

Histamin H₂ - Reseptör Antagonistlerinin Antiandrojenik Etkilerinin Karşılaştırılması

Mahmut KOÇ
ErhanHAMALOĞLU
Ömer ŞAKRAK
Yücel GÜNGEN
N.Aydın KAMA

HISTAMINE H₂ RECEPTOR ANTAGONISTS AND
COMPARED OF THEIR ANTIANDROGENIC EFFECTS

Ankara Numune Hastanesi Cerrahi Kliniği ve
Hacettepe Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı

Geliş Tarihi: 3 Kasım 1989
Kabul Tarihi: 24 Mayıs 1990

Ö Z E T

Bu çalışmada üç Histamin H₂ reseptör antagonistinin kısa süreli (30 gün) oral verilmesinin kan FSH, LH, Prolaktin, Testosteron seviyelerine etkileri karşılaştırılmıştır. Ayrıca prostat ve testis ağırlıklarına ve testiküler histolojiye etkileri de incelenmiştir. Simetidin (0.5 gr/kg) alan grupta FSH, LH düzeyleri düşerken, prolaktin düzeyinde yükselme saptanmıştır. Ayrıca prostat ağırlığı da önemli ölçüde azalmıştır (p<0.01). Testosteron düzeyleri ve testis ağırlıklarında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Ranitidin (20 mg/kg) ve Famotidin (1 mg/kg) alan gruplarda FSH, LH, testosteron ve prolaktin düzeyleri ile prostat ve testis ağırlıklarında değişiklik gözlenmemiştir. Testiküler histoloji yönünden de gruplar arası fark saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeden H₂ reseptör antagonistleri, antiandrojenik etki. FSH. LH. Prolaktin. Testosteron

T Kİ Araş Dergisi. C.8. S.6.1990.519-523

GİRİŞ

Histamin H₂ -reseptör antagonistleri peptik ülser, peptik ösofajit, üst gastrointestinal sistem kanaması ve Zollinger-Ellison Sendromunda yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Histaminin beyinde yüksek konsantrasyonda bulunduğu ve hipofizyal bazı hormonların sekresyonunun regülasyonunda da rol aldığı bilinmektedir (2,3). Bu denli yaygın bir şekilde kullanılan histamin H₂ reseptör antagonistlerinin özellikle simküdinin in vitro ve in vivo deneylerde antiandrojenik özellikleri nedeni ile bazı endokrin yan etkilere neden

SUMMARY

In this study, the endocrine effects of 3 histamine H₂-receptor antagonists were compared with each other after a short period of oral administration. In the group receiving cimetidine (0.5 gr/kg), levels of FSH and LH fell while the level of prolactin raised. Besides there was a decrease in the weight of prostate in a significant degree. No alteration was observed in the level of testosterone and in the weight of testis. In the group receiving ranitidine (20 mg/kg) and famotidine (1 mg/kg) no variation was determined in the levels of FSH, LH, testosterone and prolactin and in the weight of prostate and testis.

KeyWords: Histamine H₂-receptor antagonists, antiandrojenik effect. FSH. LH. Prolactin. Testosterone.

T J Research Med Sci V.8, N.6.1990.519-523

olduğu saptanmıştır (4,5). Antiandrojenik etkilerini dihidro-testosteronu androjenik reseptörlerden ayırarak oluşturduğu, sıçanlarda prostat ve seminal veziküllerin ağırlıklarında azalma, sperm sayısında azalma, jinekomasti, libido kaybı ve kan prolaktin düzeyinde yükselme şeklinde yan etkilerinin ortaya çıktığı birçok çalışmada gösterilmiştir (6,11). FSH LH ve TSH düzeylerine etkisi hakkında tartışılmalı sonuçlar mevcuttur (12,15).

Ranitidin daha potent bir H₂ reseptör antagonistidir ve dihidrotestosteron'un reseptörlere bağlanma yerleri konusunda yarışmaya girmemek-

icclir (16), Ranitidininin FSH, LH ve TSH sekresyonuna etkisi bulunmazken, prolaktin düzeylerine ancak yüksek dozlarda geçici yükseltici etkide bulunmaktadır (17).

Famotidin yapı olarak simetidin ve ranitidin-den tamamen farklıdır. Gastrik asit sekresyonu konusunda ranitidinden ? kat daha polenidir (18,19). Famotidini oral veya i.e., akut veya kronik alan kişilerde prolaktin, gonadotropinler ve TSH sekresyon düzeyinin etkilenmediği gösterilmiştir.

Simetidin anliandrojenik etkilerinin yaygın olarak araştırılmasına karşın ranitidin ve famotidin anliandrojenik etkileri azla araştırılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı simetidin ranitidin ve famotidin verilen sıçanlarda karşılaştırmalı olarak oluşabilecek muhtemel emdokrin değişiklikleri saptamaktır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarlarında ortalama ağırlıkları 250 gram olan 40 adet erkek Swiss Albino sıçan kullanılarak yapılmıştır. Herbiri 10 sıçandan oluşan 4 grup oluşturulmuştur. Sıçanlar özel kafeslere konulduktan sonra 30 gün süre ile orogastrrik sonda ile,

1. gruba 0.5 gr/kg simetidin,
2. gruba 20 mg/kg ranitidin,
3. gruba 1 mg/kg famotidin,
4. gruba serum fizyolojik verilmiştir. 30 günlük

tedavi sonrası sıçanlardan FSH, LU, testosteron ve prolaktin kan düzeyleri çalışılmak üzere intrakardiyak kan alınmıştır. Daha sonra radarın prostat ve testisleri çıkarılmıştır. Hormon incelemeleri yapılan kadar serumlar -20°C de bekletilip, daha sonra spesifik radyoimmünassay killele çalışılmıştır.

Çıkarılan proslal ve testisler tartılarak ağırlıkları belirlenmiştir. Sağ testis histopatolojik inceleme için boin solüsyonunda tesbit edilmiştir.

Tablo i, Gruplarda Hormon Değerleri

Hormon	Kontrol (n = 10)	Simetidin (n=10)	Ranitidin (n=10)	Famotidin (n - 10)
TSİ 1	1.760±0.347	0.870±0.258	«.«±0.490	1.730 ±0.362
ITI	2.170±0.568	1.040±0.207	2.0«±0.560	2,090 ±0.458
Prolaktin	1.760±0.467	2.980±0.514	1.620±u,529	1.730 *0.395
Testosteron	53.700±6.717	54,40« ± 6,087	52,600 ±6,535	54.400 ±5.147

Teslisler hemoloksilen-eo/in boyası ile boyanarak gruplar hakkında bilgisi olmayan patoloğ tarafından ışık mikroskopisinde değerlendirilmiştir, Histopatolojik incelemeler Hacettepe Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dai'nda yapılmıştır.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi "tek yönlü varyans analizi" ile yapılmıştır,

SONUÇLAR

Dört grubun FSH, LH, testosteron ve prolaktin düzeyleri Tablo l'de gösterilmiştir. Buna göre FSH düzeyleri simetidin alan grubta düşme göstermiştir, Ranitidin ve famotidin gruplarında kontrol grubuna göre değişine saptanmamıştır, Simetidin FSH üzerine olan etkisinin diğer gruplarla yapılan karşılaştırılmasında farkın önemli olduğu gözlenmiştir (p< 0.00 i).

Simetidin alan grupla kontrol grubuna göre LH düzeyinde düşme gözlenmişken, ranitidin ve famotidin alana sıçanlarda LU düzeyinde düşme saptanmamıştır. Simetidin akın grubun diğer gruplarla LH değerleri açısından yapıları karşılaştırılmada fark önemli bulunmuştur (p<0,01),

Prolaktin düzeyi simetidin alan grupta kontrol grubuna göre artmışken (p<{).0]) testosteron düzeyleri açısından 4 grub arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir.

urupların prostat ve testisi ağırlıkları Tablo il'de gösterilmiştir. Prostat ağırlığı simetidin alan grupla kontrol grubuna göre önemli bir düşme göstermiş olup, ranitidin ve famotidin verilen gruplarda değişme saptanmamıştır. Simetidin prostat ağırlığına olan etkisi diğer gruplarla karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır (p<0.001). Oysa testis ağırlıkları açısından gruplar arası fark gözlenmemiştir.

Testislerin histolojik incelemesinde deney gruplarında kontrol grubuna göre önemli değişiklikler saptanmamıştır (Şekil 1,2,3,4).

TARTIŞMA

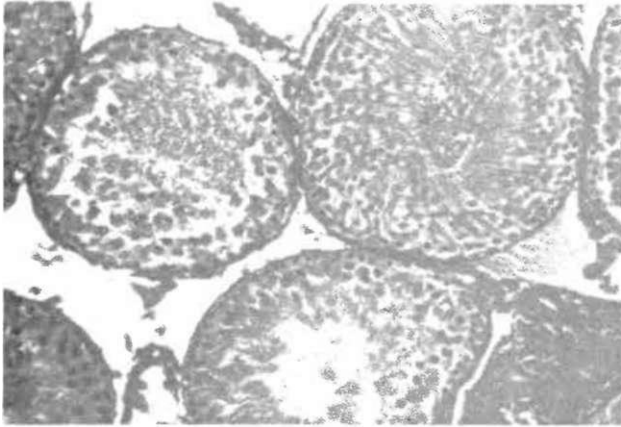
Histamin H₂ receptör antagonistleri asit peptik hastalıkların tedavisinde etkin ve faydalı ilaçlardır. Oysa bu ilaçların hiç de küçümsenmeyecek etkileriyle sıkça karşılaşılmaktadır, Histamin H₂-receptör antagonistlerinin androjen reseptörleri ile olan etkileşimi en önemli yan ef-

kilerden birisidir. Bu etkileşim libido kaybı, empotans ve jüncokasti gelişmesi ile sonlanır.

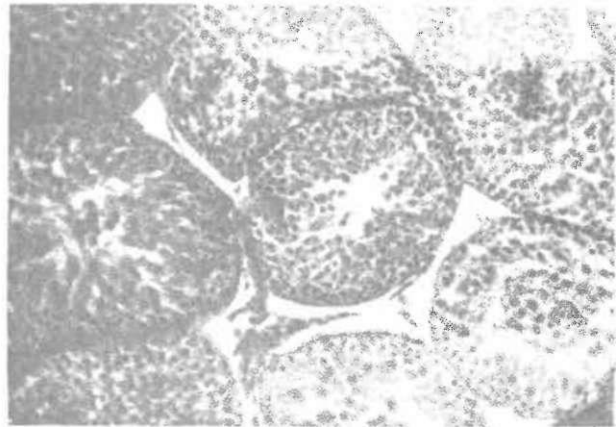
Histamin H₂-receptörlerinin hipofizyal hormon sekresyonlarının regülasyonunda rol aldığı düşünülmektedir. Miskimin H₂ reseptör antagonistlerinin kullanılması ile bazı endokrin değişiklikler, özellikle hipofizyal hormonların sekresyonunda değişiklikler meydana gelmektedir. İ.V. sime 1 idii enjeksiyonları sonrası serum prolaktin düzeyinde artış olduğu gözlenmiştir (7,14,21). Ancak uzun sun oral sinictidin verilen hastalarda

Tablo 2. Gruplarda Prostat ve Testis Ağırlıkları

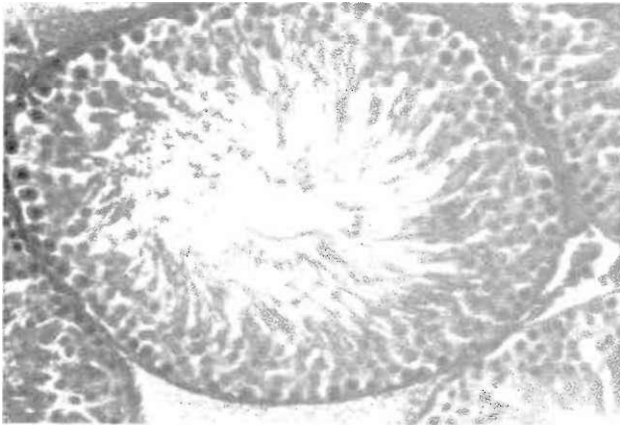
	Kontrol Grubu (n = 10)	Sinictidin Grubu (n = 10)	Ranitidin Grubu (n = 10)	Famotidin Grubu (n = 10)
Prostat ağırlığı (mg)	577 ± 290.901	277 ± 86.929	563 ± 240.880	583 ± 230.220
Testis ağırlığı (mg)	1194 ± 254.524	1192 ± 130.2K2	252 ± 154.884	U16 ± 283.439



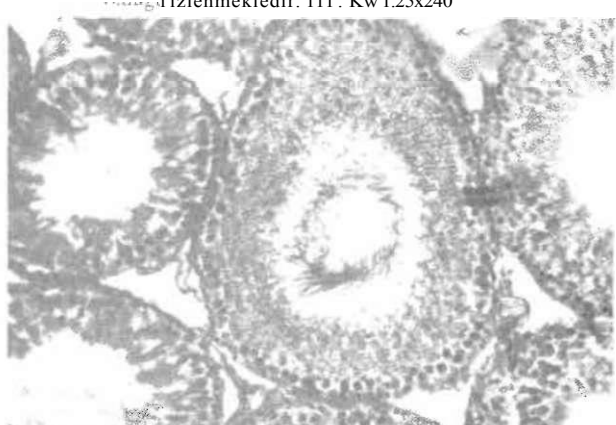
Şekil 1. Kontrol Grubu: Normal testis ve spermatogenik aktivite görülmektedir. (IH. 16x1.25x240)



Şekil 2. Kontrol Grubu: Yapısını koruyan testis tübülüslerinde spermatogenik aktivitenin normal olarak gözlemlenmektedir. (IH. 11x1.25x240)



Şekil 3. Ranitidin Grubu: Testis tübülüsleri ve germ hücreleri normal olup, spermatogenik aktivite bozulmamıştır. (HB. 16x1.25x375)



Şekil 4. Famotidin Grubu: Normal spermatogenik aktivite gözlemlenmektedir. (UR. 16x1.25x240)

sadece birkaç çalışmada serum prolaktin düzeyinde artış gösterilmiştir. Simetidin ile olan prolaktin düzeyindeki yükselmeler verilen doza, plazma ilaç konsantrasyonuna ve ilacın verilme hızına bağlıdır (22,25). Simetidin hipofizyal hormonlar üzerine olan etkisinden sorumlu mekanizma simetidin dihidrotestosteron ile androjenik reseptörler için yarışmaya girmesi ve hipotalamik-testiküler aks aktivitesinde olan değişikliktir (12).

Simetidin serum prolaktin düzeyini artırıcı etisi defalarca gösterilmiş olmasına karşın FSH ve LH üzerine olan etkisi hakkında tartışmalı sonuçlar vardır (14,26).

Simetidin serum testosteron düzeyini deprese etmez, ancak onların metabolizmasını azaltarak serum testosteron düzeyini artırabilir (27). Simetidin alan ratlarda prostat ağırlığı azaldığı halde testislerin ağırlıkları değişmemektedir. Bunun için geçerli mekanizma simetidin prostat ve testiste farklı androjenik reseptörlere bağlanmasıdır. Bu konudaki diğer fizyopatolojik mekanizma simetidin metal iyonlarını özellikle çinkoyu bağlayarak etkili olduğu şeklindedir. Simetidin alanlarda sadece prostat ağırlığı azalmaz, ayrıca prostat çinko düzeyleri de düşmektedir (7,28,32)

Bizim çalışmamızda simetidin alan grupta serum FSH ve LH düzeyleri düşerken, serum prolaktin düzeyi yükselmiştir ($p<0.01$). Serum testosteron düzeyinde ise bir değişiklik olmamıştır.

Simetidin farklı olarak ranitidin yapısında imidozal halkasının olmamasından dolayı invitro çalışmalarda ranilidinin androjen reseptörleri için dihidrotestosteron ile yarışmaya girmediği gösterilmiştir (16). Sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda oral ranitidin verilmesi sonrası serum prolaktin, LH, FSH ve testosteron düzeylerinde önemli değişiklikler saptanmamıştır (33). Oysa i.v. ranitidin kullananlarda bazal prolaktin düzeylerinde geçici fakat önemli bir yükselme gözlenmiştir. Yüksek doz ranitidin verilse bile FSH, LH ve testosteron düzeylerinde değişiklik olmamıştır (17,34,35).

Bu çalışmada ranitidin alan sıçanlarda FSH, LH, prolaktin ve testosteronun serum düzeylerinde kontrol grubuna göre bir değişiklik bulunmamıştır ($p<0.01$).

İkinci jenerasyon bir histamin H2-reseptör antagonisti olan famotidin de hem i.v. hemde oral 20-120 mg'lık dozlar arasında verildiği zaman FSH, LH, prolaktin ve testosteron düzeylerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (20,36).

Sonuç olarak mekanizma ne olursa olsun bu çalışmada simetidin alan sıçanlarda FSH ve LH'nin düzeylerinin düştüğü, prolaktin düzeyinin yükseldiği, prostat ağırlıklarının azaldığı, serum testosteron düzeyleri ile testis ağırlıklarının değişmediği gözlenmiştir. Ranitidin ve famotidin ile karşılaştırıldığında FSH ve LH düzeyindeki düşmeler, prolaktin düzeyindeki yükselme ve prostat ağırlığındaki azalma istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.01$).

1. Freston JW. Cimetidine I: Development, pharmacology and efficacy, Ann Intern.Med. 1982; 97: 573-580
2. Kwiatowski H: Histamine in nervous system. J Physiol 1943; 102: 32
3. Schwartz JC: Histamine as a transmitter in brain. Life Sci. 1975; 17: 503
4. Fundcr JW, Mercer JE Cimetidine: A histamine H₂-antagonist occupies androgen receptors. J Clin. Endocrinol. Metab 1979; 48: 189-191
5. Eryavuz Y, Özçenç A, Bor N: Simetidin Kobaylarda Erkek Üreme Fizyolojisine Etkisi, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi 1987; 5(6): 503-567
6. Anana S, Van Thiel Dil: Prenatal and neonatal exposure to Cimetidine results in gonadal and sexual dysfunction in adult males. Science 1982; 218: 493-494
7. Pinelli A, Trivulzio S: Antiprostatis effect associated with Zinc depletion in cimetidine-treated rats. Pharmacological Res. Comm 1988; 20(4), 329
8. Enzman GD, Ixonard JM, Paulsen CA, et al: Effect of Cimetidine on reproductive function in men. Clin. Res 1981; 29: 26
9. Carlson HE, Ippoliti AF: Cimetidine and LH-antihistamine stimulates prolactin secretion in man. J Clin. Endocrinol 1977; 45: 367-370
10. Delle Fave GF, Tamburrano G, De Magistris L, et al: Gynecomastia with Cimetidine (Ixtter). Lancet 1977; 1; 1319
11. Spence RW, Celcstin LR. Gynecomastia associated with Cimetidine. Gut 1979; 20: 154-157

12. Van Thiel DH, Galaver JS, Smith WI, et al: Hypotalamic-pituitarygonadal dysfunction in man using Cimetidine. *N Eng. J Med* 1979; 300: 1012-1015
13. Bohnet IIG, Greiwe M, Hanker JP, et al: Effect of simetidine on prolactin, LH and sex steroid secretion in male and female volunteers. *Acta Andocrinol* 1978; 88: 428-434
14. Carlson HE, Chang RJ Studies of histamine in human pituitary function. *Clinical. KEndocrinol* 1980; 12: 461
15. May PII, et al; Evidence for thyrotropin inhibitory effect of histamine in man. *J Clin Endocrinol Metals* 1979; 49: 438
16. Pearce P, Funder J Histamine H₂-receptor antagonists. Radioreceptor assay for antiandrogenic side effects. *Clin. Exp. Pharm. Physiol* 1980; 17: 442
17. Pasquali R, et al: Effect of prolonged administration of ranitidine on pituitary and thyroid hormones, and their response to specific hypothalamic-releasing factors. *Clin. Endocrinol* 1981; 15: 457
18. Damman HG, Walter Th. A. Muller P, et al: The role of H₂-antagonists in Zollinger-Ellison Syndrome. *J Gastrcent* 1984; 16: 167
19. Barbara L, et al: Famotidine in the management of duodenal ulcer: Experience in Italy. *Digestion* 1985; 32(Si): 24
20. Ilaykawa A et al: Properties of Famotidine in relation to Lafcty. *J Gastroent* 1984; 16: 174
21. Anakelsan MC, Liberaun C III and II2 histamin receptor participation in the brain control of prolactin in lactating rats. *Endocrinology* 1977; 890
22. Bragt P, Galli M, Bretoni A, et al: Variazioni della prolattinasienca in corso di trattamento short-term con cimetidina and ranitidina in soglietti ulceras: Di sesso maschile. *Clin Ter* 1984; 109: 345-48
23. Perret G, Mugues .IN, Louchahi M, et al: Effect of a short-term oral administration of Cimetidine and ranitidine on the basal and thyrotropin-releasing hormone-stimulated serum concentrations of prolactin, thyrotropin and thyroid hormones in healthy volunteers. A double-blind cross-over study. *Pharmacology* 1986; 32: 101-108
24. Delitala G, Stubbs WA. Wass JAH. et al: Hypotalamic-pituitary effects of Cimetidine, *lancet* 1978; 2: 1054-1055
25. Majumdar SK, Thomson AD, Shaw GK Cimetidine and serum prolactin. *Br.Med. J* 1978; 1:409
26. Paulsen CA, Enzmann GD, Bremner WJ, et al: Effects of Cimetidine on reproductive function in men. In: Cohen S (ed). *Update: H₂-receptor antagonists. Biomedical Information Corporation*, pp. 169-178
27. Bell JA, Grower AJ, Martic LE, et al: Interaction, of H₂-receptor antagonists with drug mettaboliting enzymes. *Biochem. Soc. Trans* 1981; 9: 113-114
28. Henry DA, Langman MJS, The effects of H₂-receptor antaagonists on hepatic drug metabolism. In: *Proceedings of the first International Symposium on Ranitidine.* (Ed. JJ Misiewicz and K. Fr.Sewing) *Scand J Gastroenterol* 1981; 16(69): 88-87
29. Apgar J zinc and reproduction. *Ann. Rev. Nutr* 1985; 5: 43-68
30. Allgayer II, Baumgartner G. Studies on the invitro interactions of Cimetidine with commercial antacid preparations and chemically pure components. *Arzncim-Forsch.* 1984; 34(11): 870-871
31. Akrivos F, Biais M.I, Iloffolt J and et al: An assessment of the physiological significance of cimetidene interactions with copper and Zinc in biofluids as based on the computer simulated distribution of the involved complexes at the threapeutic levels of the drug. *Agents and Actions* 1984; 15: 649-659
32. Stubbs WA, Delitala G, Besser GM. et al: The endocrine and metabolic efect of Cimetidine. *Clin. Endocrinol* 1983; 18: 167-178
33. Corinaldessa R, et al: Effect of acute oral and intravenous administration of ranitidine on prolactin, thyrotropin and fonadotropin serum level. *Hepato-gastroent* 1972; 29: 120
34. Corinaldesi RR. et al: Influcnta del sesso Sulla risposta ormanale ipofisaria ulla somministrazione e.v. di alte dos: Diranitidiana. In: Barbara L, Dobricella G, eds. "Problems di gastroenterologs a ranitidina". *Liberin Cortina, Verona, 1984*; pp. 283-290
35. Boyd EJS, Peden RN, Browning NCK. et al: Clinical endocrine aspects of treatment with ranitidine. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16(S 69): 81
36. Corinaldessa R. Pasquali R, Paternica A, et al: Effects of short-and long-term administration of famotidine and ranitidine on some pituitary, sexual and thysoid hormones. *Drugs Expect. Clin. Res* 1987; 13(10): 647-654