

Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 11.1 zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen, dass die Anwendung von PGEs eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos mit sich bringt. Dies ist ein wichtiger Befund, da es die Wirksamkeit von PGEs in der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bestätigt.

**RANITİDİN**

## RANITIDIN

ÖZET

Ranitidin yeni bir Histamin H<sub>2</sub> reseptör blokörü maddedir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla diğer H<sub>2</sub> reseptör blokörü antihistanik ilaçlardan olan simetidin, burumamid ve metiamid'e nazaran daha güclü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan bazısı derlenip ranitidin'in tanıtılması amacıyla takdim edildi.

MILITARY

**GİRİŞ:** Giriş konusunda bir çok farklı görüş ve yaklaşım bulunmaktadır. Bu bölümde, girişin tarihi, gelişimi, özellikleri, türleri, girişin türkçede nasıl ifade edileceği gibi konuların ele alınması hedeflenmektedir.

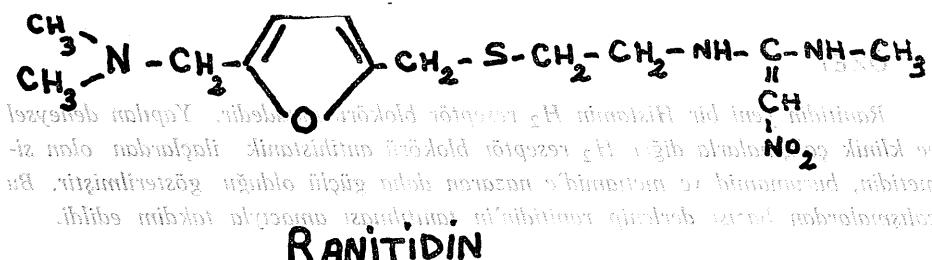
Peptik ülser günümüzde oldukça yaygın olarak gözlenen bir hastalık olması nedeniyle önem kazanmıştır. Mide suyundaki asid konsantrasyonunun düşürülmesi ve mide motilitesinin azaltılması peptik ülserin gelişmesini engeller ve ağrıyi ortadan kaldırır. Parasempatolitik ilaçlar bu nedenle peptik ülserin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca mide suyundaki asid konsantrasyonunun düşürülmesi amacıyla aliminyum hidrosit ve benzeri anti asid ilaçlar da yaygın olarak kullanılmaktadır. Parasempatolitik ilaç kullanılan hastalarda peptik ülserin kapanmasında bu grup ilaçların etkinliklerinin fazla olmadığı tespit edilmiştir. Bunun nedenleri şu şekilde sıralanır:

- a) Midenin asid salgılayan bezleri bu ilaçların inhibitör etkisine karşı oldukça dayanıklıdır. Aşlık salgısı bu grup ilaçlarla azaltılabilir, fakat sindirim esnasında artan salgılanma üzerinde fazla etkili değildirler.
  - b) Midenin boşalmasını geçiktirdiklerinden besinlerin orada daha uzun süre kalmasına ve böylece asid salgılanması üzerinde besinin sıtmulan etkisinin sürmesine neden olurlar.
  - c) Asid salgılanması üzerinde parasempatik sinirler yanısına mukozadan histamin ve gastırın salıverilmesi gibi humoral faktörlerce rol oynar.

(x) Atatürk Univ. Tıp Fak. Farmakoloji bilim dalı uzmanı

Bu sebeplerden dolayı ki mide asid salgılanması üzerinde etkili inhibisyon yapabilecek çeşitli maddeler üzerinde çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)'nin mide salgılarını tüm parametrelerde inhibe etmesi ümit verici görülmüş fakat simetidin ve benzeri güçlü H<sub>2</sub> reseptör blokörleri antihistaminikler, PGE<sub>2</sub> ile ilgili bu tür araştırmalara şimdilik ara verilmesine neden olmuştur. Bu arada SKF 92994 (Oxmetidin) ve SKF 93479 gibi uzun etkili ve güçlü H<sub>2</sub> reseptör blokörleri antihistaminikler sentez edilmiş ve üzerinde araştırmalar halen devam etmektedir. Bunlar içerisinde en ümit verici görüleni RANİTİDİN'dir.

### RANİTİDİN-<sub>o</sub> (Ranitidine)



Şekil I- Ranitidin'in Kimyasal yapısı

Histaminin H<sub>2</sub> reseptörleri aracılığı ile meydana gelen etkileri, yani sıçan uterusunda meydana getirdiği rölaksasyon, yüksek dozlarında meydana gelen vazodipresyon, mide asid salgısında meydana getirdiği artışlar ve izole kalpte meydana getirdiği pozitif kronotrop etki ile ventrikül kasındaki pozitif inotrop etki klasik antihistaminikler diye bilinen histaminin H<sub>1</sub> reseptör blokörleriyle antagonize edilemezler. Buna karşılık imidazol türevleriyle örneğin 1972'de bulunan burumamide daha sonra bulunan metiyamid ve simetidin ile yukarıda sayılan histamin etkileri güçlü bir şekilde bloke edilirler. Burumamide ve metiyamid imidazol halkasına bağlı uzun yan zincirinde tiyo üre grubu içerirler. Simetidin ise yan zincirinde syanoguanidini içerir. H<sub>2</sub> reseptörlerinin etkilerini antagonize etmek için imidazol halkasının gerekli olduğu düşüncesi günümüze kadar gelmiştir, bu gün ise imidazol halkası ihtiiva etmemesine rağmen ranitidinin hem invitro hem de invitivo olarak reseptör antagonisti olduğunu göstermektedir. Şekil 1 de görüldüğü gibi ranitidin bir furan halkası ve buna bağlı aminoalkil yapısı taşımaktadır. Ranitidin'in H<sub>2</sub> reseptör antagonisti olarak aktivitesini belirlemek için çeşitli araştırmacılar tarafından metiamid ve simetidin ile karşılaştırmaları yapılmıştır. Çalışmalarda kobay sağ atrium preparatı, sıçan tuba uterinası, kobay ileum'u gibi izole dokular kullanılmıştır. Ayrıca anestezideki sıçan ve köpeklerde perfüze mide preparatında asid salgılanması üzerinde çalışılmış, bu arada köpek perfüze mide preparatı çalışması yanı sıra yüksek dozdaki histaminin vazoda depresör etkisi sistemik arter basıncı

kaydedilerek ve solunum üzerine  $H_2$  reseptör blokörlerinin etkileri gözlenmiştir. Sonuçta izole kobay sağ atriumunda ranitidinin maksimum cevabı azaltmaksızın histaminin doz cevap eğrisinde doza bağımlı olarak sağa kayma meydana getirmiştir ki buda araştırcıların görüşlerine göre ranitidinin kompatatif antagonist olduğunu göstermektedir. Benzer sonuçlar metiamid ve simetidin ile de elde edilmiştir, bu blokörlerinde kompatif antagonist oldukları belirtilemiştir. Ranitidin bu çalışmada metiamide göre 7.9, simetidine göre ise 4.5 defa daha güçlü bulunmuştur. Araştırcılar histamin yerine agonist olarak isoprenalin kullanıklarında ne ranitidin nede simetidin kobay atriumunun isoprenaline cevabını önemli derecede etkilememiştir. İzole sıçan uterus preparatında da her üç antagonisten kompatatif olarak histaminin etkilerini antagonize ettikleri tespit edilmiştir. Ranitidin burada metiamide göre 3.6 simetidine göre ise 5.9 defa daha güçlü antagonist etki göstermiştir. Kobay atrium preparatında olduğu gibi agonist olarak isoprenalin kullanıldığında ne ranitidin nede simetidin cevaplar önemli derecede etkileyememiştir. İzole kobay ileum preparatında ise blokörler çok yüksek dozlara çıkmasına rağmen histaminin kontraksiyon yapıcı etkilerini önleyememiştir, buda bilindiği gibi histaminin ileumdaki etkilerinde  $H_1$  reseptörlerinin aracılık yaptığı vurgulamaktadır.

Blokörlerin *in vivo* olarak sekresyonu önleyici etkileride sıçan ve köpek mide preparatlarında çalışılmıştır. Anestezideki sıçan perfüze mide preparatında ranitidin histamin ve pentagastirin tarafından artırılan gastrik asid sekresyonunu doza bağlı olarak inhibe etmiştir. ED<sub>50</sub> değerleri hesaplanmış ve buna göre etki güçleri karşılaştırılmıştır. Ranitidin Metiamidden 5.2 ve simetidinden 7 defa daha aktif bulunmuştur. Pentagastirin antagonisti olarak ranitidin metiamidden 3.5, simetidinden 2.2 kez daha güçlü etki göstermiştir. Köpeklerde yapılan bir başka çalışmada gastrik sekresyon üzerine antagonistlerin etkileri incelenirken aynı denegin kardiyovasküler ve solunum parametreleride incelenmiştir. Diastolik kan basıncında histaminin 0.03-3 mikro gram/kg dozlarında etkileriyle özcevap eğrileri elde edilmiştir. Histamin maksimum 3 mikro gram/kg dozun tatbik edildiğinde diastolik kan basıncında yaklaşık 65-85 mmHg'luk bir düşüş meydana getirmiştir. Mepiramin uygulanması histamin doz-cevap eğrisinin sağa kaymasına neden olmuş,  $H_2$  reseptör blokörlerinin uygulanması doz-cevap eğrisini daha da sağa kaydarmıştır. Bu çalışmalarla ranitidinin simetidin'e nazaran 19.2 kez daha güçlü bir blokaj meydana getirdiğini göstermektedir.

Barbat ve arkadaşları da 12 sağlıklı insan üzerinde oral ve ven içi uygulamada Ranitidin ve simetidinin kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkilerini incelemiştir. Oral çalışmada deneklere 7 gün süreyle 4 kez 400 mg simetidin verilmiş, diğer gruba da 7 gün plesabo tabletleri uygulanmıştır. 7. günün sabahında şahıslar bazal şartlarda labaratuvar da incelemeye alınmışlardır. 30 dakika dinlenmeden sonra kalp hızı, arteriyel kan basıncı, EKG ve Lakekskaidiyogram (AKG) önceden tanımlanan metodlarla ölçülmüştür. Ven içi uygulama

yapılan grupta ise deneklerden bazlarına 3,5 mg/kg simetidin, bazlarına 1,51 mg/kg ranitidin verilmiştir, kontrol grubunda eşit hacmde serum fizyolojik uygulanmıştır. Uygulamadan sonraki 0,5,10,15'30 ve 60'inci-dakikalarda prolaktin konsantrasyonunun belirlenmesi için kan örnekleri alınmıştır.

Kör analizylede sonuçlar Barbat ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiştir. Oral simetidinin placebo ile karşılaştırılmasında kalp hızını önemli derecede azalttığı fakat gözlemlenen diğer parametreler de önemli değişiklige neden olmadığı tespit edilmiştir. Diğer gruplara yapılan çalışmalarda da simetidin ve ranitidin'in kardiovasküler sistemde önemli değişiklikler ortaya çıkarmadığı tespit edilmiştir. Plazma prolaktin konsantrasyonu ven içi simetidin verilmesiyle yükselmış buna rağmen ranitidin uygulamasıyla bir değişiklik gözlenmemiştir. Simetidinin oral uygulaması bradikardide neden olmasına karşılık, ven içi uygulandığında prolaktin konsantrasyonunu arttırdığı halde bradikardi oluşturmamıştır. Sonuç olarak Ranitidin'in diğer histamin H<sub>2</sub> reseptör blokörlerine nazaran çeşitli üstünlüklerinin olduğu tespit edilmiştir.

Ranitidin'in farmakolojik etkileriyle ilgili çalışmalar sürerken farmakokinetik özellikleri, vücut sıvıları ve plazma düzeyleri tayini içinde yeni metod ve teknik geliştirilmesiyle ilgili araştırmalar yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar sonunda 1979 yılında Carey ve arkadaşları plazmada ranitidin tayini için spesifik olan "Yüksek performanslı likid kromatografisi" metodunu geliştirmiştir. 1980 yılında da Fellows ve arkadaşları ml'de 1 ng (nano gram'a kadar hassasiyette ranitidin tayin edecek bir radioimmünoessey teknigi geliştirmiştir. Bu teknigi insan plazma, süt, beyin omurilik sıvısı ve idrarında denemişlerdir. Ayrıca Carey ve arkadaşlarının geliştirdiği kromatografi metoduyla, karşılaşmasını yapmışlar ve iki teknigin arasında 0,98 oranında bir korelasyon bulmuşlardır.

Bogues ve arkadaşları radioimmünoessey metoduya 12 gönüllü debrantidinin oral ve ven içi uygulamadaki plazma konsantrasyonlarını tespit etmişler, farmakokinetik özelliklerini incelemiştir.

Imidazol halkası ihtiva eden burumamid, metiyamid ve simetidin gibi ilaçların çeşitli yan ve toksik etkileri gözlenmiştir. Burumamid güclü bir H<sub>2</sub> reseptör blokörü antihistaminik olmasına karşın oral yoldan etkili olmadığı ve alfa adrenerjik reseptörleri bloke ettiği, kemik iliğinde depresyon yaptığı tespit edilmiştir. Metiamid etki gücü burumamide nazaran 10 kez daha fazla olan bir blokör olmasına rağmen agranulositosis oluşturma potansiyeli hızlı klinik gelişmelerini engelleme. Oral yönünden aktif olması, daha selektif etkili olması ve klinik çalışmalar, peptik ülser tedavisinde etkili bir ajan olduğu yönünde umit vermiştir. Metiyamid ve burumamidin bu etkilerinin imidazol halkasında tiyoüre radikal taşımlarına bağlıdır. Sonuçta yan zincirinde syanoguanidin içeren simetidin geliştirildi. Simetidinle yapılan deneyel ve klinik araştırmalar halen devam etmekle beraber bu bileşinin hematolojik ve toksik renal etkilerinin olmadığı ve güclü bir gastrik asid sek-

resyonu inhibitörü olduğu gözlenmiştir. Simetidinin de jinokomastı ve prolaktin seviyelerini yükseltmekte gibi yan etkilerinin olduğu tespit edilmiştir.

Ranitidin H<sub>2</sub> reseptör antagonist'lerinin yapısal olarak yeni bir tipidir. Imidazol halkası, tiyoüre ve siyanoguanidin grupları ihtiyaç etmez. Bugün için ranitidin'in gerek deneysebileceği araştırmalar gereksiz klinik incelemeler sonucu iyi bir terapötik ajan olabileceği ileri sürülmektedir. Halen peptik ülserli hastalarda terapötik etkinliği detaylı olarak araştırılmaktadır.

## SUMMARY-

### RANİTİDİN

Ranitidin is a one of the new substance which antihistaminic H<sub>2</sub> receptor-blocked. In experimental investigation and clinical observations suggest that ranitidin most powerfull substance than cimetidine brumamide and methiamide as for as blocking H<sub>2</sub> receptors. In order to become a familiarize some of the our papers are presented.

AKADEMİK

### KAYNAKLAR--

- 1- Barbat. J ad Warrington. S.J. (Introduced by P. Turner): Effects of cimetidine and ranitidine on some non-invasive indices of cardiac function. Br. J. Pharmac. col 72 (1 .. 131 P (1981)
- 2- Bogues. K. Dixon. G. T Fowler. P.W.N. Jenner. Maconochie. J.G. Martin . L.E and Willoughby: Pharmacokinetics and bioavailability of ranitidine in humans Br. J. Pharmac. 73 (1). 275 P.. (1981) basal center, tıbbi panarmoni dergisi, 1981, 10 sayı, 125-130
- 3- Brimblecombe. R.W Duncan. W.A. Owen. D.A.A. and Persons. M. E: The pharmacology of burimamide and metiamide two histamine H<sub>2</sub>-Receptor antagonist. Fedn. Proc. 35 1931-1943. 1976
- 4- Carey. P.F and Martin . L.E: A high performance liquid chromatography method for the determination of ranitidine in plasma. Journal of liquida chromatography. 2 (9). 1291-1303. 1979
- 5- Daly. M.J. Humphrey Janet. M and Stables. R: Some in vitro and in vivo actions of the new histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist ranitidine., Br. J. Pharmac., 72 (1), 49-54., 1981 (lignit testi, etidol, 4-6, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404, 406, 408, 410, 412, 414, 416, 418, 420, 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458, 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 492, 494, 496, 498, 500, 502, 504, 506, 508, 510, 512, 514, 516, 518, 520, 522, 524, 526, 528, 530, 532, 534, 536, 538, 540, 542, 544, 546, 548, 550, 552, 554, 556, 558, 560, 562, 564, 566, 568, 570, 572, 574, 576, 578, 580, 582, 584, 586, 588, 590, 592, 594, 596, 598, 600, 602, 604, 606, 608, 610, 612, 614, 616, 618, 620, 622, 624, 626, 628, 630, 632, 634, 636, 638, 640, 642, 644, 646, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 662, 664, 666, 668, 670, 672, 674, 676, 678, 680, 682, 684, 686, 688, 690, 692, 694, 696, 698, 700, 702, 704, 706, 708, 710, 712, 714, 716, 718, 720, 722, 724, 726, 728, 730, 732, 734, 736, 738, 740, 742, 744, 746, 748, 750, 752, 754, 756, 758, 760, 762, 764, 766, 768, 770, 772, 774, 776, 778, 780, 782, 784, 786, 788, 790, 792, 794, 796, 798, 800, 802, 804, 806, 808, 810, 812, 814, 816, 818, 820, 822, 824, 826, 828, 830, 832, 834, 836, 838, 840, 842, 844, 846, 848, 850, 852, 854, 856, 858, 860, 862, 864, 866, 868, 870, 872, 874, 876, 878, 880, 882, 884, 886, 888, 890, 892, 894, 896, 898, 900, 902, 904, 906, 908, 910, 912, 914, 916, 918, 920, 922, 924, 926, 928, 930, 932, 934, 936, 938, 940, 942, 944, 946, 948, 950, 952, 954, 956, 958, 960, 962, 964, 966, 968, 970, 972, 974, 976, 978, 980, 982, 984, 986, 988, 990, 992, 994, 996, 998, 1000, 1002, 1004, 1006, 1008, 1010, 1012, 1014, 1016, 1018, 1020, 1022, 1024, 1026, 1028, 1030, 1032, 1034, 1036, 1038, 1040, 1042, 1044, 1046, 1048, 1050, 1052, 1054, 1056, 1058, 1060, 1062, 1064, 1066, 1068, 1070, 1072, 1074, 1076, 1078, 1080, 1082, 1084, 1086, 1088, 1090, 1092, 1094, 1096, 1098, 1100, 1102, 1104, 1106, 1108, 1110, 1112, 1114, 1116, 1118, 1120, 1122, 1124, 1126, 1128, 1130, 1132, 1134, 1136, 1138, 1140, 1142, 1144, 1146, 1148, 1150, 1152, 1154, 1156, 1158, 1160, 1162, 1164, 1166, 1168, 1170, 1172, 1174, 1176, 1178, 1180, 1182, 1184, 1186, 1188, 1190, 1192, 1194, 1196, 1198, 1200, 1202, 1204, 1206, 1208, 1210, 1212, 1214, 1216, 1218, 1220, 1222, 1224, 1226, 1228, 1230, 1232, 1234, 1236, 1238, 1240, 1242, 1244, 1246, 1248, 1250, 1252, 1254, 1256, 1258, 1260, 1262, 1264, 1266, 1268, 1270, 1272, 1274, 1276, 1278, 1280, 1282, 1284, 1286, 1288, 1290, 1292, 1294, 1296, 1298, 1300, 1302, 1304, 1306, 1308, 1310, 1312, 1314, 1316, 1318, 1320, 1322, 1324, 1326, 1328, 1330, 1332, 1334, 1336, 1338, 1340, 1342, 1344, 1346, 1348, 1350, 1352, 1354, 1356, 1358, 1360, 1362, 1364, 1366, 1368, 1370, 1372, 1374, 1376, 1378, 1380, 1382, 1384, 1386, 1388, 1390, 1392, 1394, 1396, 1398, 1400, 1402, 1404, 1406, 1408, 1410, 1412, 1414, 1416, 1418, 1420, 1422, 1424, 1426, 1428, 1430, 1432, 1434, 1436, 1438, 1440, 1442, 1444, 1446, 1448, 1450, 1452, 1454, 1456, 1458, 1460, 1462, 1464, 1466, 1468, 1470, 1472, 1474, 1476, 1478, 1480, 1482, 1484, 1486, 1488, 1490, 1492, 1494, 1496, 1498, 1500, 1502, 1504, 1506, 1508, 1510, 1512, 1514, 1516, 1518, 1520, 1522, 1524, 1526, 1528, 1530, 1532, 1534, 1536, 1538, 1540, 1542, 1544, 1546, 1548, 1550, 1552, 1554, 1556, 1558, 1560, 1562, 1564, 1566, 1568, 1570, 1572, 1574, 1576, 1578, 1580, 1582, 1584, 1586, 1588, 1590, 1592, 1594, 1596, 1598, 1600, 1602, 1604, 1606, 1608, 1610, 1612, 1614, 1616, 1618, 1620, 1622, 1624, 1626, 1628, 1630, 1632, 1634, 1636, 1638, 1640, 1642, 1644, 1646, 1648, 1650, 1652, 1654, 1656, 1658, 1660, 1662, 1664, 1666, 1668, 1670, 1672, 1674, 1676, 1678, 1680, 1682, 1684, 1686, 1688, 1690, 1692, 1694, 1696, 1698, 1700, 1702, 1704, 1706, 1708, 1710, 1712, 1714, 1716, 1718, 1720, 1722, 1724, 1726, 1728, 1730, 1732, 1734, 1736, 1738, 1740, 1742, 1744, 1746, 1748, 1750, 1752, 1754, 1756, 1758, 1760, 1762, 1764, 1766, 1768, 1770, 1772, 1774, 1776, 1778, 1780, 1782, 1784, 1786, 1788, 1790, 1792, 1794, 1796, 1798, 1800, 1802, 1804, 1806, 1808, 1810, 1812, 1814, 1816, 1818, 1820, 1822, 1824, 1826, 1828, 1830, 1832, 1834, 1836, 1838, 1840, 1842, 1844, 1846, 1848, 1850, 1852, 1854, 1856, 1858, 1860, 1862, 1864, 1866, 1868, 1870, 1872, 1874, 1876, 1878, 1880, 1882, 1884, 1886, 1888, 1890, 1892, 1894, 1896, 1898, 1900, 1902, 1904, 1906, 1908, 1910, 1912, 1914, 1916, 1918, 1920, 1922, 1924, 1926, 1928, 1930, 1932, 1934, 1936, 1938, 1940, 1942, 1944, 1946, 1948, 1950, 1952, 1954, 1956, 1958, 1960, 1962, 1964, 1966, 1968, 1970, 1972, 1974, 1976, 1978, 1980, 1982, 1984, 1986, 1988, 1990, 1992, 1994, 1996, 1998, 2000, 2002, 2004, 2006, 2008, 2010, 2012, 2014, 2016, 2018, 2020, 2022, 2024, 2026, 2028, 2030, 2032, 2034, 2036, 2038, 2040, 2042, 2044, 2046, 2048, 2050, 2052, 2054, 2056, 2058, 2060, 2062, 2064, 2066, 2068, 2070, 2072, 2074, 2076, 2078, 2080, 2082, 2084, 2086, 2088, 2090, 2092, 2094, 2096, 2098, 2100, 2102, 2104, 2106, 2108, 2110, 2112, 2114, 2116, 2118, 2120, 2122, 2124, 2126, 2128, 2130, 2132, 2134, 2136, 2138, 2140, 2142, 2144, 2146, 2148, 2150, 2152, 2154, 2156, 2158, 2160, 2162, 2164, 2166, 2168, 2170, 2172, 2174, 2176, 2178, 2180, 2182, 2184, 2186, 2188, 2190, 2192, 2194, 2196, 2198, 2200, 2202, 2204, 2206, 2208, 2210, 2212, 2214, 2216, 2218, 2220, 2222, 2224, 2226, 2228, 2230, 2232, 2234, 2236, 2238, 2240, 2242, 2244, 2246, 2248, 2250, 2252, 2254, 2256, 2258, 2260, 2262, 2264, 2266, 2268, 2270, 2272, 2274, 2276, 2278, 2280, 2282, 2284, 2286, 2288, 2290, 2292, 2294, 2296, 2298, 2300, 2302, 2304, 2306, 2308, 2310, 2312, 2314, 2316, 2318, 2320, 2322, 2324, 2326, 2328, 2330, 2332, 2334, 2336, 2338, 2340, 2342, 2344, 2346, 2348, 2350, 2352, 2354, 2356, 2358, 2360, 2362, 2364, 2366, 2368, 2370, 2372, 2374, 2376, 2378, 2380, 2382, 2384, 2386, 2388, 2390, 2392, 2394, 2396, 2398, 2400, 2402, 2404, 2406, 2408, 2410, 2412, 2414, 2416, 2418, 2420, 2422, 2424, 2426, 2428, 2430, 2432, 2434, 2436, 2438, 2440, 2442, 2444, 2446, 2448, 2450, 2452, 2454, 2456, 2458, 2460, 2462, 2464, 2466, 2468, 2470, 2472, 2474, 2476, 2478, 2480, 2482, 2484, 2486, 2488, 2490, 2492, 2494, 2496, 2498, 2500, 2502, 2504, 2506, 2508, 2510, 2512, 2514, 2516, 2518, 2520, 2522, 2524, 2526, 2528, 2530, 2532, 2534, 2536, 2538, 2540, 2542, 2544, 2546, 2548, 2550, 2552, 2554, 2556, 2558, 2560, 2562, 2564, 2566, 2568, 2570, 2572, 2574, 2576, 2578, 2580, 2582, 2584, 2586, 2588, 2590, 2592, 2594, 2596, 2598, 2600, 2602, 2604, 2606, 2608, 2610, 2612, 2614, 2616, 2618, 2620, 2622, 2624, 2626, 2628, 2630, 2632, 2634, 2636, 2638, 2640, 2642, 2644, 2646, 2648, 2650, 2652, 2654, 2656, 2658, 2660, 2662, 2664, 2666, 2668, 2670, 2672, 2674, 2676, 2678, 2680, 2682, 2684, 2686, 2688, 2690, 2692, 2694, 2696, 2698, 2700, 2702, 2704, 2706, 2708, 2710, 2712, 2714, 2716, 2718, 2720, 2722, 2724, 2726, 2728, 2730, 2732, 2734, 2736, 2738, 2740, 2742, 2744, 2746, 2748, 2750, 2752, 2754, 2756, 2758, 2760, 2762, 2764, 2766, 2768, 2770, 2772, 2774, 2776, 2778, 2780, 2782, 2784, 2786, 2788, 2790, 2792, 2794, 2796, 2798, 2800, 2802, 2804, 2806, 2808, 2810, 2812, 2814, 2816, 2818, 2820, 2822, 2824, 2826, 2828, 2830, 2832, 2834, 2836, 2838, 2840, 2842, 2844, 2846, 2848, 2850, 2852, 2854, 2856, 2858, 2860, 2862, 2864, 2866, 2868, 2870, 2872, 2874, 2876, 2878, 2880, 2882, 2884, 2886, 2888, 2890, 2892, 2894, 2896, 2898, 2900, 2902, 2904, 2906, 2908, 2910, 2912, 2914, 2916, 2918, 2920, 2922, 2924, 2926, 2928, 2930, 2932, 2934, 2936, 2938, 2940, 2942, 2944, 2946, 2948, 2950, 2952, 2954, 2956, 2958, 2960, 2962, 2964, 2966, 2968, 2970, 2972, 2974, 2976, 2978, 2980, 2982, 2984, 2986, 2988, 2990, 2992, 2994, 2996, 2998, 3000, 3002, 3004, 3006, 3008, 3010, 3012, 3014, 3016, 3018, 3020, 3022, 3024, 3026, 3028, 3030, 3032, 3034, 3036, 3038, 3040, 3042, 3044, 3046, 3048, 3050, 3052, 3054, 3056, 3058, 3060, 3062, 3064, 3066, 3068, 3070, 3072, 3074, 3076, 3078, 3080, 3082, 3084, 3086, 3088, 3090, 3092, 3094, 3096, 3098, 3100, 3102, 3104, 3106, 3108, 3110, 3112, 3114, 3116, 3118, 3120, 3122, 3124, 3126, 3128, 3130, 3132, 3134, 3136, 3138, 3140, 3142, 3144, 3146, 3148, 3150, 3152, 3154, 3156, 3158, 3160, 3162, 3164, 3166, 3168, 3170, 3172, 3174, 3176, 3178, 3180, 3182, 3184, 3186, 3188, 3190, 3192, 3194, 3196, 3198, 3200, 3202, 3204, 3206, 3208, 3210, 3212, 3214, 3216, 3218, 3220, 3222, 3224, 3226, 3228, 3230, 3232, 3234, 3236, 3238, 3240, 3242, 3244, 3246, 3248, 3250, 3252, 3254, 3256, 3258, 3260, 3262, 3264, 3266, 3268, 3270, 3272, 3274, 3276, 3278, 3280, 3282, 3284, 3286, 3288, 3290, 3292, 3294, 3296, 3298, 3300, 3302, 3304, 3306, 3308, 3310, 3312, 3314, 3316, 3318, 3320, 3322, 3324, 3326, 3328, 3330, 3332, 3334, 3336, 3338, 3340, 3342, 3344, 3346, 3348, 3350, 3352, 3354, 3356, 3358, 3360, 3362, 3364, 3366, 3368, 3370, 3372, 3374, 3376, 3378, 3380, 3382, 3384, 3386, 3388, 3390, 3392, 3394, 3396, 3398, 3400, 3402, 3404, 3406, 3408, 3410, 3412, 3414, 3416, 3418, 3420, 3422, 3424, 3426, 3428, 3430, 3432, 3434, 3436, 3438, 3440, 3442, 3444, 3446, 3448, 3450, 3452, 3454, 3456, 3458, 3460, 3462, 3464, 3466, 3468, 3470, 3472, 3474, 3476, 3478, 3480, 3482, 3484, 3486, 3488, 3490, 3492, 3494, 3496, 3498, 3500, 3502, 3504, 3506, 3508, 3510, 3512, 3514, 3516, 3518, 3520, 3522, 3524, 3526, 3528, 3530, 3532, 3534, 3536, 3538, 3540, 3542, 3544, 3546, 3548, 3550, 3552, 3554, 3556, 3558, 3560, 3562, 3564, 3566, 3568, 3570, 3572, 3574, 3576, 3578, 3580, 3582, 3584, 3586, 3588, 3590, 3592, 3594, 3596, 3598, 3600, 3602, 3604, 3606, 3608, 3610, 3612, 3614, 3616, 3618, 3620, 3622, 3624, 3626, 3628, 3630, 3632, 3634, 3636, 3638, 3640, 3642, 3644, 3646, 3648, 3650, 3652, 3654, 3656, 3658, 3660, 3662, 3664, 3666, 3668, 3670, 3672, 3674, 3676, 3678, 3680, 3682, 3684, 3686, 3688, 3690, 3692, 3694, 3696, 3698, 3700, 3702, 3704, 3706, 3708, 3710, 3712, 3714, 3716, 3718, 3720, 3722, 3724, 3726, 3728, 3730, 3732, 3734, 3736, 3738, 3740, 3742, 3744, 3746, 3748, 3750, 3752, 3754, 3756, 3758, 3760, 3762, 3764, 3766, 3768, 3770, 3772, 3774, 3776, 3778, 3780, 3782, 3784, 3786, 3788, 3790, 3792, 3794, 3796, 3798, 3800, 3802, 3804, 3806, 3808, 3810, 3812, 3814, 3816, 3818, 3820, 3822, 3824, 3826, 3828, 3830, 3832, 3834, 3836, 3838, 3840, 3842, 3844, 3846, 3848, 3850, 3852, 3854, 3856, 3858, 3860, 3862, 3864, 3866, 3868, 3870, 3872, 3874, 3876, 3878, 3880, 3882, 3884, 3886, 3888, 3890, 3892, 3894, 3896, 3898, 3900, 3902, 3904, 3906, 3908, 3910, 3912, 3914, 3916, 3918, 3920, 3922, 3924, 3926, 3928, 3930, 3932, 3934, 3936, 3938, 3940, 3942, 3944, 3946, 3948, 3950, 3952, 3954, 3956, 3958, 3960, 3962, 3964, 3966, 3968, 3970, 3972, 3974, 3976, 3978, 3980, 3982, 3984, 3986, 3988, 3990, 3992, 3994, 3

- 7- Durant. G.J., Ganellin. C.R., Parsons. M.E., Rasmussen. A.C and Rawlings. D.A: S.K.F 93479, a potent and long acting histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist Br. J. Pharmac., 74(1), 200 P., 1981

8- Fellow. I., Jenner. W.N., Martin. L.E. and Willoughby. A. Ü: A development of a radioimmunassay for ranitidine in biological fluids., Br. J. Pharmac., submitted for the london meeting. December., 1980

9- Kayaalp. O. Rasyonel tedavi yönünden Tibbi Farmakoloji. cilt 2, sh 1150 Ay yıldız matbaası., 1979., ANKARA