaglandinlerin sentezinin artırılmasının veya dışarıdan verilmesinin testosteron metabolizmasına etkili olduğu bildirilmektedir (Abbatiello ve ark., 1976; Grotjan ve ark., 1978; Haynes ve ark., 1978; Yamada ve ark., 1985).

Bu çalışmada, $PGF_{2\alpha}$, indometasin ve furosemidin koçlara farklı dozlarda tek başına ve kombine olarak verilmesini takiben serum testosteron düzeyleri üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Hayvan Materyali : Bu çalışmada ortalama 2 yaşında, 40-50 kg ağırlıklarında 70 adet Akkaraman ırkı koçlar kullanıldı. Hayvanlar yarı açık besi şartlarında beslendi. Beslenme için kesif yem olarak % 45 arpa, % 20 kepek, % 30 ayçiçeği tohumu küspesi, % 1 tuz ve % 2 mermer tozu karışımından oluşan rasyon kullanıldı. Bu rasyondan koç başına sabah-akşam 1.0 kg ve kaba yem olarak ise toplam 1.5 kg kuru yonca verildi. Su ihtiyacı suluklar temiz ve dolu tutularak sağlandı.

Uygulama Grupları : Uygulama yapılan koçlar her grupta 5 hayvan olacak şekilde gruplandırıldı. Bu gruplar birisi kontrol, diğerleri deneme grupları şeklinde ayrıldı.

1. Grup : (Kontrol) İzotonik sodyum klorür kas içi yolla uygulandı.

2. Grup : $PGF_{2\alpha}$ 0.1 mg/kg dozda kas içi yolla uygulandı.

3. Grup : $PGF_{2\alpha}$ 0.2 mg/kg dozda kas içi yolla uygulandı.

4. Grup : PGF_{2α} 0.3 mg/kg dozda kas içi yolla uygulandı.

5. Grup : Furosemid 2.0 mg/kg dozda kas içi yolla uygulandı.

6. Grup : Furosemid 4.0 mg/kg dozda kas içi yolla uygulandı.

7. Grup : Furosemid 6.0 mg/kg dozda kas içi yolla uygulandı.

8. Grup : İndometasin 3.0 mg/kg dozda kas içi yolla uygulandı.

9. Grup : İndometasin 6.0 mg/kg dozda kas içi yolla uygulandı.

10. Grup : İndometasin 9.0 mg/kg dozda kas içi yolla uygulandı.

11. Grup : PGF_{2α} (0.1 mg/kg) ve Furosemid (2.0 mg/kg) kas içi yolla uygulandı.

12. Grup : PGF_{2α} (0.1 mg/kg) ve İndometasin (3.0 mg/kg) kas içiyolla uygulandı.

13. Grup : İndometasin (3.0 mg/kg) ve Furosemid (2.0 mg/kg) kas içi yolla uygulandı.

14. Grup : PGF_{2α} (0.1 mg/kg), İndometasin (3.0 mg/kg). ve Furosemid (2.0 mg/kg) kas içi yolla uygulandı.

İlaç Uygulamaları ve Kan Örneklerinin Alınması : Uygulamalarda ilaç olarak 5 mg/ml'lik PGF_{2α} prometamin tuzu (Upjohn-Eczacıbaşı), 40 mg/ml'lik furosemid (Sigma), 60 mg/ml'lik indometasin (Sigma), ve % 0.9'luk sodyum klorür (Eczacıbaşı) çözeltileri kullanıldı. İlaç verilecek hayvanlar 24 saat önceden kapalı bir yerde dinlenmeye alındı. Kontrol ve deneme gruplarına ilaçların uygulanması tek doz ve birbirini takiben dört günlük doz şeklinde yapıldı. Tek doz uygulamalarından sonra 0, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 ve 48.

saatlerde, dört günlük uygulamalarından sonra ise 0, 0.5, 1, 2, 4, 8 ve 24. saatlerde kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinin serumları çıkartıldı ve analizler yapılınca kadar -20°C'de derin dondurucuda saklandı.

Testosteron Düzeylerinin Belirlenmesi : Derin dondurucudan alınan serum örnekleri oda sıcaklığında bir süre bekletildi ve hafifçe sallanarak homojen hale getirildi. Serum örneklerinde testosteron düzeyi ölçüm aralığı 20-1600 ng/dl olan enzim immunoessay cihazında (Immulite) uygun test kitleri (Immulite, Total Testosterone, DPC) kullanılarak standart metotla belirlendi. Araştırmada elde edilen sonuçlar istatikselsel olarak Stat Wiew TM 512 bilgisayar programında "t" testiyle değerlendirildi.

Bulgular

PGF_{2α}, furosemid, indometasin ile bu ilaçların kombinasyonları tek ve dört günlük doz şeklinde verilen koçlarda serum testosteron düzeylerinin zamana göre değişimi Tablo 1, 2, 3 ve 4'te, tüm gruplarda serum testosteron düzeylerinin ortalamaları ise Şekil 1 ve 2'de sunulmuştur. Tablo ve şekiller incelendiğinde, tek doz veya dört günlük doz şeklinde PGF_{2α} ve furosemid verilen koçlarda serum testosteron düzeylerinin genel olarak kontrol grubu düzeylerine göre azaldığı, indometasin verilen koçlarda ise genel olarak daha yüksek olduğu görüldü. Diğer yandan, PGF_{2α} + furosemid ile PGF_{2α} + indometasin kombinasyonları uygulanan gruplarda serum testosteron düzeylerinin genel olarak kontrol grubu düzeylerinden yüksek, buna karşın indometasin + furosemid ile PGF_{2α} + indometasin + furosemid kombinasyonları uygulanan gruplarda ise düşük olduğu belirlendi.

Tek doz şeklinde yapılan uygulamalarda kontrol grubu ile 4, 9 ve 10. gruplar arasındaki farkın çok

Tablo 1. Kontrol Grubu ile Tek Doz Şeklinde PGF_{2α}, Furosemid ve İndometasin Verilen Koçlarda Serum Testosteron Düzeylerinin (ng/dl) Zamana Göre Değişimi.

Zaman (Saat)	KONTROL	PGF _{2α}			FUROSEMİD			İNDOMETASİN		
		0.1 mg/kg	0.2 mg/kg	0.3 mg/kg	2.0 mg/kg	4.0 mg/kg	6.0 mg/kg	3.0 mg/kg	6.0 mg/kg	9.0 mg/kg
0	652±27	818±31	732±36	686±28	708±36	607±31	575±39	727±36	554±37	786±31
0.5	553±39	527±42	587±53	391±43	513±34	598±47	414±44	910±41	735±35	813±42
1	797±52	561±61	446±44	314±32	469±50	441±38	370±33	568±33	906±56	1004±34
2	668±24	458±31	424±33	332±51	618±32	486±30	571±28	1210±47	921±46	1210±58
4	705±33	558±56	463±28	308±48	642±45	437±28	463±32	869±42	1107±50	1063±47
8	695±54	782±47	490±47	321±66	495±32	501±44	455±36	998±50	965±43	863±39
24	758±47	738±30	571±31	427±36	523±34	607±58	521±37	1081±42	943±28	987±36
48	755±24	860±22	718±37	583±30	735±29	620±27	654±45	848±41	1095±49	1014±44

Tablo 2. Kontrol Grubu ile Dört Günlük Doz Şeklinde PGF_{2α}, Furosemid ve İndometasin Verilen Koçlarda Serum Testosteron Düzeylerinin (ng/dl) Zamana Göre Değişimi.

Zaman (Saat)	KONTROL	PGF _{2α}			FUROSEMİD			İNDOMETASİN		
		0.1 mg/kg	0.2 mg/kg	0.3 mg/kg	2.0 mg/kg	4.0 mg/kg	6.0 mg/kg	3.0 mg/kg	6.0 mg/kg	9.0 mg/kg
0	714±42	612±34	507±32	413±40	528±46	481±40	423±35	857±37	845±24	804±32
0.5	476±31	638±51	409±44	384±34	413±33	275±45	317±38	842±40	710±29	1060±44
1	664±26	485±57	207±39	274±29	382±53	314±34	186±53	638±34	1012±42	1074±32
2	759±34	332±43	320±52	196±62	662±34	302±48	370±43	882±46	986±37	1423±62
4	783±47	527±34	264±57	335±47	452±29	381±32	226±51	837±28	1224±47	1181±47
8	909±46	436±56	349±47	301±31	1037±47	457±36	294±47	1071±30	1170±36	1315±59
24	832±34	624±28	508±33	410±45	931±31	705±29	593±32	1432±34	1016±28	1390±67

Tablo 3. Tek Doz Şeklinde PGF_{2α}, Furosemid ve İndometasin Kombinasyonları Verilen Koçlarda Serum Testosteron Düzeylerinin (ng/dl) Zamana Göre Değişimi.

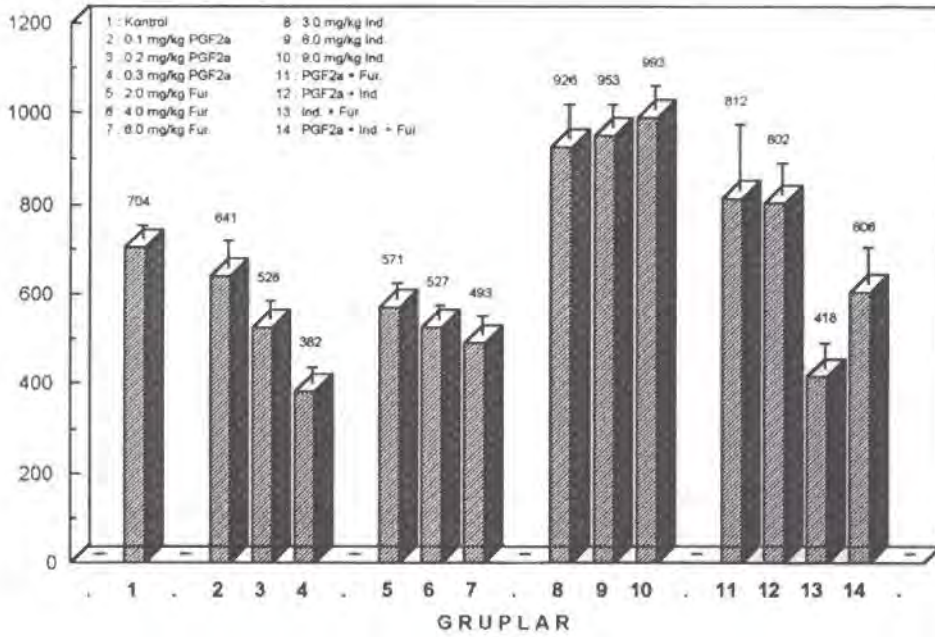
Zaman (Saat)	PGF _{2α} + FUROSEMİD	PGF _{2α} + İNDOMETASİN	İNDOMETASİN + FUROSEMİD	PGF _{2α} + İNDOMETASİN + FUROSEMİD
0	793±36	721±26	592±31	545±43
0.5	1063±46	1109±34	377±33	392±44
1	784±46	1013±43	252±57	572±36
2	394±46	642±29	270±49	733±26
4	290±51	674±38	610±38	1015±47
8	693±38	838±24	572±33	559±35
24	1226±22	609±44	351±57	441±47
48	1231±50	731±43	492±39	527±54

Tablo 4. Dört Günlük Doz Şeklinde PGF_{2α}, Furosemid ve İndometasin Kombinasyonları Verilen Koçlarda Serum Testosteron Düzeylerinin (ng/dl) Zamana Göre Değişimi.

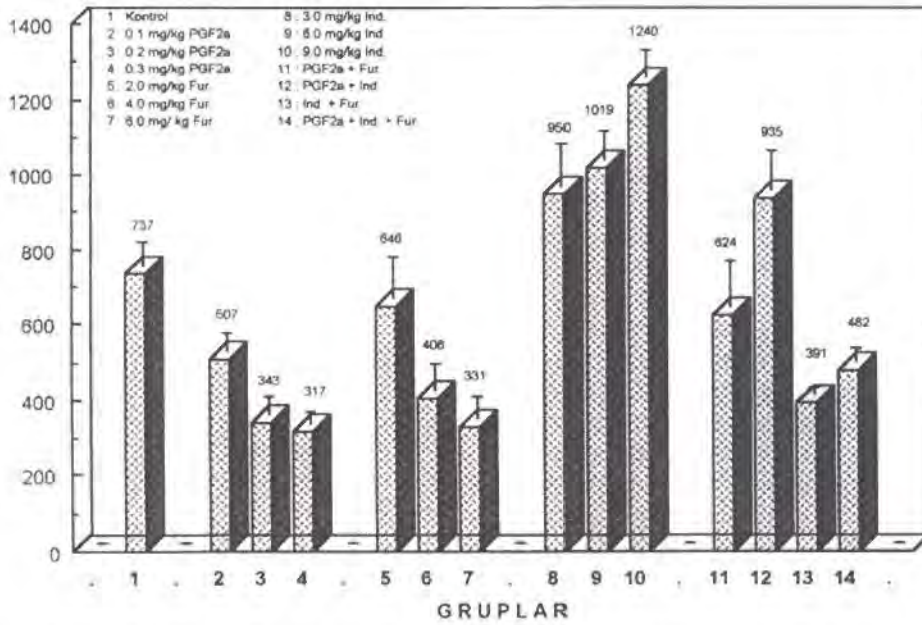
Zaman (Saat)	PGF _{2α} + FUROSEMİD	PGF _{2α} + İNDOMETASİN	İNDOMETASİN + FUROSEMİD	PGF _{2α} + İNDOMETASİN + FUROSEMİD
0	621±33	833±52	660±26	584±37
0.5	450±28	651±37	421±44	590±33
1	387±38	968±28	301±52	538±47
2	376±47	1152±22	371±46	441±26
4	673±37	877±43	388±35	451±53
8	1159±50	1301±27	405±33	517±37
24	701±47	663±33	461±28	356±32

önemli (p<0.001); kontrol grubu ile 6 ve 7. gruplar arasındaki farkın önemli (p<0.01); kontrol grubu ile 3, 5 ve 13. gruplar arasındaki farkın az önemli (p<0.05) olduğu belirlendi. Diğer yandan, dört günlük doz şeklinde yapılan uygulamalarda kontrol

grubu ile 9 ve 10. gruplar arasındaki farkın çok önemli (p<0.001); kontrol grubu ile 3, 4, 6 ve 7. gruplar arasındaki farkın önemli (p<0.01); kontrol grubu ile 13 ve 14. gruplar arasındaki farkın az önemli (p<0.05) olduğu tespit edildi.



Şekil 1. Tek Doz Uygulamalarında Serum Testosteron Düzeylerinin (ng/dl) Ortalamaları.



Şekil 2. Dört Günlük Doz Uygulamalarında Serum Testosteron Düzeylerinin (ng/dl) Ortalamaları.

Tartışma ve Sonuç

Yapılan çalışmalarda (Swan ve Poyser., 1983; Didolkar ve ark., 1991) prostaglandinlerin kolesterol sentetaz ve sterol esterazın aktivitelerini engelleyerek steroid ön maddelerinin sentez ve saliverilmesinin azalmasına yol açtıkları bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda ise (Singh ve Dominic, 1986; Klein ve Stoff, 1987; Sawada ve Poyser, 1994) PGI_1 , PGE_1 ve $PGF_{1\alpha}$ 'nın progesteronun androstenedion veya testostereona dönüşümünü inhibe ettiği ileri sürülmektedir. Grotjan ve ark. (1978), prostaglandinlerin testislerde sAMP ve LH tarafından oluşturulan testosteron üretimini inhibe ettiklerini ileri sürmüşlerdir. Diğer yandan bazı araştırmacılar (Kien ve ark., 1976; Saksena ve ark., 1978) ise prostaglandinler tarafından testosteron düzeyinin azaltılmasının testislerde arteriyel kan damarlarının daralmasına veya LH düzeyinin azaltılmasına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ratlarda PGA_1 ve PGA_2 verilmesinden sonra hem seminal bez, prostat ve testislerin ağırlığında, hem de testosteron düzeyinde azalmalar olduğu gösterilmiştir (Grotjan ve ark., 1978; Didolkar ve ark., 1981; Sawada ve Poyser, 1994). Ayrıca, benzer etkiler PGE ve PGF için de bildirilmektedir (Nawrocki ve ark., 1973; Kimball ve ark., 1979; Yamada ve ark., 1985). Saksena ve ark. (1978), prostaglandinlerin testislerde hormonal fonksiyonlara doğrudan etki ederek veya kan akımını azaltarak etkili olabileceklerini ileri sürmüşlerdir. Kien ve ark. (1976) tavşanlara 0.1 mg gibi düşük dozda $PGF_{2\alpha}$ verildiğinde testislerde kan akımının % 92, testosteron düzeyinin % 65; 1.0 mg gibi yüksek dozda verildiğinde ise testis kan akımının % 56, testosteron düzeyinin % 45 azaldığını ortaya koymuşlardır. Tablo 1 ve 2 incelendiğinde yapılan bu çalışmada tek doz veya dört günlük doz şeklinde $PGF_{2\alpha}$ verilen koçlarda serum testosteron düzeylerinin 0,5. saatten itibaren kontrol grubu değerlerine göre azalmaya başladığı, bu azalmanın 0.1 mg/kg'lık dozda 4., diğer dozlarda ise 8. saate kadar sürdüğü görülmüştür. Şekil 1 ve 2'de görüldüğü gibi hem tek doz hem de dört günlük doz şeklinde $PGF_{2\alpha}$ verilen koçlarda serum testosteron düzeylerinin ortalamalarının kontrol grubu ortalama değerinden oldukça düşük olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar yukarıdaki araştırmacıların görüşlerini doğrulamaktadır.

Diğer yandan, yapılan bazı çalışmalarda (Kiser ve ark., 1976; Haynes ve ark., 1978; Fonda ve ark., 1981) prostaglandinlerin testosteron düzeylerini etkilemediği veya arttırdığı bildirilmektedir. Amann ve ark. (1978) koçlara $PGF_{2\alpha}$ verilmesinin

LH saliverilmesi üzerine farklı etkilerinin olduğunu, kandaki LH düzeyine bağlı olarak testosteron saliverilmesinin değiştiğini belirlemişlerdir. Haynes ve ark. (1978) PGE_2 'nin testosteron ve LH düzeylerini azalttığını, $PGF_{2\alpha}$ 'nın ise arttırdığını bildirmektedirler. Kiser ve ark.(1976), $PGF_{2\alpha}$ verilen boğalarda testosteron düzeyinin arttığını ve bu etkide LH saliverilmesiyle birlikte başka faktörlerin de rol oynadığını bildirmektedirler. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde prostaglandinlerin testosteron düzeylerini arttırdıklarını ileri süren araştırmacıların görüşleriyle zıtlık göstermektedir. Ancak, bu çalışmada elde edilen sonuçlarla aynı yönde görüş bildiren araştırmacılar (Didolkar ve ark., 1981; Yamada ve ark., 1985; Sawada ve Poyser, 1994) prostaglandinlerin bazı enzimlerin aktivitelerini engelleyerek testosteron düzeyini azalttıklarını ileri sürmüşlerdir. Bu yönde yapılan diğer çalışmalarda ise (Kimball ve ark., 1978; Kelly ve ark., 1981) prostaglandinlerin testislerde hormonal fonksiyonlara ve kan akımına etki ederek testosteron düzeyini düşürdükleri belirtilmiştir. Ayrıca bazı araştırmacılar (Abbatiello ve ark., 1976; Haynes ve ark., 1977) testosteronun negatif feedback mekanizmayla LH ve kendi saliverilmesini azalttığını ileri sürmüşlerdir.

Prostaglandinlerden özellikle PGE 'lerin insan ve hayvanlara uygulanmasının su ve tuz atılımına yol açtığı bilinmektedir. Furosemidin in vitro olarak özellikle PGE_2 sentezini arttırdığı ve prostaglandinlerin yıkılmasından sorumlu olan 15-hidroksi-PG-dehidrogenaz ile PGE_2 -9-ketoredüktazın aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Kelly, 1981; Brander ve ark., 1991). Doğal prostaglandinlerin testislerde androjen saliverilmesini engellediği ve testosteron düzeyini düşürdükleri belirlenmiştir (Didolkar ve ark., 1981). Yamada ve ark. (1985), PGE_2 'nin rat testisinde androjen biyosentezi üzerine etki ederek testosteron üretimini azalttığını bildirmektedirler. Kimball ve ark. (1979), maymunlarda PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ 'nın testosteron saliverilmesi üzerine farklı etkilerinin olduğunu ve bunun hipofizden LH'nın farklı bir mekanizmayla saliverilmesine yada etki yerlerinin farklı olmasına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Tablo 1 ve 2 ile Şekil 1 ve 2 incelendiğinde yapılan bu çalışmada tek doz veya dört günlük doz şeklinde furosemid verilen koçlarda serum testosteron düzeylerinin kontrol grubu değerlerine göre düşük, fakat $PGF_{2\alpha}$ verilen grupların değerlerine göre ise yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, tek doz ve dört günlük doz şeklinde indometasin + furosemid ve $PGF_{2\alpha}$ + indometasin + furosemid kombinasyonları verilen koçlarda serum testosteron düzeylerinin kontrol grubu değerlerinden düşük olduğu görülmüştür.

İndometasin ve benzeri ilaçların prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlı olarak bir çok etkilerinin olduğu bilinmektedir (Conte ve ark., 1985; Klein ve Stoff, 1987; Knuth ve ark., 1989; Bygdeman, 1992). Romanelli ve ark. (1995), in vitro olarak indometasin ve araşidonik asidin Leydig hücrelerinde testosteron düzeylerinde artışa, prostanoidlerin düzeylerinde azalmaya neden olduklarını ve prostanoidlerin steroid hormonların sentezinde önemli düzenleyici rolleri olduğunu ileri sürmüşlerdir. Knuth ve ark. (1989) indometasin ve benzeri maddelerin serum testosteron düzeylerini değiştirmediklerini bildirmişlerdir. Bazı araştırmacılar ise (Saksena ve ark., 1975; Asok ve Chinoy, 1988; Hassan ve ark., 1994) değişik ağıri kesici-yanğı giderici ilaçların testislerde ve kanda testosteron düzeylerini azalttıklarını tespit etmişlerdir. Tablo 1 ve 2 ile Şekil 1 ve 2 incelendiğinde yapılan bu çalışmada tek doz veya dört günlük doz şeklinde indometasin verilen koçlarda serum testosteron düzeylerinin kontrol grubu değerlerinden yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, tek doz şeklinde PGF_{2α} + furosemid, tek doz ve dört günlük doz şeklinde PGF_{2α} + indometasin kombinasyonları verilen koçlarda serum testosteron düzeylerinin kontrol grubu değerlerinden yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum PGF_{2α}'nın testosteron hormonu üzerindeki inhibe edici etkisinin olduğunu doğrulamaktadır.

Bu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, koçlara PGF_{2α} veya furosemid verilmesinin doza ve verilme süresine bağlı olarak serum testosteron düzeylerini düşürdüğü, buna karşın indometasin verilmesinin serum testosteron düzeylerini arttırdığı görülmüştür. Yukarıdaki açıklamaların ışığı altında prostaglandinlerin ve prostaglandin metabolizmasına etki eden maddelerin serum testosteron düzeylerini değiştirebildikleri, bu nedenle sözkonusu ilaçların kullanılmaları halinde bu duruma dikkat edilmesi gerektiği kanaatine varıldı.

Kaynaklar

Abbatiello, E.R., Kaminsky, M. and Weisbroth, S. (1976). The effect of prostaglandins F_{1α} and F_{2α} on spermatogenesis. *Int. J. Fertil.* 21, 82-88.

Amann, R.P., Nett, T.M. and Niswender, G.D. (1978). Effects of LH, FSH, Prolactin and PGF₂ alpha on testicular blood flow and testosterone secretion in the ram. *J. Anim. Sci.* 47, 6, 1307-1313.

Asok, K.R. and Chinoy, N.J. (1988). Effects of acetylsalicylic acid on reproductive organs of adolescent male rats. *Endocrinol Exp.* 22, 1187-195.

Benvold, E., Svanborg, K., Bygdeman, M. and Noren, S. (1985). On the origin of prostaglandins in human seminal fluid. *Int. J. Androl.* 8, 1, 37-43.

Benvold, E., Gottlieb, C., Svanborg, K., Gilljam, H., Strandvik, B., Bygdeman, M. and Eneroth, P. (1987). Absence of prostaglandins in semen of men with cystic fibrosis is an indication of the contribution of the seminal vesicles. *J. Reprod. Fertil.* 78, 311-314.

Brander, G.C., Pugh, D.M., Bywater, R.J. and Jenkins, W.L. (1991). "Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics" Bailliere Tindall, W.B. Saunders, London.

Bygdeman, M., Gottlieb, C., Svanborg, K. and Swahn, M.L. (1987). Role of prostaglandins in human reproduction: Recent advances. *Adv. Prost. Thromb. Leukot. Res.* 17B, 1112-1116.

Bygdeman, M. (1992). Prostaglandins analogues and their uses. *Bail. Clin. Obs. Gyn.* 6, 4, 893-903.

Conte, D., Nordio, M., Romanelli, F., Manganelli, F., Giovenco, P., Dondero, F. and Isidori, A. (1985). Role of seminal prostaglandins in male fertility. II. effects of prostaglandin synthesis inhibition on spermatogenesis in man. *J. Endocr. Invest.* 8, 289-291.

Didolkar, A.K., Gurjar, U.M., Joshi, A.R. et al. (1981). Effect of prostaglandins A₁, E₂ and F_{2α} on blood plasma levels of testosterone, LH and FSH in male rats. *Andrologia.* 13, 50-55.

Fabbri, A., Aversa, A. and Isidori, A. (1997). Erectile dysfunction: an overview. *Hum. Reprod.* 3, 5, 455-466.

Fonda, E.S., Diehl, J.R., Barb, C.R., Kiser, T.E., Kraeling, R.R. and Ranpacek, G.B. (1981). Serum luteinizing hormone, testosterone, prolactin and cortisol concentrations after PGF₂ alpha in the boar. *Prostaglandins.* 21: 6, 933-943.

Gomes, W.R. and Joyce, M.C. (1975). Seasonal changes in serum testosterone in adult rams. *J. Anim. Sci.* 41, 5, 1373-1375.

Grotjan, H. E., Heindel, J.J. and Steinberger, E. (1978). Prostaglandin inhibition of testosterone production induced by luteinizing hormone, dibutyl cyclic AMP or 3-isobutyl 1-methyl-xanthine in dispersed rat testicular interstitial cells. *Steroids.* 32, 307-322.

Hassan, A.B., Soliman, G.A., El-Banna, H.A. and Mina, I.M. (1994). Effect of some anti-rheumatic drugs on male fertility in rats. *As. Vet. Med. J.* 30, 59, 114-122.

Haynes, N.B., Kiser, T.E., Hafs, N.D. and Marks, J.D. (1977). Prostaglandin F_{2α} overcomes blockade of episodic LH secretion with testosterone, melengestrol acetate or aspirin. *Biol. Reprod.* 17: 5, 723-728.

Haynes, N.B., Collier, R.J., Kiser, T.E. and Hafs, N.D. (1978). Effect of prostaglandin E₂ and F_{2α} on serum luteinizing hormone, testosterone and prolactin in bulls. *J. Anim. Sci.* 47: 4, 923-926.

Kelly, R. W. (1981). Prostaglandin synthesis in the male and female reproductive tract. *J. Reprod. Fert.* 62, 293-304.

Kien, N.D., Hamlin, R.L. and Gomes, W.R. (1976). Testosterone secretion rates from rabbit testes after in vivo

treatment with LH, prolactin or prostaglandin F₂ alpha. Fed. Proceed. 35, 3, 779.

Kimball, F.A., Frielink, R.D. and Porteus, S.E. (1978). Effects of 15(S)-15-methyl prostaglandin F_{2α} methyl ester containing silastic implants. Fertil. Steril. 29, 1, 103-108.

Kimball, F.A., Kirton, K.T., Forbes, A.D., Pratsch, M.B., Kelly, R.W. and Nieschlag, E. (1979). Serum FSH, LH and testosterone in the male rhesus following prostaglandin injection. Prostaglandins. 18, 1, 117-126.

Kiser, T.E., Hafs, H.D. and Oxender, W.D. (1976). Increased blood LH and testosterone after administration of prostaglandin F_{2α} in bulls. Prostaglandins. 11, 3, 545-553.

Klein, L. A. and Stoff, J. S. (1987). Prostaglandin synthesis is independent of androgen levels in rat male genitalia. J. Lab. Clin. Med. 109, 4, 402-408.

Knuth, U.A., Kühne, J. Crosby, J. et al. (1989). Indomethacin and oxaprozol lower seminal prostaglandin levels but do not influence sperm motion characteristics. J. Androl. 10, 2, 108-119.

Nawrocki, C.M.L., Saksena, S.K. and Chang, M.C. (1973). The effect of prostaglandin E₁ and F_{2α} on the fertilizing ability of hamster spermatozoa. J. Reprod.

Fert.. 35, 557-559.

Romanelli, F., Valenca, M., Conte, D., Isidori, A. and Negro-Vilar, A. (1995). Arachidonic acid and its metabolites effects on testosterone production by rat Leydig cells. J. Endocrinol. Invest. 18, 3, 186-193.

Purvis, K., Brekke, I. And Christiansen, E. (1996). Determinants of satisfactory rigidity after intracavernosal injection with prostaglandin E₁ in men with erectile failure. Int. J. Impot. Res. 8, 1, 9-16.

Saksena, S.K., Lau, I.F., Bartke, A. and Chang, M.C. (1975). Effect of indomethacin on blood plasma levels of LH and testosterone in male rats. J. Reprod. Fert. 42, 311-317.

Saksena, S.K., Lau, I.F., and Chang, M.C. (1978). Effect of prostaglandin F_{2α} on some reproductive parameters of fertile male rats. Prost. Med. 1, 107-116.

Sawada, T, Asada, M. and Mori, J. (1994). Effects of single and repeated administration of prostaglandin F_{2α} on secretion of testosterone by male rats. Prostaglandins. 47, 345-352.

Singh, S.K. and Dominic, C.J. (1986). Prostaglandin F₂ alpha-induced changes in the sex organs of the male la-