

OFLOKSASİN VE PEFLOKSASİNİN RAT SPERMATOGENEZİ ÜZERİNE ETKİLERİ**THE EFFECTS OF OFLAXOCIN AND PEFLAXOCIN ON RAT SPERMATOGENESIS**

TARHAN, F.*, YILDIZ, K.***, PEREMECİ, F.***, ERGEN, M.*, KUYUMCUOĞLU, U.*

ÖZET

Ofloksasin ve pefloksasinin spermatogenez üzerine etkilerini araştırmak üzere 7 grup erişkin erkek Wistar rat üzerinde çalışma yaptık. Çalışmada 120 rat kullanıldı. Çalışma grupları kontroller (distile su), Ofloksasin 7 mg/kg/gün, Ofloksasin 21 mg/kg/gün, Ofloksasin 63 mg/kg/gün, Pefloksasin 13 mg/kg/gün, Pefloksasin 36 mg/kg/gün ve Pefloksasin 108 mg/kg/gün şeklindeydi. Her çalışma grubundaki hayvanların yarısına ilaçlar gavaj ile tek doz halinde 5 gün, diğer yarısına ise 28 gün verildi. İlaçların kesilmesinden 3 gün sonra tüm hayvanlara bilateral orşiektomi yapılarak testis ağırlıkları, vasa sperm canlılığı ve morfolojisi, Johnsen skorları, tubulus çapları ve histopatolojik değerlendirmeleri yapıldı. Ofloksasin ve pefloksasin gruplarındaki tüm parametreler kontrol grubu ile aynıydı. Sonuç olarak her iki ilacın spermatogenezis üzerinde zararlı bir etkisi saptanmadı.

ABSTRACT

To investigate the effects of Ofloxacin and Pefloxacin on spermatogenesis, we studied 7 groups of adult male Wistar rats. 120 adult male Wistar rats were used. Study groups consisted of controls (distilled water), Ofloxacin 7 mg/kg/day, Ofloxacin 21 mg/kg/day, Ofloxacin 63 mg/kg/day, Pefloxacin 13 mg/kg/day, Pefloxacin 36 mg/kg/day and Pefloxacin 108 mg/kg/day. Drugs were administered with gavage in a single dose during 5 days to half of the animals at the each study group and then stopped. Other half of the animals at the each study group was given drugs 28 days and then stopped. Bilateral orchiectomy was performed 3 days after cessation of drugs, and testicular weights, vasa sperm viability and morphology, Johnsen scores, tubular diameters and histopathologic diagnosis were determined. In ofloxacin and pefloxacin groups, all parameters were similar to controls. In conclusion, both drugs have no deleterious effect on spermatogenesis.

ANAHTAR KELİMELE: Testis, spermatogenez, antibiyotik, kinolon.

KEY WORDS: Testis, spermatogenesis, antibiotic, quinolones.

Dergiye geliş tarihi: 19.11.1998

Yayına kabul tarihi: 26.2.1999

*Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

**Haydarpaşa Numune Hastanesi Patoloji, İstanbul

GİRİŞ

Birçok antibiyotiğin spermatogenez üzerine yan etkisi olduğu gösterilmiştir. Nitrofurantoinler, makrolidler, aminoglikozidler, tetrasiklinler ve sülfonamidler gibi majör antibiyotik gruplarında bunlar içindedir.^{1, 2} Bu ajanlarla tedavi edilen infertil hastalar olumsuz olarak etkilenmiş olabilir. Daha önemlisi infertilite nedeniyle araştırılan hastalar eğer semen analizlerinde pyospermi saptanırsa sıklıkla bu antibiyotiklerle tedavi edilmektedir. Bu nedenle hangi antibiyotiğin spermatogenezis üzerine etkisi olduğunu bilmek büyük bir avantajdır.

DNA-giraz inhibisyonu yapan ajanlar üriner ve genital sistem enfeksiyonlarının tedavisinde giderek artan bir sıklıkla kullanılmaktadırlar. Son çalışmalar kinolonların genotoksik aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur.³ Hayvan toksikoloji çalışmalarında bazı kinolonların erkeklerde üreme fonksiyonu üzerine yan etkileri olduğunu göstermiştir.⁴

Bu çalışmada biz 7 grup erişkin erkek Wistar ratı üzerinde ofloksasin ve pefloksasinin spermatogenez üzerine etkisinin olup olmadığını araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada ağırlıkları 305-340 gr olan 120 erişkin erkek Wistar ratı kullanıldı. Denekler paslanmaz çelik kafesler içinde, oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlıkta, standart yem ve suyla beslendi. Başlangıçta tüm ratların ağırlığı ölçüldü ve etiketlendi. 8 hayvan çalışma sırasında öldüğü için çalışmadan çıkarıldı.

Her çalışma grubu 16 rat içermekteydi. Çalışma grupları kontroller (distile su), Ofloksasin 7 mg/kg/gün, Ofloksasin 21 mg/kg/gün, Ofloksasin 63 mg/kg/gün, Pefloksasin 13 mg/kg/gün, Pefloksasin 36 mg/kg/gün ve Pefloksasin 108 mg/kg/gün şeklindeydi.

İlaçlar taze olarak distile su ile süspansiyon haline getirilerek günlük dozajı 1 cc. süspansiyon içerisinde olacak şekilde konsantre edilerek her gün uygulandı. İlaçlar gavaj ile günde tek doz

olarak her çalışma grubundaki 8 deneğe 5 gün süreyle ve diğer 8 deneğe ise 28 gün süre ile verildi. İlaçların kesilmesinden 3 gün sonra intraperitoneal 10 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar/ Parke-Davis) anestezisi altında tüm hayvanlara bilateral orşiektomi yapıldı. Ryan ve ark.⁵ metodu kullanılarak vasal spermier alındı ve Mc Clain ve ark.⁶ yöntemiyle sperm canlılığı ve morfolojisi değerlendirildi. Yaymalar fikse edildi ve Papanicolaou metodu ile boyandı. Her testisin ağırlığı ölçüldü ve etiketlendikten sonra Bouin solüsyonunda fikse edildi. testislerin 5 mikronluk ince kesitleri Hemotoksilen-Eosin ile boyandı ve aynı patolojik tarafından değerlendirildi.

Histopatolojik değerlendirme yapıldı ve Johnsen skorları saptandı. Tubulus çapları oküler mikrometre ile 400 büyütmede saptandı. 20 tubül çapı ölçüldü ve her grup için ortalama çap hesaplandı.

Sonuçlar "ortalama $\pm$ standart sapma" olarak verildi ve Kruskal Wallis testi ile gruplar arası farklılıklar test edildi (Prizm 2.01, GrapPad Software Inc).

BULGULAR

Çalışma ve kontrol gruplarına ait testis ağırlıkları, Johnsen skorları, tubüler çap, sperm canlılığı ve anormal sperm morfolojisi sonuçları tablo 1'de verilmiştir.

Ofloksasin ve pefloksasin grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında testis ağırlıklarında farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ofloksasin ve pefloksasin gruplarında kontrol grubu gibi histopatolojik olarak normal spermatogenezis görüldü. Seminifer tubulus çapları ortalamaları her iki ilaç grubunda da kontrol grubundan farklılık göstermiyordu ($p>0.05$). Tüm çalışma gruplarının Johnsen skorları normal sınırlardaydı (>9) ve kontrol grubundan farklılık göstermiyordu ($p>0.05$). Tüm çalışma gruplarında vazdan alınan spermierin canlılık oranı kontrol gruplarında olduğu gibi normal sınırlardaydı ($p>0.05$). Vazdan alınan spermierin morfolojisi tüm çalışma gruplarında normal sınırlardaydı ve kontrol hayvanlarından farklı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 1: Testis ağırlıkları, Johnsen skoru, tubüler çap, sperm canlılığı ve anormal sperm morfolojisi sonuçları.

	No	Testis Ağırlıkları (g)	Johnsen Skoru	Tubüler Çaplar (µ)	Sperm Canlılığı (%)	Anormal Sperm Morfolojisi (%)
Kontrol (5 Gün)	8	1.31±0.03	9.8±0.3	120±6.7	99.8±0.1	4.8±0.6
Ofloksasin 7 mg. (5 Gün)	8	1.29±0.03	9.6±0.3	119±7.9	100±0	5.5±0.6
Ofloksasin 21 mg. (5 Gün)	8	1.30±0.03	9.7±0.3	120±6.8	99.9±0.1	5.6±0.9
Ofloksasin 63 mg. (5 Gün)	8	1.35±0.03	9.6±0.3	117±8.6	99.9±0.1	5.2±1.1
Pefloksasin 13 mg. (5 Gün)	8	1.33±0.02	9.9±0.2	120±8.1	100±0	3.5±0.7
Pefloksasin 36 mg. (5 Gün)	8	1.36±0.03	9.8±0.3	118±8.5	100±0	4.4±0.6
Pefloksasin 108 mg. (5 Gün)	8	1.29±0.02	9.7±0.3	120±7.8	99.9±0.1	4.1±0.7
Kontrol (28 Gün)	8	1.32±0.03	9.6±0.2	119±6.7	99.9±0.1	5.3±0.7
Ofloksasin 7 mg. (28 Gün)	8	1.33±0.03	9.8±0.3	120±7.9	100±0	5.7±0.5
Ofloksasin 21 mg. (28Gün)	8	1.36±0.03	9.9±0.3	118±6.8	99.9±0.1	5.4±0.6
Ofloksasin 63 mg. (28 Gün)	8	1.32±0.02	9.7±0.3	119±8.6	99.8±0.1	5.1±0.8
Pefloksasin 13 mg. (28 Gün)	8	1.36±0.03	9.6±0.3	120±8.1	100±0	3.8±0.9
Pefloksasin 36 mg. (28 Gün)	8	1.35±0.03	9.8±0.3	117±8.5	99.9±0.1	4.7±0.9
Pefloksasin 108 mg. (28 Gün)	8	1.34±0.03	9.8±0.3	119±7.8	100±0	5.5±0.5

TARTIŞMA

Antibiyotiklerin en azından kullanım sırasında erkek fertilitésine olumsuz etkisi olabilir. Enfeksiyonun tedavisinde enfeksiyon ajanına karşı etkili ve fertilité üzerine en az zararlı etkisi olan antibiyotik kullanılmalıdır.²

Kinolonlar ürolojik hastalarda artan bir şekilde kullanılmaktadır. Kinolonlar ile ilgili yapılan çalışmalar bunların metabolik transformasyonlarını takiben genotoksik aktivite gösterdiklerini belirtmektedirler. Oral alınımından sonra metabolitlerin ekstrahepatik dokularda genotoksik maddelere dönüşmektedirler.^{2, 3, 4}

Çalışmamızda tüm tedavi gruplarının sonuçları, hem düşük ve yüksek dozlarda hemde kısa ve uzun süreli kullanımda ofloksasin ve pefloksasinin ratlarda testis ağırlıkları, Johnsen skorları, tubüler çap, sperm canlılığı ve sperm morfolojisi üzerine olumsuz etkisinin olmadığını göstermiştir. Bu sonuçlar her iki ilacın da infertil hastalarda spermatogenez üzerine olumsuz etkisi olmaksızın güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

Literatürde kinolonların hayvan spermatogenezisi üzerine olumsuz bir etkisi olup olmadığına dair çelişkili sonuçlar vardır. Değişik hay-

vanlarda yapılmış fertilité çalışmalarında kinolon grubu antibiyotiklerin erkek üreme fonksiyonu üzerine çeşitli etkileri değişken bulunmuştur.⁴ Literatürdeki çelişkili sonuçların nedeninin, ilaçların dozu ve uygulama süresi ile farklı hayvanlarda yapılmasından dolayı olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada, DNA-flow cytometry ile yapılan ölçümlerde ofloksasinin spermatogenezisi bariz olarak azaltmasına rağmen siprofloksasin, norfloksasin ve lomefloksasin spermatogenezisi etkilemediği saptanmıştır.¹ Bununla birlikte diğer çalışmalarda çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak ofloksasinin değişik hayvan türlerinde üreme fonksiyonunu olumsuz yönde etkilemediği gösterilmiştir.⁴ Maura ve Pino norfloksasinin farelerde sperm gelişiminde stimüle edici ve mutajenik etkisi olduğunu belirtmişlerdir.³ Literatürde insanlarda spermatogenezis üzerine kinolonların olumsuz etkisini gösteren yeterli kanıt yoktur. Sadece Schram, küçük bir hasta grubunda ofloksasinin sperm motilitesine etkisinin olmadığını bildirmiştir.⁷

Antiinfertilite etki mekanizması kinolonların spermatogenezis üzerine olumsuz etkisi olduğunu belirten araştırmacılar tarafından yeterli bir biçimde açıklanmamıştır. Antiandrojenik bir mekanizma ileri sürülmüştür.⁴ Ayrıca germ hücre-

lerde spermatojenik arrest yaparak spermatogenez e etki eden antibiyotikler kan-testis bariyerini geçebildiği bildirilmiştir.² Maura ve Pino stimüle edici etkinin hormonal yolla olduğunu, mutagenik etkinin ise doza bağlı olmadığını ve etkinin spermatogoninin sadece bazı tipleri üzerine olabileceğini ileri sürmüştür.³

Sonuç olarak, her iki ilacın değişik dozlarının değişik süre ile kullanım ile ratlarda testis ağırlıkları, Johnsen skorları, tubüler çaplar, sperm canlılığı ve sperm morfolojisi üzerine zararlı etkisi bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Crotty, K.K., May, R., Kulvicki, A., Kumar, D., Near, Jr D.E.: The effect of antimicrobial therapy on testicular aspirate flow cytometry. J. Urol., 153, 835, 1995.
- 2- Schlegel, P.N., Chang, T.S.K., Marshall, F.F.: Potential hazards to male fertility. Fertil. Steril., 55, 235, 1991.
- 3- Maura, A., Pino, A.: Induction of sperm abnormalities in mice by norfloxacin. Mutat. Res. 264, 197, 1991.
- 4- Mayer, P.C., Overview of toxicological studies. Drugs, 34 (Suppl 1), 150, 1987.
- 5- Ryan, P.C., Whelan, C.A., Fitzpatrick, J.M.: The vas deferens count: A new accurate method for experimental measurement of testicular exocrine function. Eur. Urol., 14, 156, 1988.
- 6- McClain, R.M., Downing, J.D., Edgcomb, J.E.: Effect of Metronidazole on fertility and testicular function in male rats. Fundam. Appl. Toxicol., 12, 386, 1989.
- 7- Schramm, P.: Ofloxacin: Concentration in human ejaculate and influence on sperm motility. Infection, 14 (Suppl 4), 274, 1986.