

KRONİK BÖBREK HASTALARINDA SİMETİDİN UYGULAMASININ PARAT - HORMON ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF CIMETIDINE ON PARATHYROID HORMONE IN THE UREMIC PATIENTS

GÜLTEKİN F.(*), GÜLTEKİN E.Y.(**), HEPER G.(*), GÖKALP A.(**)

(*) C.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

(**) C.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışma kronik hemodializ programında ki hastalara oral ve intravenöz simetidin uygulamasının serum parathormon (PTH) üzerine etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Aralık 1988 - Şubat 1989 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Hemodializ Ünite-lerinde kronik hemodializ programında olan 27 hasta çalışmaya alınmıştır. Bunlardan 17'sine 600 mg/gün oral simetidin altı hafta süreyle verilir; tedaviden bir hafta önce, tedavinin 3. haftasında ve tedavi bitiminde serum PTH, kalsiyum ve fosfat seviyeleri çalışıldı.

10 hastaya da 300 mg/gün I.V simetidin bir hafta süreyle verildi. Bunlarda da serum PTH, kalsiyum ve fosfat seviyeleri tedavi öncesi ve bitiminde çalışıldı.

Her iki grupta da serum PTH seviyesi tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşük bulundu. Her iki grubun serum kalsiyum ve fosfat seviyelerinde tedavi öncesi, sırası ve sonunda bir değişiklik tesbit edilemedi.

Sonuç olarak, hem oral hem de I.V simetidin uygulamasının, kronik hemodializ programındaki hastalarda serum PTH seviyesini düşürdüğü tesbit edildi ve bunun sekonder hiperparatroidizmin tedavisinde kullanılabileceği kanısına varıldı.

SUMMARY

This study is made to determine the effect of oral and intravenous cimetidine on serum parathyroid hormone (PTH) in the uremic patients at the Department of Internal Diseases and Hemodialysis Unite, Faculty of Medicine, Sivas, Turkey during December 1988-February 1989.

27 patients undergoing chronic hemodialysis were selected for this study.

Cimetidine 600 mg/daily P.O was given 17 of these patients for six weeks. Serum PTH, calcium and phosphate levels were measured a week before, after three and eight weeks of cimetidine therapy.

The other 10 patients were taken cimetidine 300 mg/daily I.V for a week. Also these patients serum PTH, calcium and phosphate levels were measured before and after treatment.

Serum PTH levels were decreased significantly than before treatment but serum calcium and phosphate levels weren't changed in both groups.

As a result of this study was determined that both I.V and oral cimetidine were decreased serum PTH level in chronic hemodialysis patients and this may use to treat the secondary hyperparathyroidism.

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliğinde ortaya çıkan toksik bulguların çoğundan, gelişen sekonder hiperparatroidizm sorumludur (1-7).

Bu hastalarda azalmış fosfat atılımı ve fosfat retansiyonu, buna bağlı olarak kan kalsiyum seviyesinin düşmesi sekonder hiperparatroidizm nedenlerindedir (6).

Çoğu hastada, sekonder hiperparatroidizm için yapılan bir çok tedaviye rağmen parathormon (PTH) yükselişi devam etmektedir (2).

Kronik böbrek yetmezliğinde hiperparatroidizmi kontrol etmek için çeşitli tedaviler uygulanmaktadır (8-16).

Bazen bunlar PTH düzeyini kontrol edememektedir. O zaman başka tedavi şekillerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Connie ve arkadaşları, hemodialize giren hastalarında peptik ülsek şikayeti olanlara simetidin başladıklarını, bu tedaviden sonra hastalarının serum fosfat seviyelerinin düştüğünü, kalsiyumunun yükseldiğini bildirmişlerdir (2).

Bu çalışmaya dayanarak kronik hemodializ programındaki hastalarımıza simetidin uygulayarak, bunun serum PTH seviyesi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Aralık 1988 - Şubat 1989 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Üroloji Anabilim Dallarıyla, Hemodializ Ünitesinde yapılmıştır.

Kronik olarak hemodialize giren 27 hasta çalışmaya alınmıştır.

17 Hastaya 600 mg/gün oral simetidin 6 hafta süreyle verilir; simetidinle tedaviden bir hafta önce, tedavinin 3. haftasında ve tedavi bitiminde serum PTH seviyeleri çalışıldı.

Bu hastaların 9'u (%52,95) erkek, 8'i (%47,05) kadındı. Yaşları 18-61 arasında olup, ortalama $41,88 \pm 15,23$ 'dü.

10 hastaya ise, 300 mg/gün simetidin intravenöz olarak 1 hafta süreyle verildi. Bu hastalarda da tedavi öncesi ve tedavi bitiminde serum PTH seviyeleri çalışıldı.

Bu hastaların 6'sı (%60) erkek, 4'ü (%40) kadındı. Yaşları 17-62 arasında olup, ortalama $35,4 \pm 15,41$ 'di.

Tüm hastalardan her hafta serum fosfor, kalsiyum ve alkali fosfat için kan alındı. Kan örnekleri dialize başlamadan hemen önce alındı. Yine hastaların hepsinden kan üre azotu, kreatinin, kan elektrolitleri çalışıldı ve diğer rutin testler yapıldı.

Parathormon düzeyleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hormon Laboratuvarında, Clinical Assays-Cat No.CA 1506 kit kullanılarak tayin edildi.

İstatistiki yönden önem kontrolü için Student'in "t" testi kullanıldı.

Oral simetidin alan grubun ortalama serum PTH seviyeleri; tedavi öncesi $2,28 \pm 1,26$ ng/ml, tedavinin 3. hafta sonunda $1,11 \pm 0,56$ ng/ml ve tedavi bitiminde $1,12 \pm 0,55$ ng/ml bulundu.

Tedavinin 3. haftasında ortalama serum PTH düzeyi başlangıç seviyesine göre düşük bulundu. Aradaki fark istatistiki yönden anlamlıydı ($P < 0,05$).

Tedavi öncesiyle tedavi bitimindeki ortalama serum PTH düzeyleri arasındaki fark istatistiki yönden anlamlı bulundu ($P < 0,05$).

Tedavinin 3. haftasıyla tedavi bitimindeki ortalama serum PTH seviyeleri arasındaki fark istatistiki yönden anlamlı değildi ($P > 0,05$).

Oral simetidin alan grubun ortalama serum kalsiyum seviyesi tedavi öncesi $9,38 \pm 1,14$ mg, tedavinin 3. haftasında $8,92 \pm 1,12$ mg'di. Bu iki ortalama arasında istatistiki fark önemli bulunmadı ($P > 0,05$).

Bu grubun ortalama serum fosfor seviyeleri tedavi öncesi $4,6 \pm 1,19$ mg, tedavinin 3. haftasında $4,96 \pm 1,62$ mg bulundu. İki değer arasında istatistiki yönden önemli bir fark yoktu ($P > 0,05$).

I. V simetidin verilen grubun ortalama PTH seviyeleri tedavi öncesi $2,14 \pm 1,41$ ng/ml, tedavi bitiminde $1,15 \pm 0,49$ ng/ml bulundu.

Tedavi öncesine göre tedavi bitimindeki ortalama serum PTH düzeyi düşük bulundu. Aradaki fark istatistiki yönden anlamlıydı ($P < 0,05$). Bu hastaların ortalama serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri tedavi öncesinde $8,6 \pm 1,16$ mg/dl, $4,87 \pm 0,8$ mg/dl; tedavi bitiminde $8,62 \pm 1,03$ mg/dl, $4,91 \pm 0,94$ mg/dl bulundu. I. V simetidin alan grubun tedavi öncesi ve tedavi bitimindeki ortalama serum Ca ve P değerleri arasında istatistiki yönden bir fark bulunamadı ($P > 0,05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda serum PTH düzeylerini, hem oral hem de I. V simetidin tedavisi alan hastalarımızda tedavi öncesine göre düşük bulduk. Oral

tedavi alan grupta en fazla azalma 3. haftadaydı. 6 hafta sonra da düşme devam etti. Fakat 3. haftayla 6. haftada ölçülen serum PTH seviyeleri arasında bir fark bulamadık. Sonuçlarımız Connie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalara uyaktadır (2).

Fiore ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar da bunu desteklemektedir (17).

Dupont ve arkadaşları ise sekonder hiperparatiroidili kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda simetidin PTH seviyesini düşürmediğini bildirmişlerdir (18).

Çalışmamızda tedavi öncesi ve sırasında serum kalsiyum ve fosfor seviyelerinde bir değişiklik saptamadık. Literatürde de buna benzer sonuçlar bildirilmiştir (17,18). Fakat Connie ve arkadaşları yaptıkları çalışmada serum kalsiyum ve fosfor seviyelerini tedavi bitiminden daha düşük saptadıklarını bildirmişlerdir (2).

I.V simetidin verilen hastaların serum PTH düzeyleri tedavi öncesine göre düşük bulundu. Wiske ve arkadaşları, oral simetidin ile serum PTH'sının düşmediğini fakat I.V simetidinle düşüğünü bildirmişlerdir (19). Yine I.V tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum kalsiyum ve fosfor seviyelerinde bir değişiklik saptamadık.-

Sonuç olarak oral ve I.V simetidin tedavisinin kronik böbrek yetmezliği olan hastaların serum PTH düzeyini düşürdüğünü tesbit ettik.

Simetidin bu etkisini, histaminin stimüle ettiği cyclic AMP. üretimini bloke ederek yaptığı ileri sürülmektedir (2). Çünkü cyclic AMP, PTH ve testosteron sekresyonlarının kontrolünde rol oynamaktadır (4,7).

Serum PTH düzeyinin düşmesi sekonder hiperparatiroidizmin sebep olacağı toksik bulguların ortaya çıkışına engel olacaktır. Bu nedenle kronik böbrek hastalarında görülen sekonder hiperparatiroidizmin tedavisinde kullanılabileceği kanısına vardık.

Literatürde I.V simetidin tedavide etkili olduğu, fakat oral simetidin terapötik etkisinin henüz belirlenmediği bildirilmektedir (2,18,19).

KAYNAKLAR

1. **Andress DL, ott SM, Maloney NA, Sherrad DJ.** Effect of parathyroidectomy on bone aluminum accumulation in chronic renal failure. *N Engl J Med.* 312 (8), 468-73, 1985.
2. **Avioli LV, Vitrmik D.** The kidney and calcium homeostasis, *Kidney Int.* 2:241-6, 1972.
3. **Briker NS, Fine LG, Kaplan M, et al.** "Magnification phenomenon" in chronic renal disease. *N Engl J Med.* 299:1287-93, 1978.
4. **Chan YL, Furlong TJ, Cornich CJ, Posen S.** Dialysis osteodystrophy. A study involving 94 patients. *Medicine* 64 (5): 296-309, 1985.
5. **Connie J, Beekler JR, Rosenguist R, Shankel SW.** Parathyroid hormone suppression by cimetidine in the uremic patient. *Annals of Internal Medicine,* 93 (6): 840-3, 1980.
6. **Dupont P, Carlier B, Marchetti M, et all.** Effect of cimetidine on serum carboxyl and aminoterminal frogments hormone in chronic uraemic patients. *Acta Endocrinol,* 105 (1): 66-71, 1984.
7. **Fiore CE, Lunetta M, Kanis JA.** Long-term effects of histamine H₂ receptor antagonists on serum parathyroid hormone in chronic renal failure. *Clin Endocrinol,* 23 (3): 277-82, 1985.
8. **Malette LE, Eisenberg KL, Schwaitzberg SD, Suki WN, Noon GP.** Total parathyroidectomy and autogenous parathyroid graft placement for treatment of hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *Am J Surg,* 146 (6): 727-33, 1983.
9. **Mak RH, Turner C, Thompson T, et all.** Suppression of secondary hyperparathyroidism in children with chronic renal failure by high dose phosphate binders: Calcium carbonate versus aluminium hydroxide. *Br. Med J.* 291 (6496):623-7, 1985.
10. **Slatoposky E.** Renal osteodystrophy. In Wyngaarden JB, Smith LH, eds, *Cecil Textbook of Medicine,* 17 th W.B.Saunders Company Tokyo, 1453-56, 1985.
11. **Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, et al.** Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 315 (3): 157-61, 1989.
12. **Takagi H, Tominaga Y, Uchida K, Yamada N, Kawai M, Kano T, Morimoto T.** Subtotal versus total parathyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Ann Surg,* 200 (1): 18-23, 1984.
13. **Takagi H, Tominaga Y, Uchida K, Yamada N, Morimoto T, Yasue M.** Image diagnosis of parathyroid glands in chronic renal failure. *Ann Surg,* 198 (1): 74-9, 1983.
14. **Turgan Ç, Yasavul Ü, Çağlar S.** Renal osteodistrofi. In Çağlar Ş, ed. *Klinik Nefroloji.* Medical Yayınları, Ankara, 265-67, 1986.

15. **Van Thiel DH, Gavaler JS, Smith WF, Paul G.** Hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men using cimetidine. *N. Eng J Med.* 300:1012-5, 1979.
16. **Welsh CL, Taylor GW, Cattell WR, Baker LR.** Parathyroid surgery in chronic renal failure: Subtotal parathyroidectomy or autotransplantation. *Br J surg*, 71 (8): 591-2, 1984.
17. **White KS, Wilkinson LA, Nixon WP Jr, Almquist RD.** Total parathyroidectomy and forearm autotransplantation for chronic renal failure: a useful tool for the general surgeon in private practice. *South Med J.* 79 (7): 844-6, 1986.
18. **Wiske PS, Epstein S, Norton JA Jr, et all.** The effects of intravenous and oral cimetidine in primary hyperparathyroidism. *Horm Metab Res*, 15 (5): 245-8, 1983.
19. **Wolfe MM.** Impotence on cimetidine treatment. *N. Engl Med.* 300: 94 (letter), 1979.