

Intravenöz Verilen Ranitidinin Serum Prolaktin Düzeyine Etkisi

Dr. Erdal ESKİOĞLU , Dr. Dilek OĞUZ, Dr. Ömer DÖNDERİCİ,
Dr. Ahmet TEMİZHAN, Dr. Berrin DEMİRBAŞ

Özet: Üst gastrointestinal sistem kanamasıyla gelen ve 6 saat arayla 50 mg intravenöz bolus tarzında ranitidin verilen 10'u kadın, 30'u erkek 40 hastada ilaç verilmeden önce ve ranitidin 300 mg'a ulaşınca serum prolaktin düzeyini araştırdık. Özellikle erkeklerde prolaktin düzeyinin anlamlı olarak yükseldiğini gördük ($p<0.01$). Kadınlarda yükselme istatistiksel olarak anlamsızdı ($0.1 > p > 0.05$). Tüm grubun birlikte değerlendirilmesinde de anlamlı yükselme saptandı ($p<0.01$). Bu nedenle intravenöz ranitidin başlanan üst gastrointestinal kanamalı hastalarda en kısa sürede oral tedaviye geçilmesi önerilir.

Anahtar kelimeler: Histamin 2 reseptör antagonistleri, ranitidin, prolaktin.

H₂ resptör antagonistleri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de peptik ülserin tedavisinde en çok kullanılan ilaçlardır. Simetidin, ranitidin, famotidin ve nizatidin türevleri midenin paryetal hücrelerindeki histamin reseptörlerini bloke ederek asit salgısını azaltmakta ve peptik ülserin tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Ancak antiandrojenik, immünolojik yan etkileri ile karaciğerde metabolize olan çeşitli ilaçlarla etkileşimleri H₂ reseptör antagonistlerinin kullanımını az da olsa sınırlamıştır. Piyasaya ilk sürülen simetidin jinekomasti, libido azalma-

Summary: THE EFFECT OF RANITIDINE TO SERUM PROLACTIN LEVEL WHICH WAS INJECTED BY INTRAVENOUS

We investigated serum prolactin levels in patients were administered 300 mgr ranitidine by intravenous bolus injection in patient with upper gastrointestinal bleeding. We injected 50 mgr ranitidine per 6 hours. We estimated serum prolactin levels before and after 300 mgr ranitidine injection. We studied forty patients who were 30 males and 10 females. In male patients serum prolactin levels were not changes statistically significant ($0.1 > p > 0.05$). In all patient and in female patients, serum prolactin levels were elevated significantly ($p<0.01$). Therefore we recommended that IV bolus ranitidine injection must continue short time in patient with upper gastrointestinal tracts bleeding.

Key words: Histamine 2 receptor antagonists, ranitidine, prolactin.

sı, impotans ve kadınlarda göğüs ağrısına yol açması gruba kuşku ile yaklaşılmamasına neden olmuş ve ilk jinekomasti olgusunun bildirildiği 1977'den başlayarak (1) yoğun yan etki araştırmalarına girişilmiştir.

Bu konuda yapılan çalışmaların çoğu simetidinle ilgilidir. Simetidin doza bağımlı olarak hem oral, hem de intravenöz yolla prolaktin (PRL) düzeyini yükselttiği; LH ve tiroid stimüle edici hormonu (TSH) etkilemediği gösterilmiştir (2-5). Antiandrojenik özelliği nedeniyle kullanıldığı hirsutizmli hastalarda simetidinle iyi sonuç alınmıştır. Bohnet HG ve ark. simetidin

Tablo I: Olguların yaş ve cins dağılımı.

	n	Yaş Ort.	Yaş Dağ.
KADIN	30	42.9 ± 12.9	22-80
ERKEK	10	50.0 ± 14.5	29-67
GENEL	40	44.7 ± 13.7	22-80

Tablo II: Olguların Ranitidin tedavisi öncesi ve 300 mg'a ulaşıldığında PRL düzeyleri ve değişimin anlamlılığı.

	Önceki PRL (ng/ml)	Sonraki PRL (ng/ml)	Anlam
KADIN	9.5 ± 4.3	16.8 ± 11.3	p>0.05
ERKEK	8.5 ± 4.2	13.7 ± 5.4	p<0.01
GENEL	8.8 ± 4.2	14.5 ± 7.5	p<0.01

serum PRL, LH, androjen ve östrojen düzeylerine etkisi için yaptıkları çalışmada uzun süre oral yolla simetidin kullanımının hem erkek hem de kadınlarda PRL düzeyini, erkeklerde serum östrojenini yükselttiğini saptadılar (2). Konuyla ilgili ranitidin ve famotidinle ilgili çalışmalar ise antiandrojenik etkinin simetidindekine kadar olmamakla birlikte bu ilaçlar için de var olabileceğini ortaya koymaktadır.

Üst gastrointestinal sistem kanamalarında ülkemizde rutin olarak ve parenteral kullanılan ranitidin PRL düzeyini ne ölçüde etkilediğini saptamak amacıyla çalışmayı planladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Ankara Numune Hastanesi Acil Dahiliye Servisine Mart 1991 ile Aralık 1992 tarihleri arasında üst gastrointestinal kanama nedeniyle yatırılan hastalardan rastgele seçilen 40 olgu çalışmamıza alındı. Bunların 30'u (%75) kadın, 10'u (%25) erkekti. Olguların yaş ve cins dağılımı tablo 1'de gösterildi.

Hastalarda klinik olarak PRL düzeylerine etki edebilecek bir başka hastalıklarının ve ilaç alımının olup olmadığı araştırıldı; bu tür olgular çalışmadan çıkarıldı. Ayrıca PRL düzeyi ilk ölçümde yüksek bulunan hastalarda diğer hormon düzeyleri de kontrol edilerek patolojik olanlar da çalışmaya dahil edilmedi. Özellikle kadınlarda menapoz ve menstrüel siklus, gebelik, emzirme göz önünde bulunduruldu.

Çalışmaya alınan olgularda ranitidin tedavisine başlanmadan önce PRL düzeyinin belirlenmesi için kan örneği alındı. Hastalara 6 saat ara ile 50 mg iv bolus tarzında ranitidin başlandı. Toplam miktar 300 mg'a (6 doz) ulaşıncaya 2 saat kadar sonra yeniden PRL düzeyinin saptanması için kan alındı. Alınan kanların serumları ayrılarak -20C°'de saklandı.

PRL düzeyi I¹²⁵I ile işaretlenmiş mono ve poliklonal anti-prolaktin antikoları (IRMA) kullanılarak immünoradyometrik yöntemle ölçüldü. Tedavi öncesi ve sonrası değerler kaydedildi.

Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart sapma olarak verildi. Anlamlılık için t testi kullanıldı.

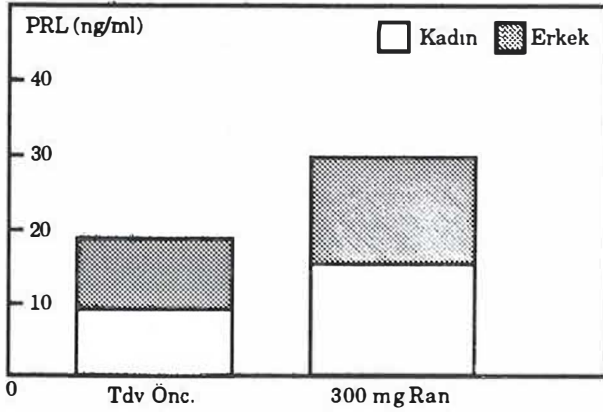
SONUÇLAR

Tedaviye başlanmadan önceki PRL değerlerinden yalnız bir kadın olgununki normal değerden hemen üstündeydi. Ancak diğer hormon incelemeleri normal olduğundan çalışmaya dahil edildi. 300 mg ranitidin verildikten sonra 35 olguda tedavi öncesi değerlere göre yükselme saptanırken bir olguda düzey değişmedi; 4 olguda ise ilk değerlere göre düşme belirlendi. PRL düzeyi yükselen 35 olgudan 10 erkek (%33.3), 3 kadın (%30.0) olgumuzda ikinci PRL ölçümleri normal değerlerin üstünde bulundu.

Tedavi öncesi ile 300 mg ranitidin tedavisinden sonraki değerlerin karşılaştırılmasında PRL düzeyinin erkeklerde ve genel hasta grubunda istatistiksel anlamlı (p<0.01) olarak yükseldiği; kadınlarda da belirgin bir yükselme olmakla birlikte artışın istatistiksel anlamlı olmadığı (0.1> p> 0.05) saptandı (Tablo II, Şekil 1).

TARTIŞMA

Histamin beyindeki nörotransmitterlerden biridir. En çok median imminens, daha az olarak da suprakiazmatik, premamiller ve arkuat nukleuslarda bulunmaktadır. Beyindeki böyle selektif dağılımı, histaminin hipotalamus ve hipofiz hormonlarının salınımında rol oynadığını düşündürmektedir. Histaminin PRL, lüteinizan hormon (LH), antidiüretik hormon (ADH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını azalttığı ileri sürülmüştür (6).



Sekil 1: Ranitidin tedavisi öncesi ve 300 mg'a ulaşıldığında PRL düzeyi.

Simetidinle yapılan hayvan deneylerinde anti-androjenik etkisinin androjen reseptörlerine affinite ile ilgili olduğu kanısına varılmıştır (7). Jinekomastride de simetidin'in dihidrotestesteronun androjen reseptörlerine yapışmasını önlemesiyle ortaya çıkmaktadır (8-10). Oysa ranitidinle yapılan çalışmalar ranitidin'in testesteron, östrojen, progesteron, glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörlere affinitesinin olmadığını düşündürmektedir (11). Yine simetidin bazal testesteron düzeyini yükselttiği halde ranitidin yükseltmemektedir ki bu, ranitidin'in antiaandrojenik özelliğinin olmadığını düşündürür (6).

KAYNAKLAR

1. Delle Fave GF, Tamburrano G, De Magistris C et al: Gynecomastia with cimetidine (letter). *Lancet* 1977; i: 1319.
2. Bohnet HG, Greiwe M, Hanker JP, Argona C, Schneider HPG: Effects of cimetidine on prolactin, LH and sex steroid secretion in male and female volunteers. *Acta Endocrinol* 1978; 88: 428-34.
3. Nelis GF, Van de Meene JGC: Comparative effect of cimetidine and ranitidine on prolactin secretion. *Postgrad Med J* 1980; 56: 478-80.
4. Delitala G, Devilla L, Pende A, Lotti G: Simulation of prolactin induced by ranitidine, an antagonist of histamine 2 receptor in man. *J Endocrinol Invest* 1980; 3 (suppl 1): 12.
5. Knigge U, Wollasen F, De Jgaard A, Thuesen B, Christiansen PM: Comparison between dose responses of prolactin, thyroid stimulating hormone and growth hormone to two different histamine 2 receptor antagonists in man. *Clin Endocrinol* 1981; 15: 585-92.
6. Peden NR, Boyd EJS, Browning MCK, Saunders JHB, Wromsley KG: Effects of two histamines 2 receptor blocking drugs on basal levels of gonadotropins, prolac-

tin, testosterone, oestradiol during treatment of duodenal ulcer in male patients. *Acta Endocrinol* 1981; 96: 564-8.

Üstünde durulması gereken konulardan biri kullanılan H₂ reseptör antagonistinin dozu; diğeri de ilacın tatbik yoludur. Tedavi dozunda i.v. bolus tarzında verilen 200 mgr simetidinle PRL düzeyleri yükseldiği halde 50 mg ranitidin PRL düzeyini etkilememektedir. Edwards CRW ve ark. 100-200 mg ranitidin'in iv bolus tarzında kullanımıyla serum PRL düzeyinin yükseldiğini belirlediler (12). Knigge ve ark. ise PRL düzeyinde yükselmenin 300 mg ranitidinle ortaya çıkacağını; aynı düzeyde bir yükselmeye simetidin'in 200 mg'nın bile yeteceğini gösterdiler (5). Buna karşılık ranitidin ve famotidin'in oral kullanımıyla hem erkek, hem de kadınlarda PRL düzeyini yükseltmediği saptanmıştır (6,12). İV yolla oral yoldan kullanım arasındaki bu fark, muhtemelen iv verilen ranitidin'in karaciğerde metabolize olmadan beyne ulaşıp buradaki histamin reseptörlerini bloke etmesi sonucudur.

İV bolus tarzında verilen ranitidin 300 mg'a ulaşınca elde ettiğimiz PRL düzeylerindeki anlamlı artış literatür sonuçlarıyla uyumludur. Bu bilgiler ışığında intravenöz yolla ranitidin verilen üst gastrointestinal kanamalı hastalarda tedaviye gereksiz olarak intravenöz yolla devam etmenin hastalarda PRL düzeyinde yükselmeye neden olacağı akılda bulundurulmalı ve uygun olan en kısa sürede oral tedaviye geçilmelidir.

7. Funder JW, Mercer JE: Cimetidine: a histamine 2 receptor antagonist occupies androgen receptors. *J Clin Endocrinol Metabol* 1979; 48: 189-91.
8. Winters SJ, Banks JL, Loriaux DL: Cimetidine is an antiandrogen in the rat. *Gastroenterology* 1979; 76: 505-8.
9. Brittain RT, Daly MJ, Jack D et al: The outline of animal pharmacology of ranitidine. *Medicine Publishing Symposium series*, No: 5 Oxford: Medicine Publishing Foundation, 1982: 1-10.
10. Carlson HE: Gynecomastia. *N Engl J Med* 1981; 303: 795-9.
11. Pearce P, Funder JW: Histamine 2 receptor antagonists: Radioreceptor assay for antiandrogenic side effects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1980; 7: 422-6.
12. Edwards CRW, Riley AJ: Endocrine effects of ranitidine: Comparison with cimetidine. In: Misiewicz J, Wromsley KG, eds. *Clinical use of ranitidine: Second international symposium on ranitidine*. Oxford: Medicine Publishing Foundation, 1982: 65-9.