

# Famotidin'in Plazma Lipid Fraksiyonları Üzerindeki Etkisi

THE EFFECT OF FAMOTIDINE ON PLASMA LIPID FRACTIONS

Dr.Ahmet DOBRUCALI, Dr.Murat TUNCER, Dr.Mehmet ALTIN, Dr.Ismail DİNÇ

1.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

## ÖZET

Bu çalışmada peptik ülser hastalığının tedavisinde sık olarak kullanılan bir H<sub>2</sub> reseptör bloker olan famotidin'in serum lipid fraksiyonları üzerindeki etkisi araştırıldı. Bu amaçla günde 40 mg famotidin verilen 20 kişilik hasta grubu ile sadece antasit verilen (Magaldrat 7x10 cc/gün) 10 kişilik kontrol grubu karşılaştırıldı. Başlangıçta ve tedavinin birinci ayında serum lipid fraksiyonları ölçüldü. Famotidin tedavisinden sonra total lipid, kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptanırken (sırasıyla p<0.02, p<0.001, p<0.02, p<0.01, p<0.02), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyelerinde anlamlı değişiklik bulunmadı. Artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmakla birlikte hastaların büyük çoğunluğunda (% 80) değerler normal sınırlar içindeydi. Kontrol grubunda ise tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı fark saptanmadı. Elde edilen sonuçlar, özellikle serum lipid düzeyleri yüksek olan hastalarda bu ilacın dikkatli kullanılması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: H<sub>2</sub> reseptör blokerleri, Famotidin, Hiperlipoproteinemi, hiperlipidemi.

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994; 1:1-6

Histamin'in H<sub>2</sub> reseptörleri aracılığı ile mide asit sekresyonunda fizyolojik mediatör olarak rol oynadığının gösterilmesinden sonra H<sub>2</sub> reseptör blokeri ilaçların keşfi ile birlikte peptik ülser hastalığının tedavisinde çok başarılı sonuçlar alınmaya başlanmıştır, ilk olarak me-

Geliş Tarihi: 02.02.1994

Kabul Tarihi: 06.02.1994

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Ahmet Dobrucalı  
İ.Ü.Cerrahpaşa tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Gastroenteroloji Kliniği  
Cerrahpaşa-İSTANBUL

Turk J Gastroenterohepatol 1994. 1

## SUMMARY

in this study, the effect of famotidin which is a H<sub>2</sub> receptor blocking agent, frequently using for peptic ulcer disease, on the levels of plasma lipid fractions was investigated. Twenty patients who have taken 40 mg famotidin daily were compared with a control group which consists ten patients who have taken antacid only (Magaldrate 7x10 cc/d). At the beginning and the first month of study, serum lipid fraction levels were determined. After the famotidin treatment the increasing of total lipid, cholesterol, trigliserid, low density lipoproteins (VLDL) levels was wound significant (p 0.02, p 0.001, p 0.02 respectively) while there wasn't significant variation at the levels of high density lipoproteins (HDL). Although the increasing of lipid fraction levels was found significant, they were with in the normal ranges at the most of the patients (80 %). In the control group, there weren't significant differences between the values before and after the antacid treatment. The detected results suggest that it should be carefully the using of this drug in the patients with high lipid levels.

Key Words: H<sub>2</sub> receptor blockers, Famotidin, Hiperlipoproteinemia, Hyperlipidemia

Turk J Gastroenterohepatol 1994; 1:1-6

tiamid ve brumamid'in keşfine rağmen yan etkileri nedeniyle rutin kullanıma giremeyen bu ilaçlardan sonra 1977 yılında simetidin, 1983 yılında ranitidin ve nihayet son yıllarda famotidin ve nizatidin kullanım alanına girmiştir. Ancak, kliniklerde ve serbest hekimlikte yaygın olarak kullanılan bu ilaçlarla yüz güldürücü sonuçlar alınırken zaman geçtikçe birtakım yeni yan etkilerin ortaya çıktığı anlaşılmıştır, ilk defa 1983 yılında Simetidin'in HDL kolesterol düzeyinde artışa yol açtığı belirlenmesinden sonra takibeden yıllarda yapılan sınırlı sayıda çalışmada lipid metabolizması üzerindeki etkilerinin azlığı bakımından yeni geliştirilen H<sub>2</sub> reseptör blokerlerinin daha üstün olduğuna dikkat çekilmektedir.

**Tablo 1.** Famotidin verilen grup ve kontrol grubunda tedavi öncesi ve sonrasında saptanan serum lipid düzeyleri. (TÖ: Tedavi öncesi, TB: Tedavi sonrası. K: Kadın, E: Erkek, değerler  $\pm$  SD mg olarak verilmiştir)

Talih 1 ; Famotidin verilen grup re kontrol grubunda tedavi öncesi ve sonrasında saptanan serttin lipid düzeyleri. (TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, K: Kadın, E: Erkek, delerler tSD mg olarak verilmiştir)

	Hasta Sayısı	K/E	Total Lipid		Total Kolesterol		Trigliserid		HDL		LDL		VLDL	
			TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
Famotidin Grubu	20	5/15	679.7±88	783.4±21	164.1±44	201.1±62	105.8±38	151.7±95	45.9±11	48.6±10	95.6±33	122.2±49	21.9±7	29.7±16
p			p<0,02		p<0,01		p<0,02		p>0,05		p<0,01		p<0,02	
Kontrol Grubu	10	4/6	770±13	754.2±11	168±2	160±4	141.2±73	122.7±52	42.5±12	42.2±6	97.2±32	103.5±35	28.1±14	31.7±8
			p>0,05		p>0,05		p>0,05		p>0,05		p>0,05		p>0,05	

Çalışmamızda peptik ülser hastalığının tedavisinde sıkça kullanılan bir H<sub>2</sub> reseptör blokleri olan famotidin'in serum lipid fraksiyonları üzerindeki etkilerinin araştırılması planlanmış ve bu amaçla Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında izlenerek famotidin verilen 20 hasta üzerinde sadece antasit alan 10 hastalık bir grupta kontrollü olarak çalışılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi iç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda tedavi gören 20 hasta, famotidin'in plazma lipid fraksiyonları üzerindeki etkisi yönünden sadece antasit verilen 10 hastalık bir grupta kontrollü olarak incelendi. Çalışmaya alınan hastaların tanıları, fizik muayene, radyolojik ve endoskopik yöntemlerle koyuldu. Famotidin kullanan grubu 6'sı üst gastrointestinal sistem kanamasıyla, 14'ü ağrı nedeniyle başvuran duodenum ülserli ve hemorajik gastritli hastalar, kontrol grubunu ise komplikasyon göstermeyen hafif derecedeki gastrit ve peptik özofajitli hastalar oluşturuyordu. Famotidin verilen 20 hastanın 5'i kadın 15'i erkek olup en genci 23, en yaşlısı 83 yaşında ve yaş ortalaması 53'dü. Bu hastaların 16'sı duodenum ülserli, 1'i peptik özofajitli, 3'ü ise hemorajik gastritliydi. Hastaların 12'si günde 12 ile 1 paket arasında değişen miktarlarda sigara kullanıyorlardı. Bu gruptaki hastalara tedavi olarak dört hafta süreyle günde 40 mg tek doz famotidin verildi (Tablo I). Kontrol grubundaki 10 hastanın 4'ü kadın, 6'sı erkek olup, en genci 18, en yaşlısı 64 yaşında ve yaş ortalaması 39'du. Bu hastaların da 7'si yüzeysel gastritli, 3'ü hafif peptik özofajitliydi. Bu gruptaki hastalara dört hafta süreyle günde yedi kez 10 cc antasit verildi. Çalışmayı tamamlayan hastalardan başlangıçta ve dört haftalık tedavi sonrasında açlık kan örnekleri alınarak plazma total lipid, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL düzeyleri tayin edildi. Her iki gruba da beslenme şekliyle kaynaklanabilecek lipide mi değişikliklerine neden olabilecek diyet kısıtlaması uygulanmayarak benzer diyetler önerildi. Hastalara kendilerini rahatsız edecek gıdalardan kaçınmak suretiyle

günde üç veya dört öğünle beslenmeleri tavsiye edildi. Total kolesterol ve lipoprotein tayinleri Cinet, trigliserid tayini ise Biotrol kitleleri kullanılarak enzimatik yöntemle yapıldı. Total lipid tayininde vanilin metodu kullanıldı istatistiki analizde bütün gruplarda eşli diziler için Student's-t yönteminden yararlanıldı.

## BULGULAR

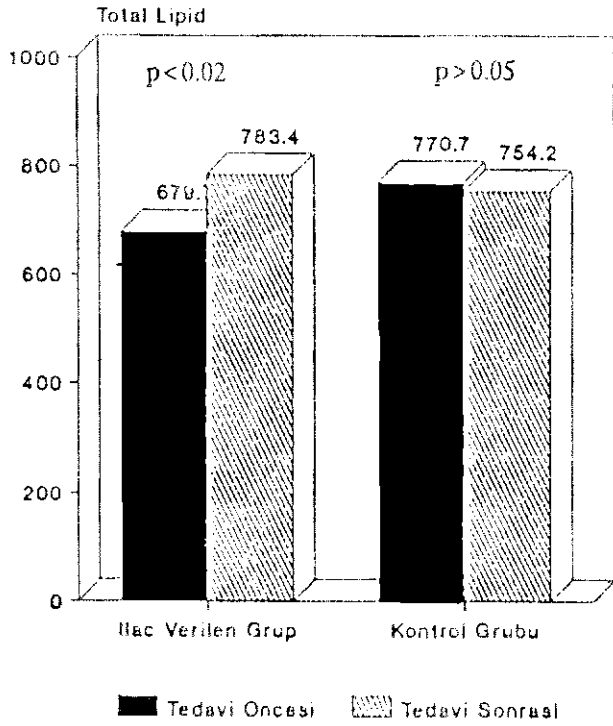
1- Famotidin ile tedaviden önce serum total lipid düzeyleri 679.7+88 (% mg) iken dört haftalık tedaviden sonra 783.4\*21 (% mg) bulundu. Artış istatistiki olarak anlamlıydı (p<0,02). Kontrol grubunda ise, tedavi öncesi total lipid değerleri 770+13 (% mg) iken tedavi sonrası değerler 754.2+11 (% mg) bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p<0.05) (Şekil 1).

2- Tedaviden önceki total kolesterol düzeyleri 164.1±44 (% mg) iken tedaviden sonra 201.1+62 (% mg) olarak tespit edildi (p<0.001). Kontrol grubunda ise bu değerler sırasıyla 168\*29 ve 160-42 (% mg) bulundu (p<0.05) (Şekil 2).

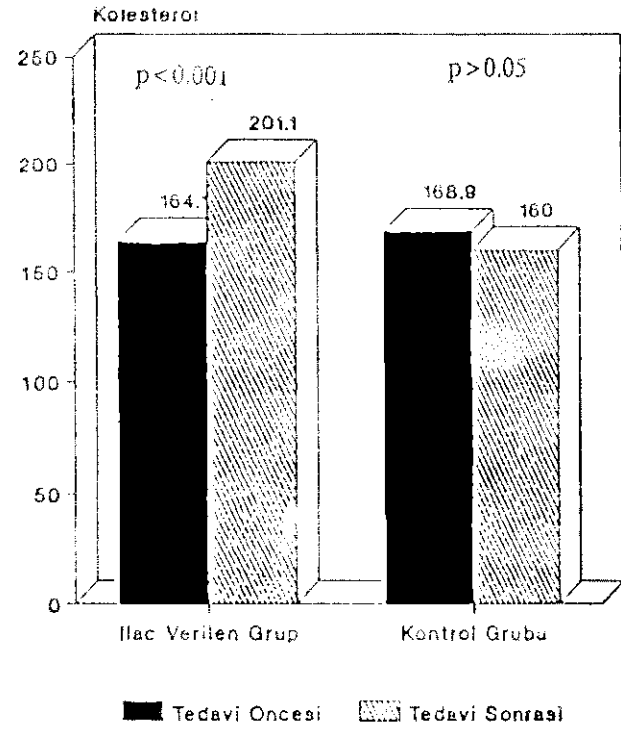
3- Famotidin tedavisinden önceki trigliserid düzeyleri 105.8+38 (% mg) iken tedavi sonrası 151.7+95 (% mg) bulundu. Artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.02). Kontrol grubunda, tedavi öncesi trigliserid düzeyleri 141.2±73 (%mg) iken tedavi sonrası değerler 122.7±52 (% mg) olarak saptandı (p>0,05) (Şekil 3).

4- Tedavi öncesindeki serum HDL değerleri 45.9+11 (% mg) bulunurken dört haftalık tedavi sonrasında saptanan değerler 48.67+10 (% mg) şekliydi. Sonuç istatistiksel olarak anlamsızdı (p>0.05). Kontrol grubunda ise tedavi öncesi HDL düzeyleri 43.5±12 (% mg) iken tedavi sonrasında 42.2±6 (% mg) olarak bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p>0.05).

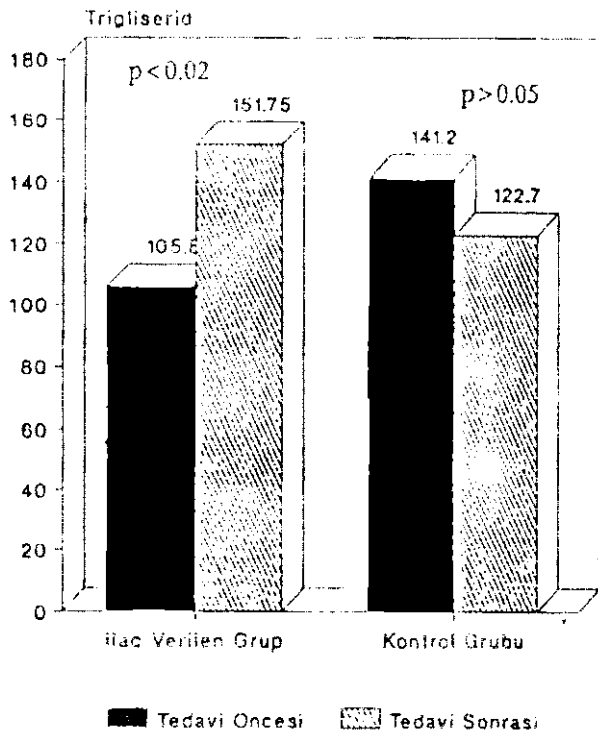
5- Famotidin verilen grupta tedavi öncesindeki LDL değerleri 95.6±33 (% mg) iken dört haftalık tedavi sonrasında 122.2+49 (% mg) bulundu. Artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.01 ). Kontrol grubunda ise tedavi öncesi ve sonrasındaki LDL düzeyleri sırasıyla 92.7-32 ve 103.5±35 (% mg) olarak saptandı (p>0,05) (Şekil 4).



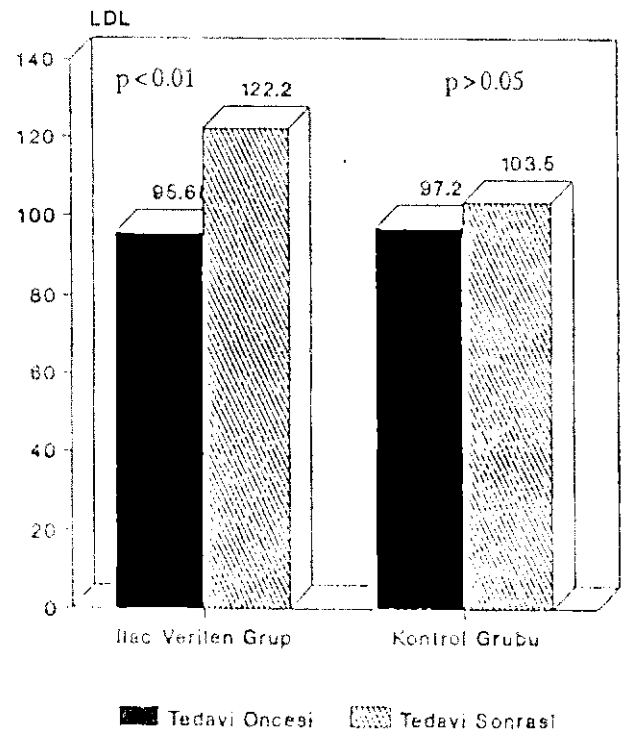
Şekil 1. Famotidin ve kontrol grubunda tedaviden önce ve sonraki total lipid değerlerinin grafikleri (değerler % mg olarak verilmiştir).



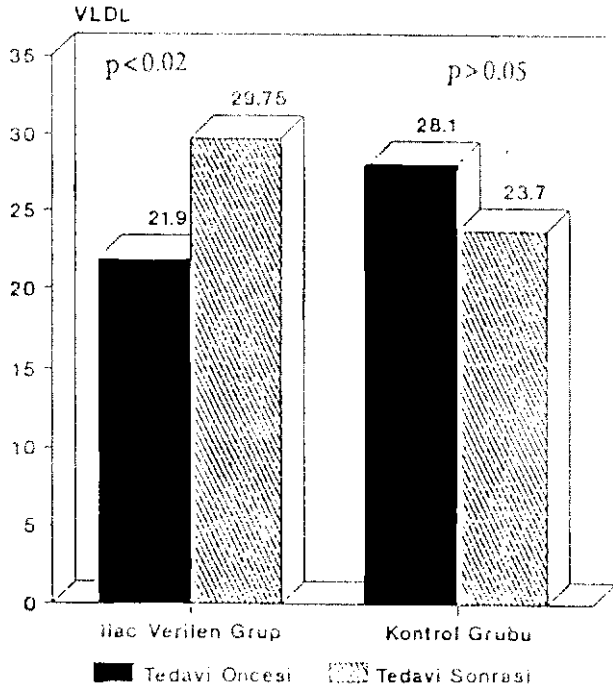
Şekil 2. Famotidin ve kontrol grubunda tedaviden önce ve sonraki total kolesterol değerlerinin grafikleri (değerler % mg olarak verilmiştir).



Şekil 3. Famotidin ve kontrol grubunda tedaviden önce ve sonraki trigliserid değerlerinin grafikleri (değerler % mg olarak verilmiştir).



Şekil 4. Famotidin ve kontrol grubunda tedaviden önce ve sonraki LDL değerlerinin grafikleri (değerler %mg olarak verilmiştir).



Şekil 5. Famotidin ve kontrol grubunda tedaviden önce ve sonaki değerlerinin grafikleri (değerler % mg olarak verilmiştir.)

6- Famotidin ile tedavi öncesindeki VLDL değerleri  $21.9 \pm 7$  (%mg) iken dört haftalık tedavi sonrasında  $29.7 \pm 16$  (% mg) olarak tesbit edildi. Artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.02$ ). Kontrol grubunda ise tedavi öncesi değerler  $28.1 \pm 14$  (% mg) ve tedavi sonrası değerler  $23.7 \pm 8$  (% mg) olarak saptandı. Sonuç istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p > 0.05$ ) (Şekil 5).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada famotidin kullanılan hastalarda ilacın serum lipid fraksiyonları üzerindeki etkileri, sadece antasit alan hasta grubu ile kontrollü olarak araştırılmıştır. Her iki grupta tedavi değerlerinin takibi amaçlanmadığından bu konu değerlendirmeye alınmamıştır. Famotidin kullanımından sonra görülen total lipid, kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL değerlerindeki anlamlı artışın plasebo değerlerinde görülmemesi ilacın bu lipid fraksiyonlarında artışa neden olması bakımından anlamlı bulunmuştur. HDL düzeyleri ise gerek famotidin gerekse antasit alan grupta anlamlı değişiklik göstermemiştir. Bununla birlikte tedavi sonrasında yükselen değerler, vakaların büyük çoğunluğunda normal sınırlar arasında kalmıştır. Hastaların 16'sında (% 80) tedavi sonrası total lipid düzeylerindeki yükselme normal sınırlar içinde kalırken diğer dört hastada (% 20) artışlar normal sınırların üzerine çıkmıştır. Bu 4 hastanın birinde tedavi öncesi total lipid değeri de normalin üstünde bulunmuştur (Tablo 1). Tedavi sonrası total kolesterol değerleri 15 hastada (% 75) tedavi öncesi değerlere göre artış göstermiş, bunların 7'si (% 35) normal sınırların üzerinde değerlere ulaşmıştır. Bu 7

hastanın 3'ünde tedavi öncesindeki kolesterol düzeyleri de normalin üzerinde bulunmuştur. Tedaviden sonraki trigliserid seviyeleri bir hasta dışında tüm hastalarda (% 95) artış göstermesine rağmen bu artışlar ancak 5 hastada (% 25) normal sınırların üzerine çıkmıştır. Ayrıca bu son gruptaki hastalardan birinde tedavi öncesi trigliserid düzeyi normalin üzerinde bulunmuştur. HDL seviyeleri 7 hastada hafif azalmış, 12 hastada hafif artmış ve bir hastada da değişmeden kalmıştır. Tedavi sonrası LDL seviyeleri hastaların 16'sında (% 80) artma, geri kalan 4'ünde (% 20) ise azalma göstermiştir. Bu grupta sadece 3 hastada (% 15) tedavi sonrası LDL seviyeleri normal sınırların üzerine çıkmıştır. VLDL seviyeleri ise 17 hastada LDL seviyeleri normal sınırların üzerine çıkmıştır. VLDL seviyeleri ise 17 hastada (% 85) değişik oranlarda artmış, 2 hastada azalmış (% 10) ve bir hastada da değişmeden kalmıştır. Vakaların 4'ünde (% 20) tedavi sonrasında VLDL seviyelerindeki artışlar normal sınırların üzerine çıkmıştır (Tablo 1).

Famotidin yüksek selektivite gösteren, potent bir  $H_2$  reseptör antagonistidir(1-3). in vitro ve in vivo çalışmalar famotidin'in histaminerjik  $H_1$  muskarinik, nikotik ve adrenerjik reseptörler üzerine agonist veya antagonist etki göstermeden spesifik olarak  $H_2$  reseptörlerini antagonize ettiğini göstermiştir(4-6). ilaç esit salgısının yanında pepsin salınımını da inhibe etmekte, 5 ila 20 mg arasındaki tek doz famotidin bazal ve pentagastrin veya betazol ile stimüle edilen pepsin salınımını da baskılamaktadır. Famotidin'in serum gastrin konsantrasyonu üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılmış değildir. Bazı araştırmalara göre gastrin seviyesinde anlamlı artış olduğu halde(8) bazılarında böyle bir durum gözlenmemiştir<sup>(A)</sup>. Simetidin ve ranitidin aksine famotidin'in IV verilmesinden sonra serum prolaktin seviyeleri değişmemektedir(10). Simetidin'in antiandrojenik etki göstermesi ve aynı etkinin az da olsa ranitidin'de görülmüşüne karşı famotidin'in böyle bir etki görülmemiştir. Famotidin'in hipotalamik, hipofizer, gonadal ve adrenal fonksiyonlar üzerine etkisi bulunamamıştır. Serum T4 düzeyinde hafif düşme olduğu, T3 seviyesinde değişim olmadığı anlaşılmıştır(11-12). Yapılan bir çalışmada bir ay süreyle famotidinle tedavi edilen sekiz hastada T3, T4, glukagon, kortizol ve parathormon seviyelerinde bir değişim olmadığı görülmüştür(8). Famotidin alan hastalarda portal kan akımının ve karaciğer fonksiyon testlerinin değişmediği de gösterilmiştir(2). İmidazol çekirdeği içeren simetidin'in in vitro sitokrom P-450 enzim sistemini inhibe etmesine karşılık famotidin gibi tiazol ana loğları bu enzim sistemine kuvvetli bir bağlanma göstermemektedirler(2,13). İlacın kullanıldığı 167 hastalık bir seride 3 hastada baş ağrısı, 2 hastada deri döküntüsü, 1 hastada kas spazmı, 2 hastada empotans ve libido kaybı, 7 hastada konstipasyon, 4 hastada bulantı hissi, 5 hastada lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında, alkalen fosfataz, üre nitrojeni, kolesterol ve transaminaz seviyelerinde hafif artma ve hafif proteinüri görülmüş, ancak çalışma bitiminde hastaların tümünde bulguların düzeldiği bildirilmiştir(6).

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar daha önce diğer Ha reseptör blokleri ilaçlarla yapılan benzer çalışmaların sonuçları ile belirgin uyumluluk göstermektedir(10,14,15,23). Simetidin HDL seviyesini arttırdığını(14) ve ranitidin total lipid ve trigliserid düzeylerini etkilemediğini gösteren(15-16) çalışmalar gözönüne alındığında famotidin alan hasta grubundaki lipid değişikliklerinin H<sub>2</sub> reseptör blokajına bağlı olamayacağı düşünülebilir. Daha önce ranitidin ile yapılan ve bu ilacın serum total kolesterol seviyesini yükselttiğini gösteren bir çalışmada(16) lipoprotein fraksiyonları üzerinde değerlendirme yapılmadığından tam bir karşılaştırma yapmak mümkün olmamıştır. Ancak başka bir çalışmada(15) ranitidin HDL kolesterol seviyesinde küçük azalmalar yaptığını gösteren bulgular famotidin bu çalışmadaki benzer etkisiyle uygunluk göstermektedir. Daha önce simetidin ile ilgili çalışmalarda(10,14,15) HDL kolesterol seviyesindeki artışlardan simetidin antiandrojenik etkisinin sorumlu olabileceği ileri sürülmesine ramen bu ilaçla karşılaştırıldığında famotidin bu tür yan etkilerinin hiç yok denecek derecede az olması bu çalışmadaki sonuçların antiandrojenik etkiye bağlanmasını güçleştirmektedir. Her iki grupta da benzer diyet uygulanmış olması sonuçların farklı diyet uygulanması gibi bir durumdan kaynaklanma ihtimalini ortadan kaldırmaktadır.

Famotidin kullanımı ile serum lipid fraksiyonlarından artışın tam olarak açıklanması mümkün görünmemektedir, ilacın, lipidlerin absorpsiyon, sentez, dağılım veya eliminasyon basamaklarından birini yada birkaçını etkilediği düşünülebilir. Bu konuda famotidin ile yapılmış bir çalışma bilinmemektedir.

Famotidin alan hastaların serum lipid fraksiyonlarından artışlar hiperlipideminin klinik özellikleri bakımından düşündürücüdür. Ateroskleroz etyolojisi multifaktöryel olmakla birlikte koroner arter hastalığı ve periferik damar hastalığı gelişiminin plazma lipoprotein metabolizmasındaki anormalliklerle beraberlik gösterdiği iyi bilinmektedir. Famotidin'e bağlı olarak gelişen serum lipid fraksiyonlarından artışın HDL'lerde anlamlı bir değişiklik olmaması ile beraberlik göstermesi de ayrı bir önem taşımaktadır(17). Diğer önemli bir husus, famotidin kullanımının sebep olduğu lipid değişikliklerinin oluşması için gerekli en kısa sürenin ne kadar olduğu ve ilacın kesilmesinden sonra lipid değişikliklerinin normale dönme süresinin ne olduğudur. Böyle bir düşünce, bu ilacın gerek kliniklerde gerekse serbest hekimlikle değişik sürelerle ve yaygın olarak kullanılmasının yukarıda belirtilen etkileri sebebiyle önem taşıyabileceği endişesinden doğmuştur.

## SONUÇ

Famotidin serum lipid fraksiyonları üzerindeki etkilerinin sadece antasit kullanan hasta grubu ile kontrollü olarak araştırıldığı bu çalışmada dört haftalık 40

mg/gün dozunda famotidin tedavisinden sonra serum total lipid, kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL seviyelerindeki artışlar istatistiksel ola/ak anlamlı bulunmuştur. HDL değerlerinden değişiklikler ise anlamlı bulunmamıştır. Tedavi sonrası total lipid, kolesterol ve trigliserid değerlerinde, özellikle tedavi öncesi değerleri yüksek olan hastalarda belirgin artma saptanmıştır. Artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen hastaların büyük çoğunluğun da artan değerler normal sınırlar içinde kalmıştır. Bununla birlikte sonuçlar, özellikle serum lipid düzeyleri yüksek olan hastalarda bu ilacın dikkatli kullanılması gerektiğini telkin etmektedir

## KAYNAKLAR

1. Mc Guigan JE: Peptic ulcer and gastritis. In: Principles of Internal Medicine, Ed: Jean D. Wilson, McGraw-Hill, Inc. New York, 12th edition 1991; 1229-48.
2. Howard JM, Chremos AN, Collen MJ: Famotidin a new. potency, long acting histamine H<sub>2</sub> receptor antagonist: Comparison with cimetidine and ranitidine in the treatment of Zollinger Ellison syndroms. Gastroenterology, 1985, 88:1026-33.
3. Burkhalter A, Frick OL: Basic pharmacology of histamine and H<sub>2</sub> receptor antagonists. In: Basic and Clinical Pharmacology, Ed: Bertram G. Katzung. Lange Medical Publications, Lebanon, Fourth edition, 1989,199-208.
4. Texter EC, Navab F, mantee G, Berman R: Maintenance therapy of duodenal ulcer with famotidine, a multioenter United States study AJM 1986; 81 (Sppl 4-B): 25-32.
5. Heather D., Susan M, Karen L: Famotidine, An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. Drugs. 1989. 38 (4):551-590.
6. Lyon D: Efficacy and safety of famotidine in the management of benign gastric ulcers. AJM 1986; 81 (Suppl 4B):33-40.
7. Ohe K, Miyoshi A, Yachi A, Yabana T: Effect of a H<sub>2</sub> receptor antagonist, famotidine on gastric acid secretion. Arch Int Med 1983; 30:365 378.
8. Miller S, Pounder Re, ball SG, Coward J: The effect of famotidine 40 mg at night, on 24-hour intragastric acidity and plazma gastrin concentration in healthy subject. Scand.J.Gastroenterol. 1988; 23:244-250.
9. Mc Cullough A, Petrozza J, Roufail WM, Graham DY, Berman RS, et al. Famotidine 40 mg once daily in the treatment of acute gastric ulcer: a US multicenter plasebo controlled trial. Gastroenterology, 1987; 92:1525.
10. Corinaldei R, Paskuali R, Paternica A. Stanghellini V, Pappor GF et al. Effects of short and long term andiminstration of famotidine and ranitidine one some pituitary, sexual and thyroid hormones. Drugs Under Experimental and Clinical Research. 1987; 13:647-654.
11. Bianchi Porro G: Famotidine in the treatment of gastric and duodenal ulceration: woverview of clinical experience. Digestion 1985; 32 (Suppl 1):62-9.

12. Takano K, Sugiyama S, Goto H, Nakazawa S, Ozawa T: Effect of the H<sub>2</sub> blocker famotidine on gastric mucosal prostaglandin levels in water immersion stress in rats. *Arzneimittelforschung*. Mar. 1988; 38 (3):364-6.
13. Funder JW, Mercer JE: Cimetidine a histamine H<sub>2</sub> receptor antagonist, occupies androgen receptor *J Clin End and Met* 1979;48:189-191.
14. Miller NE, Lewis B: Cimetidine and HDL cholesterol. *The Lancet* 1983; 5:539.
15. Wilson JA, Craig IF: Effects of cimetidin and ranitidin on high density lipoprotein cholesterol concentrations. *BMJ* 1985;290:807-808.
16. Özkan M. Ranitidine plasebo ile mukayeseli olarak plazma total lipit, total kolesterol ve trigliserid düzeylerine etkileri, Uzmanlık tezi, CTF İç Hastalıkları Kliniği, 1989, istanbul.
17. Atherosclerosis in: Robbins Pathologic Basis of Disease, Ed:W.B. Saunders Company, Philadelphia 4th edition, 1989:560.