

**ELEKTRİKSEL OLARAK STİMÜLE EDİLMİŞ SIÇAN MİDE
FUNDUS VE İLEUMUNDA HİSTAMİN VE NİTRİK
OKSİDİN ETKİLERİ**

111383

(DOKTORA TEZİ)

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Aşkın HEKİMOĞLU

111383

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Ramazan ÇİÇEK

ÖNSÖZ

Doktora öğrenimim süresince ve Doktora Tezimin hazırlanmasında deneyimlerinden yararlandığım Tez Yöneticim Doç. Dr. Ramazan ÇİÇEK başta olmak üzere, tezimin hazırlanması aşamasında yardım ve tecrübelerinden istifade ettiğim Prof. Dr. Yusuf ÇELİK, Uzm. Dr. Ensari GÜNELİ ve Arş. Gör. Zeki AKKUŞ'a en içten duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

A-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
B-GENEL BİLGİLER.....	4
a)Gastrointestinal fonksiyonun sinirsel kontrolü.....	5
b)Gastrointestinal sistem düz kasının elektriksel aktivitesi.....	8
c)Mide barsak kanalının farmakolojik yönden sinirsel kontrolü.....	10
d)Çalışmada kullanılan maddeler hakkında genel bilgiler.....	13
e)Heksametonyum.....	13
f)Atropin.....	13
g)İndometasin.....	14
h)Propranolol.....	14
ı)Famotidin.....	14
i)Ranitidin.....	14
j)(R)- α -metilhistamin.....	15
k)Tiyoperamid.....	15
l)L-Arginin.....	15
m)L-NAME.....	18
C- MATERYAL VE METOD.....	22
D-BULGULAR.....	29
E-TARTIŞMA.....	52
F-ÖZET.....	59
G-SUMMARY.....	61
H-KAYNAKLAR.....	63

GİRİŞ VE AMAÇ

Otakoidler; nöroregülatörler ve hormonlar dışında kalan ve çeşitli biyolojik sistemlerde güçlü etki yapan, hücrelerde sentez edilip depolanan veya uygun koşullarda depolanmadan hemen salıverilen endojen aktif maddelerdir. Otakoidlerin biyolojik niteliklerine en uygun düşen diğer bir adları lokal hormonlardır. Bu maddelere ayrıca otofarmakolojik maddeler adı da verilir.

Otakoidler yani lokal hormonlar sentez edilip salıverildikleri hücreyi ya da onun yakın çevresindeki diğer hücreleri etkilerler. Fizyolojik durumda salıverildikleri yerde ve dar bir alan içinde etki için yeterli konsantrasyon oluşturabilirler. Dolaşıma geçmezler veya geçseler bile kanda çabuk yıkıldıklarından veya akciğerlerden geçerken orada tutulduklarından kanla taşınmak suretiyle diğer yerlerde etki oluşturamazlar. Prostaglandinler gibi bazı otakoidler vücutta hemen bütün hücre türleri tarafından sentez edilip salıverildiklerinden lokal etki yapmadıkları izlenimini verirler ve bazı hormonlar gibi yaygın etkinlik gösterirler. Otakoid salgılayan hücreler çevrelerindeki hücreleri parakrin iletişim ile etkilerler ve etkiledikleri alanın boyutları bakımından paranöronlara ve parakrin bezlere benzerler.

Barsak hormonları: Temel biyolojik nitelikleri bakımından kısmen otakoidlere kısmen de hormonlara benzerler. Bu maddeler mide barsak mukozasındaki ve pankreastaki bireysel hücreler ve hücre kümeleri tarafından salgılanırlar. Hem otakoidler gibi lokal etki yapabilirler ve hem de hormonlar gibi dolaşıma karışıp etki oluştururlar. Ancak hormon olarak etkiledikleri yer genellikle mide-barsak kanalı ve ekleridir. Anılan yerlerde motilite, ekzokrin salgılama (bazen endokrin salgılama) sindirim ve absorpsiyon olayları üzerinde önemli etkileri vardır. Hepsi de polipeptiddir. Barsak hormonları olan maddeler şunlardır: gastrin, kolesistokinin, sekretin, gastrik inhibitör polipeptid, enteroglukagon, P maddesi, Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) , somatostatin, motilin, bombezin, pankreatik polipeptid, nörotensin. Barsak hormonları olan peptidlerin çoğu aynı zamanda santral sinir sisteminde ve periferik otonom veya duyuusal sinirlerde bulunan çeşitli peptiderjik nöronların da nöromediyatörleridir.

Otakoidler içinde ilk bulunan ve üzerinde en fazla araştırma yapılmış olan komponent histamindir. Histaminin çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylara katkısı vardır bu nedenle bazı ilaçların etki mekanizmasında ve yan tesirlerinin meydana gelmesinde rol oynar.

Histamin kimyaca β -imidazoletilamin'dir. Biri etil grubunun ucunda ve diğeri imidazol halkası içinde olmak üzere iki amin grubu içerir. Belirli

hücrelerde histidin histidin dekarboksilaz tarafından dekarboksillenmesiyle sentezlenir. Bu enzimi selektif olarak inhibe eden α -fluorometilhistidin ve tritokalin periferik dokularda ve beyinde histamin düzeyini azaltır.

Histamin memeli dokularında nöronal ve nöronal olmayan kompartmanlarda ve merkezi sinir sisteminde tesbit edilmiştir. Vücutta yerleştiği yapılar başlıca üç gruba ayrılır; mast hücreleri, histaminerjik nöronlar ve mide mukozasındaki enterokromafin benzeri hücreler. Buralarda primer nörotransmitter ve nöromodülatör olarak rol oynar (1). Çeşitli alerjenlere karşı oluşan hipersensitivite reaksiyonlarında salıverildiği zaman sistemik etkilerinin yanı sıra nöronal olaylara da aracılık eder (2).

Histamin reseptörlerinin H_1 , H_2 ve H_3 olmak üzere üç alt tipi ayırılmıştır (3). Sıçan ince barsağında bu üç tip reseptörün de bulunduğu gösterilmiştir(4,5). Gastrointestinal sistemde barsak duvarları, mast hücreleri ve bazofillere yerleşmiş olan histamin (6) sıçan ince barsağında longitudinal düz kasları kasar ve bu etki bir H_1 reseptör blokörü olan mepiramin tarafından antagonize edilir (7). Kobay ileum miyenterik pleksus nöronlarında histamin H_2 reseptörler aracılığı ile tetrodoksine duyarlı asetilkolin salıverilmesine neden olur (8). Histamin H_2 agonistleri kobay ileum longitudinal düz kasında elektriksel olarak uyarılmış kontraksiyonların amplitüdünü artırır ve miyenterik pleksustaki eksitatör motor nöronları aktive eder (7,9).

Histamin düz kas, salgı bezi, myokard ve sinir hücreleri üzerindeki histamin reseptörlerini aktive ederek direkt etkilerini oluşturur. Santral sinir sisteminde kısıtlı bir dağılım gösteren histaminin presinaptik H_3 reseptörleri uyararak nöronlardan nörotransmitter madde salıverilmesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Daha sonra aynı etkinin ileti solunum yollarında, gasrointestinal sistemde de varlığı tesbit edilmiştir.

Histamin H_1 ve H_2 reseptör antagonistleri sıçan ileumunda elektriksel stimülasyonla uyarılan atropine dirençli longitudinal kas kontraksiyonlarını inhibe eder. Bu inhibitör etki H_1 ve H_2 reseptörlerinin dışındaki reseptörler aracılığı ile gerçekleştirilir. Histamin benzer koşullarda eksojen bradikinin tarafından oluşturulan kontraksiyonları inhibe etmediğinden bu inhibitör etkinin direkt olarak değil enterik nöronlar aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir (10).

Histamin H_3 reseptörleri orijinal olarak sıçan serebral korteksinde histamin içeren sinir terminallerinde inhibitör otoreseptörler olarak tanımlanmıştır (11). Ancak hem santral (12) hem periferik dokularda (13) H_3 stimülasyon ile çeşitli nörotransmitterlerin salıverilmesinin inhibe edildiği de gösterildikten sonra kobay ince barsağında H_3 ligandlarının bağlanma bölgeleri tesbit edilmiştir (14). Nitrik oksit (NO) gastrointestinal kanalın ana non-adrenerjik

non-kolinerjik nörotransmitteridir. Nitrik oksit sentaz (NOS) gastrointestinal kanal miyenterik pleksusunda nitrik oksit sentez ve salınımına aracılık eder (15,16). Nitrik oksit miyenterik pleksusun sinirsel olarak uyarılmasıyla düz kaslarda gevşeme oluşturur (17). Nitrik oksidin en önemli etkisi guanilat siklazın solubl formunu aktive ederek hedef dokularda sGMP'nin birikmesini sağlamasıdır (18).

Nitrik oksit sentazın damar endotel hücrelerinde, monosit/makrofajlarda, nöronlar ve glia hücrelerinde bulunan çeşitli izoformlarının bulunduğu saptanmıştır. Bu hücrelerde nitrik oksit sentazın L-argininden nitrik oksit oluşmasını katalize ettiği ve nitrik oksit sentaz aktivasyonu sonucu salıverilen nitrik oksidin kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde, immun savunma mekanizmalarında, periferik ve santral sinir sisteminde sinaptik aşırımın modülasyonunda rol oynadığı saptanmıştır.

Beynin incelenen birçok bölgesinde presinaptik nöron uçlarında ve postsinaptik nöronlarda nöronal nitrik oksit sentazın mevcut olduğu ve sinaptik aşırımın modülasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Depolarizasyon sırasında kalsiyum kanallarının açılması veya glutamat ve aspartat gibi agonist maddeler tarafından reseptörle kenetli katyon kanallarının açılması sonucu nöronlara Ca^{2+} girişinin artması Ca^{2+} 'a duyarlı konstitütif bir enzim olan nöronal nitrik oksit sentazı aktive eder ve nitrik oksit sentezini artırır. Nitrik oksit klasik nöromediatörlerden farklı olarak nöronlarda veziküller içinde depo edilmez. Üretilen nitrik oksit hemen nöron dışına salıverilir ve lipofilik olması nedeniyle salıverildiği hücrenin çevresinde nisbeten geniş bir alana yayılır; hücre ve sinir uçlarının içine kolaylıkla sokulur. Hedef hücrelerde solübl guanilat siklaz/sGMP sistemini aktive ederek etki oluşturur. Serebral korteksteki bütün nöronların bu sistem aracılığı ile nitrik okside cevap verebildiği gösterilmiştir.

Costa ve arkadaşları kobay ince barsağında da nitrik oksidin sentez edildiğini (15), Yuan ve arkadaşları kobay ileumunun miyenterik gangliyonlarında nitrik oksidin sinaptik transmisyonu inhibe ettiğini (19), Garrison ve arkadaşları ise histaminin bir çok dokuda nitrik oksit salıverilmesine neden olduğunu göstermişlerdir (20).

Ancak kobay ileumunda histaminin nitrik oksit sentezini uyararak sinaptik transmisyonu inhibe etmesinin mümkün olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (21).

Amacımız histamine dirençli bir hayvan cinsi olan ve çoğu yerde histamin yerine serotonin bulunduran sıçanlarda mide ve ileumdaki kolinerjik nörotransmisyonunun histamin ile inhibe edilip edilmediğini göstermek ve bunu saptayabilirsek bu etkide nitrik oksidin bir rolünün bulunup bulunmadığını araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

GİS FİZYOLOJİSİ VE GİS'İN OTONOMİK KONTROLÜ

Gastrointestinal sistem (GİS) su, elektrolit ve gıdaların vücuda alınımını sağlar. Gıdaların sindirim kanalında hareket etmesi, sindirim kanalına salgıların salgılanması, gıda, su ve elektrolitlerin absorpsiyonu ve sindirim artıklarının uzaklaştırılması gibi fonksiyonların kontrolü sinirsel ve hormonal mekanizmalar aracılığı ile olur.

Gastrointestinal çeperin örneğin ince barsak duvarının kesiti dış yüzeyden içe doğru şöyledir :

- 1) seroza ,
- 2) longitudinal kas tabakası ,
- 3) sirküler kas tabakası ,
- 4) submukoza ,
- 5) mukoza.

Bunun dışında seyrek düz kas liflerinden oluşmuş bir tabaka olan muskularis mukoza mukozanın daha derin tabakalarında uzanır. Gastrointestinal sistemin motor işlevleri düz kasın farklı tabakaları tarafından gerçekleştirilir.

Gastrointestinal kanaldaki bireysel düz kas lifleri 1000 kadar liften oluşmuş demetler şeklindedir ve longitudinal kas tabakasında bu demetler barsak kanalı boyunca uzunlamasına uzanır, sirküler kas tabakasında ise barsağın çevresinde uzanırlar. Her demetin içindeki kas lifleri birbirleriyle iyonların bir hücreden diğerine düşük rezistansla hareketine izin veren çok sayıda kavşak (gap junction) ile elektriksel olarak bağlanmışlardır. Böylece her demetin içindeki elektrik sinyalleri bir liften diğer life kolayca ulaşır.

Düz kas liflerinin demetleri birbirinden ayrıdır ancak birçok noktada birleşirler. Yani kas kitlesi içinde herhangi bir yerde aksiyon potansiyeli oluştuğunda bu genellikle kas içinde tüm yönlere doğru yayılır. Ancak uyarının ulaştığı uzaklık kasın uyarılabilirliğine bağlıdır. Bazen yalnızca birkaç milimetre, bazen de ince barsak kanalının tüm uzunluğu boyunca ilerleyebilir. Ayrıca longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında da bağlantılar vardır ve bu kas tabakaları arasında da uyarının iletilmesi görülebilir.

GASTROİNTESTİNAL FONKSİYONUN SİNİRSEL KONTROLÜ

Gastrointestinal kanal enterik sinir sistemi ile innerve edilmiştir.

Bu sistem 2 pleksustan ibarettir.

1)Longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında yer alan myenterik veya Auerbach pleksusu denilen dış pleksus

2)Submukozada yer alan submukozal veya Meissner pleksusu denilen iç pleksus.

Myenterik pleksus temel olarak gastrointestinal hareketleri kontrol ederken submukozal pleksus başlıca gastrointestinal sekresyon ve lokal kan akımını kontrol eder.

Gastrointestinal epitel veya barsak duvarından köken alan duyuşal sinir uçları vardır. Bunlar daha sonra enterik sistemin her iki pleksusuna; sempatik sinir sisteminin prevertebral gangliyonlarına afferent lifler gönderirler. Bu liflerin bir kısmı sempatik sinirlerle beraber ilerleyerek medulla spinalise ulaşırken diğerkleri de vagus siniri içinde beyin sapına kadar ilerler. Bu duyuşal sinirler barsağın içinde lokal refleksler oluşturabilir .

Myenterik ve submukozal pleksuslar arasında farklar vardır:

Myenterik pleksus genel olarak gastrointestinal kanalın tümü boyunca uzanan birbirleriyle ilişkili nöronların zincir şeklinde sıralanmasıyla meydana gelmiştir. Benzer zincirler biri diğerkine paralel olarak ve birkaç milimetre aralıkla barsak duvarının tüm çevresinde yerleşmişlerdir. Farklı zincirler aynı zamanda bir diğeri ile ve yine derindeki submukozal pleksus ile lateral bağlantılara sahiptir.

Myenterik pleksus barsak duvarı boyunca yukarıdan aşağıya doğru uzandığı için ve yine barsak düz kasının longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında yer aldığından temel olarak barsak boyunca oluşan motor aktivitenin kontrolü ile ilgilidir. Uyarıldığında :

- 1-Artmış tonik kontraksiyon veya barsak duvarının tonusunun artması;
- 2-Ritmik kontraksiyonların yoğunluğunda artma;
- 3-Kontraksiyon ritminin hızında hafifçe artma;
- 4-Barsak çeperi boyunca eksitatör dalgaların yayılma hızında artma görülür.

Miyenterik pleksus tamamen uyarıcı olarak ele alınmamalıdır. Çünkü bazı nöronları inhibitördür. Bu sinir lifleri terminal uçlarından vazoaaktif intestinal polipeptid gibi inhibitör transmitterler salgırlar. İnhibitör sinyaller, pilor sfinkteri gibi midenin boşalmasını ve ileoçekal valv gibi ince barsak içeriğinin çekuma boşalmasını kontrol eden, gastrointestinal

kanalın birbirini takip eden segmentleri arasındaki gıdanın hareketini engelleyici intestinal sfinkter kaslarının inhibisyonu için özellikle yararlıdır.

Submukozal plexus miyenterik plexusun tersine her bir küçük barsak segmentinin iç duvarındaki fonksiyon ile ilişkilidir. Örneğin birçok duyuşal sinyal gastrointestinal epitelden kaynaklanır ve daha sonra submukozal plexusta toplanarak lokal intestinal sekresyon, lokal absorpsiyon ve mide mukozasının çeşitli derecelerde katlanmasına neden olan submukozal kasın lokal kontraksiyonuna yardımcı olur.

Gastrointestinal kanalın otonomik kontrolü sempatik ve parasempatik sistem tarafından yapılır.

Gastrointestinal sistemin parasempatik nöronları santral sinir sisteminin kranial ve sakral bölgelerinden kaynaklanmaktadır. Sindirim sisteminin ağız ve farengal bölgeye giden birkaç parasempatik lifi hariç kranial parasempatikler vagus siniri içinde taşınırlar.

Parasempatik sistemin postgangliyonik nöronları miyenterik ve submukozal plexus içinde yerleşmişlerdir ve parasempatik sinirlerin uyarılması enterik sinir sisteminin tamamında genel bir aktivite artışına neden olur. Dolayısıyla genel olarak gastrointestinal fonksiyonların artması gözlenir. Ancak bazı kolinerjik enterik nöronların inhibitör nöronlar olması ve bazı fonksiyonları inhibe etmeleri nedeniyle gastrointestinal fonksiyonlarda her zaman aktivasyon yapmaları beklenmez.

Gastrointestinal kanalın sempatik lifleri omuriliğin T₅-L₂ segmentleri arasından kaynaklanır. Barsakları innerve eden pregangliyonik liflerin çoğu medulla spinalisi terk ettikten sonra sempatik zincir içine girer. Bu zincirleri terk ederek çöliak gangliyon ve çeşitli mezenterik gangliyonlarda sonlanır. Burada daha çok postgangliyonik nöron gövdeleri yerleşmiştir ve postgangliyonik lifler buradan ayrılarak postgangliyonik sempatik sinir lifleri içinde ilerleyerek hedef organlar ve hedef yapılarıdaki efektör hücrelerle nöroefektör kavşak yaparak sonlanır ve bu şekilde tüm gastrointestinal sisteme geçer. Sempatik sinirler; parasempatik nöronlarda görüldüğü gibi ağız boşluğu ve anüse yakın bölgelerde yoğun olarak dallar vermez, bilakis gastrointestinal kanalın tamamını innerve eder. Sempatik sinir terminallerinden noradrenalin salgılanır.

Genel olarak sempatik sinir sisteminin uyarılması parasempatik sistemin neden olduğu etkilerin tersine gastrointestinal kanalda inhibisyona neden olur. Mide-barsak kanalında çeper düz kaslarında gevşeme yapar. Bu etkiden hem α hem de β_2 adrenerjik reseptörler sorumludur. Alfa reseptörler düz kasta değil fakat Auerbach plexusundaki kolinerjik nöronların düz kaslarla kavşak yapan ucunda bulunurlar; bu reseptörlerin aktivasyonu sonucu

asetilkolin saliverilmesi azalır ve düz kas gevşer. β_2 reseptörler düz kas hücresinde bulunurlar. Bu reseptörlerin uyarılması GİS düz kasında tonüs ve motilitenin azalmasına neden olurken sfinkterlerde kasılmaya neden olur.

Barsaklardan birçok afferent duyuşal sinir lifleri çıkar. Bunların bazılarının hücre gövdeleri enterik sinir sistemi içinde bulunur. Bu sinirler barsak mukozasının irritasyonu, barsakların aşırı distansiyonu ve bazı kimyasal maddelerin oluşturduğu kimyasal stimülasyon ile uyarılabilirler. Bu liflerden gelen sinyaller uyarılmaya veya barsak hareketlerinde ve sekresyonunda inhibisyona neden olabilirler.

Enterik sinir sisteminin anatomik düzeni; sempatik ve parasempatik sistem ile olan bağlantıları; gastrointestinal sistemin kontrolü için gerekli olan üç tip gastrointestinal refleksin meydana gelmesini sağlar. Bunlar :

- 1)Enterik sinir sisteminin tamamen içinde oluşan refleksler. Bu reflekslerin arasında gastrointestinal sekresyonu, peristaltizmi , karıştırıcı kontraksiyonları ,lokal inhibitör etkileri kontrol eden refleksler bulunur.
- 2)Barsaklardan başlayıp prevertebral sempatik gangliyonlara giden ve gastrointestinal kanala geri dönen refleksler. Gastrointestinal kanalda bu refleksler stimulusları uzun mesafeler boyunca iletebilirler. Kolonun boşalmasını sağlayan mideden doğan sinyaller (gastrokolik refleks), mide motilitesi ve sekresyonunu inhibe eden ince barsak ve kolondan kaynaklanan sinyaller (enterogastrik refleks) ve ileum içeriğinin kolona boşalmasını inhibe eden kolondan kaynaklanan sinyaller (kolonileal refleks) gibi.
- 3)Medulla spinalise ve beyin sapına giden ve tekrar gastrointestinal kanala geri dönen refleksler

Bunlar özellikle :

- a)Mide ve duodenumdan kaynaklanan, beyin sapına giden ve mideye geri dönen, vagus ile nakledilen, midenin motor hareketlerini ve salgısını kontrol eden refleksler;
- b)Tüm gastrointestinal kanalda genel bir inhibisyon yaratan ağrı refleksleri;
- c)Medulla spinalise gelen ve geri dönüp, defekasyon için gerekli kuvvetli kolonik rektal ve abdominal kontraksiyonları yaratan defekasyon refleksleridir.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM DÜZ KASININ ELEKTRİKSEL AKTİVİTESİ

GİS kanalının düz kası sürekli fakat yavaş bir elektriksel yapıya sahiptir. Bu aktivitede iki temel elektriksel dalga tipi bulunur. Bunlar :

- 1) Yavaş dalgalar;
- 2) Dikensi (sivri) dalgalarıdır.

Ayrıca gastrointestinal düz kasın istirahat membran potansiyelinin voltajı farklı düzeylere değişebilir; bu da gastrointestinal kanalın motor aktivitesinin kontrolünde önemli rol oynar.

Gastrointestinal kasılmaların çoğu ritmik olarak gerçekleşir ve bu ritm daha çok düz kas membran potansiyelindeki yavaş dalga diye adlandırılan dalgaların frekansı ile belirlenir. Bu dalgalar aksiyon potansiyelleri değildirler. Buna karşılık istirahat membran potansiyelindeki yavaş ve dalgalanmalar gösteren değişikliklerdir. Şiddetleri 5 ile 15 milivolt arasında değişir ve frekansları insan gastrointestinal kanalının farklı bölümlerinde dakikada 3 ile 12 arasındadır, mide korpusunda yaklaşık 3, duodenumda 12 kadar ve terminal ileumda yaklaşık 8 veya 9 kadardır. Bu nedenle midenin korpus bölümünün kasılma ritmi sıklıkla dakikada 3, duodenumda yaklaşık 12 ve ileumda ise 8 ila 9'dur.

Yavaş dalgaların nedeni bilinmemektedir. Ancak sodyum pompasının pompalama aktivitesindeki yavaş gelişen dalgalanmalardan kaynaklandığına inanılmaktadır.

Mide hariç gastrointestinal kanalın çoğu bölgesinde yavaş dalgaların kendileri genellikle kas kasılmasına neden olmazlar. Buna karşılık temel olarak ara sıra görülen dikensi potansiyellerin doğmasını kontrol ederler ve dikensi potansiyeller de takiben kas kasılmasının çoğuna neden olurlar. Dikensi potansiyeller gerçek aksiyon potansiyelleridirler.

Gastrointestinal düz kasın istirahat potansiyeli yaklaşık -40 milivolttan daha pozitif olduğunda (normal membran istirahat potansiyeli -50 ile -60 milivolt arasındadır) otomatik olarak oluşurlar. Bu nedenle yavaş dalgaların tepе noktalarının -40 milivoltun üstü düzeyine yükseldiği yani -40 milivolttan daha az negatif olduğu her seferde dikensi potansiyel görülür. Genellikle saniyede 1 ile 10 dikensi potansiyel görülür.

Gastrointestinal düz kastaki dikensi potansiyeller, büyük sinir liflerinde her biri 10 ile 20 milisaniye kadar süren aksiyon potansiyellerine göre 10 ile 40 misli kadar daha uzun sürmektedir.

Gastrointestinal düz kas ile sinir liflerinin aksiyon potansiyelleri arasındaki diğer bir önemli farklılık da oluşma şekilleridir. Sinir liflerinde aksiyon potansiyelleri hemen tamamen sodyum iyonlarının sodyum kanallarından nöronların içine hızla girmesiyle gerçekleşir. Gastrointestinal düz kasta ise aksiyon potansiyeli oluşumundan sorumlu kanallar oldukça farklıdır. Bu kanallar çok sayıda kalsiyum iyonunun yanı sıra daha az sayıda sodyum iyonunun girmesine izin vermekte, bu nedenle kalsiyum-sodyum kanalları adını almaktadır. Bu kanalların hızlı sodyum kanallarına kıyasla daha yavaş açılıp kapanmaları aksiyon potansiyelinin uzun sürmesinden sorumludur. Ayrıca aksiyon potansiyeli sırasında kalsiyum iyonlarının kas lifinin içine fazla miktarda geçmesi ince barsak kasılmasında da özel bir rol oynar.

Yavaş dalga ve dikensi potansiyellere ilave olarak istirahat membran potansiyeli düzeylerinde de değişiklik olabilir. Normal şartlar altında istirahat membran potansiyeli ortalama -56 milivolttur, fakat birçok faktör bu düzeye etki edebilir. Potansiyel daha fazla pozitif olduğunda kas daha kolay uyarılabilir hale gelir ve bu duruma membranın depolarizasyonu denir. Potansiyel negatifleştğinde ise lifler daha zor uyarılabilir, bu duruma ise hiperpolarizasyon denir.

Membranı depolarize eden faktörler membranı daha fazla uyarılabilir hale getirirler.

Bunlar :

- 1)Kasın gerilmesi,
- 2)Asetilkolin ile uyarılması,
- 3)Sinir uçlarından asetilkolin salgılayan parasempatik sinirlerin uyarılması
- 4)Bazı özel gastrointestinal hormonlardır.

Membran potansiyelini daha da negatifleştiren faktörler ise membranı hiperpolarize eder ve kas lifini daha az uyarılabilir hale getirirler. Bunlar :

- 1)Noradrenalinin veya adrenalinin kas membranı üzerine olan etkisi,
- 2)Sempatik sinirlerin uyarılması ve
- 3)Bazı gastrointestinal sistem hormonlarıdır.

Kas kontraksiyonları kalsiyumun kas lifi içine girişine cevap olarak meydana gelir. Kalsiyum iyonları kalmodulin ile etkileşerek miyozin filamentlerini aktive eder. Miyozin ve aktin lifleri arasında birbirini çeken güçlerin aktivasyonu kasın kontraksiyonunu sağlar.

Yavaş dalgalar düz kas hücresine kalsiyum iyonunun girişine değil sodyum iyonunun girişine bağlıdır. Bu nedenle yavaş dalgalar kendi başlarına genellikle kontraksiyona neden olmazlar, bunun yerine yavaş dalgaların tepe noktasında meydana gelen dikensi potansiyeller sırasında büyük miktarda kalsiyum iyonu lif içine girer ve kontraksiyona neden olur.

MİDE BARSAK KANALININ FARMAKOLOJİK AÇIDAN SİNİRSEL KONTROLÜ

Mide-barsak kanalının tonus ve motilitesi ile salgılama ve absorpsiyon fonksiyonları hem sinirler hem de barsak hormonları adı verilen hormonlar tarafından düzenlenir. Adı geçen hormonlar : kolesistokinin, gastrin, vazoaktif intestinal peptid, sekretin, glukagon, gastrik inhibitör polipeptid, motilin, enterogastron, somatostatin, ve nörotensin gibi mide barsak sisteminin ve eklerinin fonksiyonlarının kontrol ve koordinasyonunu sağlayan peptidlerdir. Ekstrinsik sinirler kesildiğinde mide barsak kanalı motor etkinliğini nisbeten düzenli bir şekilde sürdürür. Bu olay esas olarak mide barsak düz kaslarının bir ağ oluşturan tek birimli düz kas olmasına ve ağ içindeki bazı hücrelerin spontan impuls oluşturan tempocu hücre olmasına bağlıdır.

Ekstrinsik sinirler 4 çeşittir.

- 1-Vagus ve pelvik sinirler içinde gelen pregangliyonik parasempatik sinirler,
- 2-Prevertebral gangliyonlardan arterler çevresinde gelen postgangliyonik sempatik sinirler,
- 3-Non-adrenerjik non-kolinerjik sinirler,
- 4-Arterler çevresinde veya vagus yada pelvik sinirler içinde gastrointestinal kanaldan otonomik gangliyonlara ve santral sinir sistemine doğru seyreden duyuşal sinirler.

Pregangliyonik parasempatik sinirler

Auerbach ve Meissner pleksuslarındaki intrinsik kolinerjik nöronlarla yani parasempatik gangliyon hücreleri ile sinaps yaparlar.

Postgangliyonik sempatik sinirler

Mide barsak çeperinde kolinerjik intrinsik sinir uçlarındaki α_2 -adrenerjik reseptörleri aktive edip asetilkolin salınmasını inhibe ederek düz kasları gevşetirler. Ayrıca düz kas hücrelerinin β_2 -adrenerjik reseptörlerini aktive ederek dolaysız gevşeme de yapabilir.

İntrinsik sinirler

Bunlar nöron gövdeleri dahil tümüyle mide barsak çeperinde yerleşmiş bulunan kısa nöronlardan ve ara nöronlardan oluşurlar. Bu nöronların içinde en yaygın olarak bulunan Auerbach pleksusu ve Meissner pleksusunun ana öğelerini oluşturan parasempatik gangliyon hücreleridir. Diğer bir intrinsik nöron grubu kısa duyuşal nöronlardır. Bunlar kolinerjik nöronlar ve diğer viseromotor nöronlarla sinaps yaparak lokal refleks yayının bir parçasını oluştururlar. İntrinsik nöronların üçüncü grubunu peptiderjik nöronların intrinsik nitelikte olanları oluşturur ve bu nöronların akson uçlarından VIP, enkefalinler, somatostatin ve P maddesi gibi peptid nöromediyatörler salınır.

Bunlardan vazoaktif intestinal peptid sinaptik impuls aşırımında rol oynamaz ancak birlikte salıverilen ve impuls aşırımını sağlayan esas nörotransmitterin, asetilkolinin postsinaptik etkisini modüle eder. Barsak hormonları olan sekretin ve glukagona yapıca benzer. VIPerjik nöronlar özofagus, mide, duodenum, ince ve kalın barsaklar, rektum, safra kesesi, pankreas gibi sindirim sistemini oluşturan yapılar içinde bulunur. Kromafin hücrelerden katekolamin salgılanmasını modüle eder.

Barsak çeperindeki VIPerjik nöronlar motiliteyi inhibe ederler. Vazodilatasyon yapar, su ve tuz transportunu kontrol ederler. Bazı VIPerjik lifler barsaktan çöliak ve inferior mezenterik gangliyonlara uzanırlar ve intestinointestinal reflekslerde rol oynarlar.

Gastrointestinal kanalda varikoziteler şeklindeki VIP içeren sinir uçları : düz kas hücreleri, ufak damarlar ve epitel hücreleri ile kavşak yaparlar. VIP bu yerlerde çeper ve damar düz kaslarında gevşeme yapan inhibitör bir nöromediyatördür. Vagus sinirinin elektriksel stimülasyonu ile mide barsak kanalındaki kolinerjik sinir uçlarından VIP salıverildiği gösterilmiştir.

Vazoaktif intestinal peptid gastrointestinal sistemin çeşitli bölgelerinde düz kas hücrelerinde sAMP aracılığı ile gevşeme yapar. Bitar ve Makhlof vazoaktif intestinal peptid'in etkisine düz kas hücrelerinde lokalize olmuş VIP reseptörlerinin aracılık ettiğini göstermişlerdir (22). Grider ve arkadaşları kobay midesinde miyenterik pleksustan salınan vazoaktif intestinal peptid'in nitrik oksit oluşumunu yapısal NOS aracılığı ile stimule ettiğini göstermişlerdir (23).

Somatostatin; mide ve barsak çeperinin damarları üzerinde güçlü vazokonstrüktör etki yapar. Splanchnik damar yatağında kan akımını azaltır, gastrin, sekretin, kolesistokinin ve VIP gibi vazodilatör barsak hormonlarının vasküler etkisini antagonize edebilir.

P maddesi; vazodilatasyon ve barsak düz kasında spazm yapar. Bu spazm düz kas kasıcı etkiye ve intramural kolinerjik nöronlardan asetilkolin salıverilmesinin artırılmasına bağlıdır.

Kolesistokinin; barsak içindeki yağ ve yağ asitlerinin yıkım ürünleri ile monogliseridlerin varlığına cevap olarak duodenum ve jejunum mukozasından salgılanır. Safra kesesinin kontraksiyonunu artırıcı etkisi ile safrayı ince barsağa boşaltır, böylece safra burada yağlı gıdaları emülsifiye ederek sindirilmeleri ve absorbe edilmelerinde önemli rol oynar. Kolesistokinin mide motilitesinde hafif bir azalma yapar.

Sekretin; mideden duodenuma boşalan asit özellikteki mide sıvısına cevap olarak duodenum hücrelerinden salınır. Gastrointestinal kanalın hemen tamamında motilite üzerinde hafif bir inhibitör etki gösterir.

Gastrik inhibitör polipeptid; temel olarak yağ asitleri, aminoasitlere ve kısmen de karbonhidratlara cevap olarak duodenum ve jejunum mukozası tarafından salgılanır. İnsülin salgısını artırır, gastrik salgı ve motiliteyi azaltır.

Mide barsak kanalının sinirsel kontrolünde önemi olan diğer bir sistem ise nitrejik sistemdir. Bu sistemin mediyatörü nitrik oksittir. Nitrik oksit solubl guanilat siklazı aktive ederek düz kas gevşemesi, ilerleyen bir peristaltik dalganın gevşeme fazını oluşturur. Sfinkterlerin tonüsünün ayarlanmasına katkıda bulunur. Mukozal hücreleri gevşeterek gastrointestinal mukozal bariyerinin korunmasına katkıda bulunur. Vazodilatasyon ile submukozal kanlanmanın sürdürülmesini dolayısıyla gastrointestinal sistemin toksik faktörlerden korunmasını sağlar.

ÇALIŞMADA KULLANILAN MADDELER HAKKINDA

GENEL BİLGİLER

Heksametonyum: Gangliyonlar ve adrenal medulladaki post sinaptik nikotinik reseptörlere karşı asetilkolin ile yarışır. Asetilkolini antagonize eder. Meydana gelen blok asetilkolin konsantrasyonunu artırmak suretiyle (örneğin asetilkolinesteraz inhibitörü ilaçlar verilerek) ortadan kaldırılabılır.

Bis kuarterner amin grubu içeren heksametonyum etki süresi kısa olduğu için kullanıma girmemiştir. Hem sempatik hem de parasempatik gangliyonları bloke ettiğinden selektif etki göstermez. Otonom sinir sisteminin incelenmesi ve bazı klinik durumlarda bu sistemin katkısının ortaya çıkarılması için test aracı olarak kullanılır.

Heksametonyumun belirli bir organ veya yapıda oluşturduğu etki şu kurallara göre önceden kestirilebilir :

1)Sadece sempatik veya parasempatik innervasyona sahip yapılarda oluşturduğu etki aynı yapılarda sırasıyla sempatolitik veya parasempatolitik ilaçların yaptığına benzer.

2)Dual innervasyona sahip yapılarda oluşturduğu etki egemen olan komponentin blokajından beklenen etkidir. Örneğin istirahat durumunda kalpte genellikle parasempatik sistem egemen olduğundan bu ilaç çoğu kez taşikardi oluşturur.

Atropin: Belladon alkaloididir. Kimyasal bakımdan hyosyaminin rasemik şeklidir (D,L-hyosyamin). Hyosyamin yapısı yönünden aminoalkol niteliğinde bir organik baz olan tropin (3-hidroksitropan)'ın tropik asid ile yaptığı esterdir. Hyosyaminin D şekli parasempatolitik etki göstermez sadece zayıf santral etki gösterir. Bu nedenle L-hyosyamin atropin'e göre iki kez daha güçlü parasempatolitik etkinlik gösterir.

Atropin parasempatolitik etkili bir alkaloiddir. Gastrointestinal kanalın motor etkinliği üzerinde parasempatik sinir stimülasyonunun yaptığı artırıcı etkiyi kısmen antagonize eder, injekte edilen parasempatomimetik veya antikolinesteraz ilaçların peristaltizmi artırıcı etkisini ise tamamiyle kaldırabilir. Sfinkterlerin gevşemesini zorlaştırır. Bu etkilere bağlı olarak atropin midenin boşalmasını geciktirir, barsak içeriğinin geçiş hızını yavaşlatır ve barsaktaki transit süresini uzatır. Bunun sonucu konstipasyon oluşabilir. Diğer sfinkterlerden farklı olarak özofagus alt sfinkteri antikolinergik ilaçlar tarafından gevşetilebilir. Mide-barsak kanalında spazm mevcutsa atropinin etkisi spazm olan bölgede daha belirgin olur.

Atropin otonomik gangliyon hücrelerinin M₁ reseptörlerini bloke eder ve bunların aktivasyonuna bağlı yavaş eksitatör postsinaptik potansiyeli (EPSP) inhibe eder. Ayrıca gangliyon hücrelerinde M₂ reseptörler aracılığı ile oluşan inhibitör postsinaptik potansiyeli de

deprese eder. Gangliyonik muskarinik reseptörler nikotinik reseptörler gibi gangliyonik aşırımdan değil aşırımın modülasyonundan sorumlu olduklarından onların blokajı genellikle gangliyon blokajına neden olmaz. Atropin ve benzeri ilaçlar gangliyonlardaki ve kolinerjik nöroefektör kavşaklardaki presinaptik muskarinik otoreseptörleri bloke edip asetilkolin salıverilmesini artırır da postsinaptik reseptörlerin bloke edilmiş olması nedeniyle bunun pratik bir değeri olmaz (24).

İndometasin: Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkili bir ilaçtır. Yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle sadece ankilozan spondilit , osteoartrit ve romatizmal hastalıklar gibi kısıtlı endikasyonlarda kullanılır.

Deneysel incelemelerde çeşitli endojen maddelerin yaptığı kapiler permeabilite artmasını önleyebilir. Söz konusu etkiler hiç olmazsa kısmen prostoglandin sentezini inhibe etmesine bağlıdır. Ayrıca sitotoksik nitelikteki aktif oksijen radikallerini bağlayarak inaktive eder (25).

İndometasin siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandinlerin sentezini önler. E ve F serisi prostaglandinler barsakların tonus ve motilitesini direkt etkileri ile artırır (26).

Propranolol : Selektif olmayan bir beta-blokör ilaçtır. İlaç olarak rasemik şekli kullanılır. Etkin olan levo-izomeridir. Dekstro şeklinin beta-reseptörleri bloke etme gücü , çeşitli organlara göre değişmek üzere levo şeklinin 1/10-1/100'ü kadardır. Tam bir antagonisttir, intrinsik sempatomimetik etkinlik (İSE) göstermez. Lokal anestezi ilaçları gibi eksitabl hücrelerin membranlarında Na⁺ kanallarını bloke ederek membranı depolarizasyona karşı stabilize eder (27).

Bu çalışmada propranolol β_2 -reseptörlerin yaptığı gevşeme yanıtlarını ortadan kaldırmak amacıyla kullanıldı.

Famotidin : Tiazolil-aminosülfonil proponimidamid türevi bir histamin H₂ reseptör blokörü ilaçtır. Histamin ve simetidin molekülünde bulunan imidazol halkası yerine tiazol halkası içerir.

Ranitidin : Aminoalkilfuran türevi bir histamin H₂ reseptör blokörü ilaçtır. Histamin ve simetidin molekülünde bulunan imidazol halkası yerine furan halkası bulunur. H₂ reseptörü üzerinde histaminin etkisini kompetitif bir şekilde bloke eder, H₁ reseptörlerine dokunmaz.

GABA ile uyarılmış kobay ileumunda ranitidin 10 μ M üzerindeki derişimleri ile kontraksiyonları potansiyelize eder. Benzer şekilde ranitidin transmural elektriksel stimülasyon ile indüklenen kontraksiyonları da potansiyelize edebilir. Ranitidin bu etkisi

atropin tarafından antagonize edilebildiği halde eksojen Ach ile indüklenen kontraktıl yanıtlar ranitidinin herhangi bir derişiminden etkilenmez. Ranitidinin GABA aracılı ileum kontraksiyonlarını potansiyelize edebilme özelliği elektriksel olarak indüklenen kontraksiyonları artırma özelliği ile paraleldir. Buna göre : GABA ve elektriksel stimülasyon ile indüklenen kontraktıl yanıtların ranitidinin etkisi ile artış göstermesi kolinerjik fonksiyonlardaki veya düz kas duyarlılığındaki değişikliklerden kaynaklanabilir (28).

(R)- α -metilhistamin : Histamin etkilerini H₁, H₂ ve H₃ reseptörleri aracılığı ile yapar. Arrang ve arkadaşları tarafından tanımlanan H₃ reseptörleri sıçan korteksinde histamin sentez ve salınımını regüle eden presinaptik reseptörler olarak tanımlanmıştır. (R)- α -metilhistamin (RAMH) bu reseptörleri güçlü ve seçici bir şekilde uyarır (29).

Presinaptik yerleşim gösteren H₃ reseptörlerin santral ve periferik sinir sisteminde nörotransmitter salınımını regüle ettiği gösterilmiştir. Beyinde H₃ reseptörlerin aktivasyonu noradrenalin ve 5-hidroksitriptamin; periferde ise asetilkolin ve non-adrenerjik non-kolinerjik nörotransmitterlerin salınımını inhibe eder (30).

Trzeciakowski ve arkadaşları elektriksel olarak uyarılmış izole kobay ileum preparatlarında H₃ reseptörlerinin aktivasyonunun asetilkolin salıverilmesine bağlı kontraksiyonları inhibe ettiğini göstermişlerdir (9)

H₃ reseptör aktivasyonunun kobay izole ileumunda kolinerjik kontraksiyonların inhibisyonuna ek olarak non-adrenerjik non-kolinerjik kontraksiyonları da inhibe ettiği anlaşılmıştır (31).

Tiyoperamid : H₃ reseptörlerin saptanmasından sonra bu reseptörlerin antagonistleri de geliştirilmiştir. H₃ reseptör antagonistleri arasında tiyoperamid, zayıf bir H₂ reseptör antagonisti fakat güçlü bir H₃ reseptör antagonisti olan burimamid, H₂ reseptörler yanısıra H₃ reseptör antagonisti de olan impromidin gibi bileşikler bulunur.

L-arginin : L-arginin bir nitrik oksit prekürsördür. Nitrik oksit sentaz enzimi tarafından nitrik oksite dönüştürülür. Nitrik oksit bir atom azot ve bir atom oksijen içeren, 30 molekül ağırlığında, membranlardan kolayca diffüze olabilen, gaz yapısında bir serbest radikaldir (32).

Nitrik oksit ile ilgili çalışmaların başlangıcını Furchgott grubunun 1980 yılında yaptıkları deneyler oluşturmaktadır. Prekontrakte tavşan aort şeritlerinde asetilkolinle indüklenen gevşemenin ancak endotel varlığında gerçekleştiğine işaret edilerek sözkonusu etkinin oluşumuna aracılık eden dayanıksız bir madde üzerinde durulmuştur.

Araştırmacılar tarafından Endotel kaynaklı gevşetici faktör (Endotelium Derived Relaxing Factor , EDRF) olarak adlandırılan bu maddenin arterler, venler, kılcal damarlar gibi çeşitli yapılar da bulunduğu vazokonstrüktör ve bazı vazodilatör maddelere yanıt olarak salıverildiği gösterilmiştir. 1987'de ise EDRF'nin nitrik oksit ile aynı madde olduğunu saptanmıştır (33).

Nitrik oksit oda temperaturünde, atmosferik basınç altında gaz durumundadır. Ancak biyolojik sistemlerin çoğunda çözünmüş non elektrolit biçimindedir. Bununla birlikte akciğer ve paranazal sinüs havasında gaz olarak bulunur. Suda çözünlüğü çok düşük olan nitrik oksit membran ve hücrelerin lipid fazında selektif olarak çözüner (33).

Oksijen varlığında, nitrik oksit sentaz enzimi aracılığı ile birbirinden bağımsız iki monooksijenizasyon reaksiyonu sonucu L-argininden nitrik oksit ve L-sitruilin oluşur. Bu oluşumda nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), flavin mononükleotid (FMN), flavin adenin dinükleotid (FAD), tetrahidrobiopteridin , hem ve kalmodulin kofaktör olarak kullanılır. Nitrik oksit asidik koşullarda örneğin iskemide nonenzimatik olarak ta nitritten oluşabilir. Nitrik oksit; oksijen ve su ile nitrat ve nitritlere dönüşür.

Asetilkolin, histamin, serotonin, vazopresin, bradikinin, prostasiklin, VIP, P maddesi, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, insülin, klonidin ve katekolaminler gibi kimyasal etkenler nitrik oksit salınımına neden olurlar. Bunların dışında ilaç olarak kullanılan nitrogliserin, sodyum nitroprusiyat ve diğer nitrodilatörler vücutta kendi moleküllerinden nitrik oksit salıverirler (34).

Nitrik oksidin sadece endotelde değil organizmanın birçoğ yerinde bulunduğu kanıtlanmıştır. Beyindeki nöronlar, adrenal medulla hücreleri , nötrofiller, mast hücreleri ve non-adrenerjik non-kolinerjik otonomik sinirlerin uçlarında sentez edilir (34).

Nitrik oksidin pek çok fizyolojik ve patolojik işlevde önemli rolü vardır. Nitrik oksit gastrointestinal sistemde majör non-adrenerjik non-kolinerjik nörotransmitterdir. Nitrik oksit guanilat siklazın solubl formunu aktive ederek hedef hücrede sGMP birikmesini sağlar. Myenterik pleksusun sinirsel olarak stimülasyonu ile salınan nitrik oksit düz kasın hızlı bir şekilde gevşemesine neden olur. Nitrik oksit eksitatör nörotransmitterler ve katekolaminlerin salıverilmesi üzerine inhibitör etki de yapar.

Periferik sinir sisteminde olduğu gibi santral sinir sisteminde de feedback inhibisyon nörotransmitter salıverilmesini regüle eder. Asetilkolin ve noradrenalinin kendi salıverilmelerini inhibe ettikleri bilinmektedir. Nitrik oksidin kendi sentez ve salınımını nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir ancak De Man ve arkadaşları elektriksel olarak indüklenmiş sinir aracılı non-adrenerjik non-kolinerjik gevşeme yanıtlarını nitrik oksit

donörlerinin, eksojen nitrik oksit ve vasoaktif intestinal peptidin kavşak sonrası yanıtlarını engellemeden, inhibe ettiklerinin göstermişlerdir (35).

Rogers ve Ignarro da sıçan serebellumunda eksojen olarak uyguladıkları nitrik oksidin nitrik oksit sentaz enzimini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bu bilgiler bize nitrik oksit sentezini modüle eden otheregülatör bir mekanizmanın varlığını göstermektedir (36).

Kenji ve arkadaşları nitrik oksidin sGMP aracılığı veya ek olarak diğer mekanizmalarla sinir uçlarında kalsiyum kanallarını özellikle N-tipi kalsiyum kanallarını negatif olarak regüle ettiğini göstermiştir. Kalsiyum kanallarının inhibisyonu; kalsiyum girişini dolayısıyla kalsiyuma bağlı nitrik oksit sentezinin azaltır (37).

NO biyosentezini katalize eden enzim Nitrik Oksit Sentaz enzimidir. NOS diğer adıyla NADPH diaforaz enziminin nNOS (nöronal nitrik oksit sentaz), eNOS (endotelial nitrik oksit sentaz) ve iNOS (immunolojik yada indüklenebilen nitrik oksit sentaz) olmak üzere üç değişik izoformu ve bunlara ait genleri vardır. Her üç enzim izoformu da değişik hücre ve dokularda bulunurlar. NOS ayrıca indüklenebilir (inducible) ve yapısal (constitutive) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. nNOS ve eNOS yapısal enzimlerdir.

Nitrik oksit presinaptik terminalde oluşumu ve postsinaptik nöronlar üzerindeki etki mekanizmaları bakımından diğer transmitterlerden farklıdır. Diğer transmitterler gibi presinaptik terminaldeki veziküllerde önceden sentez edilip depo edilmez. Aksine nitrik oksit gerek duyulduğunda sentezlenir ve veziküllerden serbestlenmek yerine birkaç saniye içerisinde presinaptik terminallerden dışarı diffüze olur. Daha sonra komşu postsinaptik nörona olduğu kadar çevredeki diğer nöronlara da difüze olur. Postsinaptik nöronda membran potansiyelini fazla değiştirmez ancak bunun yerine saniyeler dakikalar ve bazen daha uzun bir süre için nöronun uyarılabilirliğini modifiye ederek hücre içi fonksiyonları değiştirir (38).

NOS Beyinde genellikle uzun süreli davranış ve bellekten sorumlu beyin bölgelerinde görülür. Bundan dolayı bu yeni transmitter sistem şimdiye kadar anlaşılamayan davranış ve bellek fonksiyonlarını açıklamaya yardım edebilir.

Nitrik oksit gastrointestinal kanalda da işlev görmektedir ve yalnız olarak veya (39,40) Vazoaktif intestinal peptid, pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) ve ATP ile birlikte peristaltik dalgaların non-adrenerjik non-kolinerjik inhibitör komponentlerine aracılık eder. Memeli barsağında nitrik oksit oluşturan çok miktar miyenterik nöron vardır. NOS ihtiva eden bu sinir lifleri aynı zamanda Vazoaktif intestinal peptid ve nöropeptid Y içerirler. Bazıları pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) ihtiva eder. Vazoaktif intestinal peptid ve nitrik oksit arasında bir etkileşmenin olduğu öne sürülmektedir. Vazoaktif intestinal peptid sinir liflerinden ve düz kas hücrelerinden nitrik oksit salınımına

neden olabilir. Ancak vazoaaktif intestinal peptid'in nitrik oksit salınımını nasıl indüklediği bilinmemektedir. Bunun dışında nitrik oksidin de izole miyenterik gagliyonlarda vazoaaktif intestinal peptid salınımını stimüle ettiği bulunmuştur. Nöropeptid Y'nin rolü hakkındaki bilgi birikimi fazla olmamakla birlikte köpek ileumunda yapılan çalışmalar vazoaaktif intestinal peptid ve nitrik oksit salınımını inhibe ettiğini göstermiştir (41).

VIP familyasındaki peptidlerden olan PACAP izole düz kaslarda VIP'e eşit potansiyelde NOS aktivitesini stimüle eder (42). Aynı şekilde NOS inhibisyonu da elektriksel olarak indüklenmiş PACAP salıverilmesini inhibe eder (43).

L-NAME (N ω -nitro-L-arginine Metil ester):Nitrik oksit oluşumunda rol oynayan nitrik oksit sentaz enzimini non-selektif olarak inhibe eder. Nitrik oksidin organizma üzerindeki faydalı ve zararlı etkilerini tersine çevirir. Genellikle yüksek konsantrasyonlarda nitrik oksidin patolojik ve fizyolojik etkilerini aydınlatmak amacıyla kullanılmaktadır.

ALAN STİMÜLASYONUNA YANIT OLARAK İZOLE SIÇAN İLEUMUNDAN MEDİYATÖR SALIVERİLMESİ

Uzun zamandan beri çeşitli solüsyonlarda inkübe edilmiş izole kobay ileumunda sinir pleksuslarındaki parasempatik sinir uçlarından asetilkolin salındığı biliniyor (44,45,46,47) Aynı zamanda elektriksel stimülasyon sonrası asetilkolinin salınımının arttığı da saptanmıştır (48,49,50). Oluşan bu stimülasyon enerjisi α -adrenoseptörler ve kolinerjik muskarinik reseptörler tarafından modüle ediliyor (48,49,51).

Blandina ve arkadaşları izole sıçan ileumunda miyenterik pleksus longitudinal kas preparatının elektriksel stimülasyonunun asetilkolin salınımına neden olduğu ancak stimülasyon sonucu sadece asetilkolin değil aynı zamanda histamin salındığını da göstermişlerdir (52).

KOBAY İLEUMUNUN NİTRİK OKSİT ARACILI GEVŞEMESİNİN GABAERJİK KONTROLÜ

Nitrik oksit çeşitli türlerin gastrointestinal sisteminde majör inhibitör nörotransmitter olarak rol oynar. İnhibitör bir nörotransmitter olarak nitrik oksidin rolü prekontrakte miyenterik pleksus-longitudinal kas preparatlarında gösterilebilmektedir. Bu preparatların elektriksel alan stimülasyonu NOS inhibitörlerinin varlığında ortadan kalkan veya azalan kas gevşemelerine neden olur. Nitrik oksit aracılı longitudinal kas gevşemelerinin GABA aracılığı ile oluştuğu düşünülmektedir. GABA'nın düz kas üzerine direk etkisi yoktur ancak asetilkolin salınımının inhibisyonu ile düz kas kasılmasını etkileyebilir. Kobay miyenterik pleksus-longitudinal düz kasındaki nitrik oksit salınımının GABA ve GABA_A reseptör agonisti musimol tarafından inhibe edildiğinin bulunmasıyla GABA'nın nitrik oksit salınımının modülasyonunu ve böylece nitrejik gevşemeyi modüle edebileceği anlaşılmıştır. Ancak diğer inhibitör transmitterler de gevşeme yanıtında rol oynayabilirler.

Kobay ileumunun izole longitudinal düz kası kullanılarak yapılan bir çalışmada histamin ile prekontrakte preparatların elektriksel alan stimülasyonu ile uyarılması gevşeme ile sonuçlanmış ve gevşemeler L-N^G-nitroarginine (L-NA) tarafından doza bağlı bir şekilde inhibe edilmiştir. L-NA'in inhibitör etkisi L-arginine tarafından ortadan kaldırılmıştır. Ancak D-arginine bu yanıtı etkilememiştir. Bu da gevşemenin endojen nitrik oksit aracılığıyla oluştuğunu göstermektedir. GABA ve GABA_B agonisti baklofen alan stimülasyonu ile indüklenmiş longitudinal düz kas gevşemelerini doza bağlı olarak inhibe etmiştir. Bu yanıtlar kobay miyenterik pleksusundaki nitrejik sinirlerin nitrik oksit salınımının inhibisyonuna aracılık eden GABA_A ve GABA_B heteroreseptörleri ile sonlandığını göstermektedir.

NOS kobay miyenterik pleksus nöronlarının hücre gövdelerinde olduğu gibi akson ve terminallerinde de bulunur ve elektriksel alan stimülasyon ile nitrik oksit sadece sinir terminallerinden değil akson ve somalardan da salıverilir.

GABA; GABA_B heteroreseptörleri ile asetilkolin salınımını ve GABA_A otoreseptörleri ile GABA'nın kendi salınımını inhibe eder. Bu reseptör alttipleri nitrejik nöronlardan nitrik oksit sentez ve salınımını da etkiler. Sinir stimülasyonu nitrik oksit sentazı aktive etmek üzere intranöronal kalsiyum konsantrasyonunda artışa neden olurken GABA ve baklofen miyenterik nöronlar içine kalsiyum akımını azaltır. Dolayısıyla GABA_B reseptörlerinin stimülasyonu intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu azaltarak nitrik oksit sentez ve salınımını engeller (53).

HİSTAMİN H₃ RESEPTÖRLERİNİN AKTİVASYONU İLE KOBAY MİYENTERİK PLEKSUSUNDAN ASETİLKOLİN SALIVERİLMESİNİN İNHİBİSYONU

H₃ reseptörleri santral ve periferik sinir sistemlerinde lokalize olmuştur. Bu reseptörlerin fonksiyonel anlamı santral sinir sisteminde histaminin ve çeşitli nöromediyatörlerin, perivasküler sempatik sinirlerde ise noradrenalinin sentez ve salınımının presinaptik inhibitör kontrolüdür.

Poli ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada H₃ reseptörlerinin intestinal miyenterik nöronlardan asetilkolin salınımını inhibe ederek modüle ettiğini göstermiştir. H₁ ve H₂ reseptörlerin sırasıyla mepiramin ve famotidin ile bloke edilmesi sırasında histamin negatif modülatör aktivite gösterirken histaminin bu etkisi tiyoperamid ve impromidin gibi H₃ reseptör blokörleri ile ortadan kaldırılır. Bunlarla beraber H₃ reseptörlerinin rolü muskarinik M₂ veya adrenerjik α_2 -reseptörler gibi diğer presinaptik inhibitör sistemlerle karşılaştırıldığı zaman daha sınırlı gözükmetedir. Çünkü bu reseptör tipleri aktive edildikleri zaman asetilkolin salınımını tama yakın bir oranda inhibe ederler (54).

RANİTİDİN KOBAY MİYENTERİK PLEKSUSUNDAN ASETİLKOLİN SALIVERİLMESİNE NEDEN OLUR MU?

Yapılan bir çalışmada [³H]-kolin ile inkübe edilmiş kobay miyenterik pleksus longitudinal düz kas preparatlarında histamin H₂-reseptör antagonistleri ranitidin ve famotidinin asetilkolin salınımı üzerinde etkileri incelenmiş ve ranitidin asetilkolin salınımını doza bağlı bir şekilde hem dinlenme ve hem de elektriksel olarak uyarılma esnasında artırdığı saptanmıştır. Ranitidinin bu etkisi heksametonyum tarafından inhibe edilmiş, ancak famotidinin total olarak hem dinlenme ve hem de alan stimülasyonu ile uyarılma esnasında etkisiz olduğu belirlenmiştir

Klinikte sıkça kullanılan bir H₂ blokör olan ranitidin çeşitli türlerde kolinerjik etki benzeri etkiler oluşturur. Nizatidin için de geçerli olan bu etkinin famotidin için söz konusu olmadığı ve famotidinin daha selektif etkili bir bileşik olduğu kabul edilmektedir. Ranitidinin kolinomimetik etkisinin mekanizmasının birden fazla olabileceği düşünülmektedir :

- 1-Muskarinik postsinaptik reseptörlerde stimülatör etki,
- 2-Asetilkolinesteraz üzerinde inhibitör etki,
- 3-Sinir terminallerinden asetilkolin salınımı üzerinde fasilitatör etki.

Bu potansiyel etki mekanizmalarına karşın ranitidin muhtemelen H₂ reseptör blokajına bağlı olmadan gangliyonlarda stimülatör bir etki oluşturarak miyenterik pleksustan asetilkolin salınımını artırmaktadır (55).



MATERYAL METOD

Çalışmamızda Dicle üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezinden (DÜSAM) temin edilen her iki cinsten 60 adet erişkin Wistar albino sıçan (250-300 g) kullanıldı.

Sıçanlar ileum içeriğinin temizlenmesine kolaylık sağlaması amacıyla bir gece aç bırakıldı ancak su içmeleri kısıtlanmadı.

Deneylerimizde anestezi olarak eter kullanıldı. Anestezize edilen sıçanlar eksanguinasyon ile sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen sıçanların karın boşlukları longitudinal abdominal insizyon ile açılarak mide ve ileuma ulaşıldı. Mide karın boşluğundan çıkarıldıktan sonra mide fundusu pilorik bölgeden ayrıldı ve içinde Tyrode solüsyonu bulunan bir kaba konuldu. Vane Yöntemine (56) göre mide fundusu küçük kurvaturdan kesilip açılarak transvers kesilerle 2-3 cm'lik stripler hazırlandı.

Abdomen açıldıktan sonra belirlenen ileum, çekum ile birleştiği bölgeden kesilerek bir hemostatik klemp ile tespit edildi ve tek darbe ile süratle çekilerek ileumun mezenterden ayrılması sağlandı. Takriben 40 cm uzunluğunda kesilen barsak parçası içinde 37°C'a kadar ısıtılmış Tyrode solüsyonu bulunan bir kaba kondu. İleumun distal ve proksimal bölgeleri işaretlendi. Burada ucunda özel bir aplikatörü bulunan bir enjektör yardımı ile, doku zedelenmeden, Tyrode Solüsyonu ile ileum içeriği yıkandı. Dokunun her iki ucundan 10'ar cm kesilerek atıldı ve kalan kısım Magnus Yöntemine (57) göre 2-3 cm'lik tüp stripler şeklinde kesildi. Her bir strip ayrı bir deneysel protokol için kullanıldı. Gerek mide gerekse ileum stripleri aynı gün içinde kullanıldı; hemen kullanılmayan stripler Tyrode Solüsyonu içinde +4°C' ta saklandı.

Deney süresince hayvan hakları ile ilgili olarak NIH tarafından belirlenen kriterlere özenle uyuldu.

İLAÇLAR:

- | | |
|--|--|
| 1.Heksametonyum (Sigma Co.) | 9.Tiyoperamid (Sigma Co.) |
| 2.Atropin (Sigma Co.) | 10.L-Arginin (Sigma Co.) |
| 3.Propranolol (Sigma Co.) | 11.N-omega-Nitro-L-Arginine Methyl |
| 4.İndometasin (Sigma Co.) | Ester Hydrochloride (L-NAME) (Sigma Co.) |
| 5.Pirilamin (Sigma Co.) | |
| 6.Ranitidin (Sigma Co.) | |
| 7.Famotidin (Mustafa Nevzat ilaç san.) | |
| 8.R-(α)-Metilhistamin (Sigma Co.) | |

NaCl	139.2mmol/l
KCl	2.7 mmol/l
NaH ₂ PO ₄	0.4 mmol/l
CaCl ₂	1.8 mmol/l
NaHCO ₃	11.9 mmol/l
MgCl ₂	0.49 mmol/l
Glukoz	5.5 mmol/l

TABLO 1: Deneyde kullanılan Tyrode Solüsyonunun bileşimi

Deney süresince sempatik sistem veya prostaglandin kaynaklı yanıtların sataşmasını önlemek amacıyla Tyrode Solüsyonu bileşimine (TABLO 1) 10^{-5} M propranolol ve 10^{-5} M indometasin ilave edildi.

Dokular 10 ml Tyrode solüsyonu içeren organ banyosuna asıldı. Mide striplerine 1 g ileum striplerine ise 750 mg gerilim uygulandı. Doku örnekleri iki adet platin tel elektrod arasına yerleştirildi ve elektrotların dokuya direkt olarak temas etmesi sağlandı. Banyo solüsyonu 37°C ısıda tutuldu ve sürekli olarak havalandırıldı. İlaç uygulanmasından önce 15'er dakikada bir lavaj yapılmak koşulu ile dokular 45 dakika dinlendirilerek banyo ortamına adapte olmaları sağlandı. Bir manivela aracılığıyla izotonik kontraksiyonlar isli kağıda kaydedildi. Ortama çeşitli agonist veya antagonist maddeler ilave edilerek doku örneklerinin elektriksel stimülasyona verdikleri yanıtlar incelendi. Elektriksel alan stimülasyonu Kare dalga, 75 mA, 1ms, 25 Hz, 15 sn şeklinde uygulandı. Her bir uyarıdan sonra üç dakika dinlendirilen doku striplerine her seride üç uyarı uygulandı ve bu uyarılara verilen yanıtların ortalamaları elde edildi

Elektriksel alan stimülasyonu ile elde edilen kasılma yanıtları üzerine (R)- α -netilhistamin'in inhibitör etki gücünü göstermek amacıyla IC₅₀ değerleri lineer regresyon kullanılarak saptandı.

Çalışma süresince elde edilen verilerin değerlendirilmesinde uygun olduğu takdirde karşılaştırılmış student's t testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı ; $p \leq 0,05$ ise gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğuna karar verildi.

ÇALIŞMADA KULLANILAN İLAÇLARIN ADLARI, MOLEKÜL AĞIRLIKLARI VE DERİŞİMLERİ

İLAÇLAR	MOLEKÜL AĞIRLIĞI	DERİŞİM
HEKSAMETONYUM	273.3 g	3×10^{-4} M
ATROPİN	347.1 g	3×10^{-6} M
PROPRANOLOL	295.8 g	10^{-5} M
İNDOMETASİN	357.8 g	10^{-5} M
PİRİLAMİN	401.5 g	10^{-6} M
RANİTİDİN	350.9 g	10^{-5} M
FAMOTİDİN	337.4 g	10^{-6} M
(R)- α -METİYLHİSTAMİN	198.1 g	10^{-8} - 10^{-5} M
TİYOPERAMİD	408.5 g	10^{-5} M
L-ARGİNİN	174,2 g	10^{-4} M
L-NAME	269,7 g	10^{-4} M

TABLO 2: Deney süresince kullanılan ilaçların adları , molekül ağırlıkları ve derişimleri.

Çalışmamızda beş deneysel grup oluşturuldu :

1. Grup

Dokunun ortama adaptasyonundan sonra önce elektriksel alan stimülasyonu ile kontrol yanıtları alındı. Sonra ortama 3×10^{-4} M heksametanyum ilave edildi ve 10 dakikalık bir inkübasyon periyodundan sonra üç adet yanıt alındı. Doku tekrar yıkandı. Ortama 3×10^{-4} M heksametanyum + 3×10^{-6} M atropin ilave edildi ve 10 dakika beklendi. Elektriksel alan stimülasyonu ile üç adet yanıt alındı.

2.Grup

a) Doku asıldıktan sonra 15 dakika ara ile yıkanarak 45 dakika süreyle ortama adaptasyonu sağlandı; üç adet yanıt alındı ve yıkandı. Ortama 10^{-6} M pirilamin ilave edilerek 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra elektriksel alan stimülasyonu ile üç adet yanıt alındı.

b) Doku asıldıktan sonra 15 dakika ara ile yıkanarak 45 dakika süreyle ortama adaptasyonu sağlandı; üç adet yanıt alındı ve yıkandı. Ortama 10^{-5} M ranitidin ilave edildi ve 10 dakika inkübe edildi . Elektriksel alan stimülasyonu ile üçer adet yanıt alındı.

c) Doku asıldıktan sonra 15 dakika ara ile yıkanarak 45 dakika süreyle ortama adaptasyonu sağlandı; üç adet yanıt alındı ve yıkandı. Ortama 10^{-6} M famotidin ilave edildi ve 10 dakika inkübe edildi . Elektriksel alan stimülasyonu ile üçer adet yanıt alındı.

d) Doku asıldıktan sonra 15 dakika ara ile yıkanarak 45 dakika süreyle ortama adaptasyonu sağlandı; elektriksel alan stimülasyonu ile üçer adet yanıt alındı ve yıkandı. Ortama 10^{-6} M pirilamin + 10^{-5} M ranitidin ilave edildi ve 10 dakika inkübe edildi. Elektriksel alan stimülasyonu ile üçer adet yanıt alındı.

e) Doku asıldıktan sonra 15 dakika ara ile yıkanarak 45 dakika süreyle ortama adaptasyonu sağlandı; elektriksel alan stimülasyonu ile üçer adet yanıt alındı ve yıkandı. Ortama 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin ilave edildi ve 10 dakika inkübe edildi. Elektriksel alan stimülasyonu ile üçer adet yanıt alındı.

3.grup

a) Doku asıldıktan sonra 15 dakika ara ile yıkanarak 30 dakika süreyle ortama adaptasyonu sağlandı. 10^{-6} M pirilamin ile 15 dakika inkübe edildi. Bu aşamadan sonra ortamda sürekli olarak 10^{-6} M pirilamin bulunduruldu. Elektriksel alan stimülasyonu ile üç adet yanıt alındı. Doku tekrar yıkandıktan sonra ortama 10^{-5} M tiyoperamid ilave edildi ve 10 dakika inkübe edildi. Elektriksel alan stimülasyonu ile üç adet yanıt alınıp çalışma bitirildi.

b) Doku asıldıktan sonra 15 dakika ara ile yıkanarak 30 dakika süreyle ortama adaptasyonu sağlandı. Ortama 10^{-5} M ranitidin ilave edildi. Bu aşamadan sonra anılan ilaç derişimlerinin sürekli olarak ortamda bulunması sağlandı. Elektriksel alan stimülasyonu ile üç adet yanıt alınan doku yıkandıktan sonra ortama 10^{-5} M ranitidin + 10^{-5} M tiyoperamid ilave edildi. 10 dakika inkübe edildikten sonra elektriksel alan stimülasyonu ile üçer adet yanıt alınarak çalışma bitirildi.

c) Doku asıldıktan sonra 15 dakika ara ile yıkanarak 30 dakika süreyle ortama adaptasyonu sağlandı. Ortama 10^{-6} M famotidin ilave edildi. Bu aşamadan sonra anılan ilaç derişimlerinin sürekli olarak ortamda bulunması sağlandı. Elektriksel alan stimülasyonu ile üç adet yanıt alınan doku yıkandıktan sonra ortama 10^{-6} M famotidin + 10^{-5} M tiyoperamid ilave edildi. 10 dakika inkübe edildikten sonra elektriksel alan stimülasyonu ile üçer adet yanıt alınarak çalışma bitirildi.

d) Doku asıldıktan sonra 15 dakika ara ile yıkanarak 30 dakika süreyle ortama adaptasyonu sağlandı. Banyo solüsyonuna 10^{-6} M pirilamin + 10^{-5} M ranitidin ilave edilip bu ilaç derişimlerinin deney sonuna kadar ortamda bulunmaları sağlandı. Elektriksel alan stimülasyonu ile üçer adet yanıt alınıp doku yıkandıktan sonra ortama 10^{-5} M tiyoperamid ilave edildi. 10 dakika beklendi, elektriksel alan stimülasyonu ile üçer adet yanıt alındı.

e) Doku asıldıktan sonra 15 dakika ara ile yıkanarak 30 dakika süreyle ortama adaptasyonu sağlandı. Banyo solüsyonuna 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin ilave edilip bu ilaç derişimlerinin deney sonuna kadar ortamda bulunmaları sağlandı. Elektriksel alan stimülasyonu ile üçer adet yanıt alınıp doku yıkandıktan sonra ortama 10^{-5} M tiyoperamid ilave edildi. 10 dakika beklendi, elektriksel alan stimülasyonu ile üçer adet yanıt alındı.

4.grup

a) Doku asıldıktan sonra 15 dakika ara ile yıkanarak 30 dakika süreyle ortama adaptasyonu sağlandı. Ortama 10^{-6} M pirilamin ilave edildi bu aşamadan sonra deney sonuna kadar ortamda 10^{-6} M pirilamin bulunduruldu. 15 dakika bekletip dokuyu yıkadıktan sonra üç adet yanıt alındı doku yıkandı. Kümülatif olarak 1 log birimlik artışlar şeklinde ortama 10^{-8} - 10^{-5} M (R)- α -metilhistamin verildi. Her derişim için elektriksel alan stimülasyonu ile üçer yanıt alındı.

b) Doku asıldıktan sonra 15 dakika ara ile yıkanarak 30 dakika süreyle ortama adaptasyonu sağlandı. 10^{-5} M ranitidin ile 15 dakika süreyle inkübe edildi ve yıkandı. Bu aşamadan sonra ortamda sürekli olarak 10^{-5} M ranitidin bulunduruldu. Elektriksel alan stimülasyonu ile üç adet yanıt alındıktan sonra ortama kümülatif olarak 1 log birimlik artışlar şeklinde 10^{-8} - 10^{-5} M (R)- α -metilhistamin verildi. Her derişim için alan stimülasyonu ile üçer yanıt alındı.

c) Doku asıldıktan sonra 15 dakika ara ile yıkanarak 30 dakika süreyle ortama adaptasyonu sağlandı. 10^{-6} M famotidin ile 15 dakika süreyle inkübe edildi ve yıkandı. Bu aşamadan sonra ortamda sürekli olarak 10^{-6} M famotidin bulunduruldu. Elektriksel alan stimülasyonu ile üç adet yanıt alındıktan sonra ortama kümülatif olarak 1 log birimlik artışlar şeklinde 10^{-8} - 10^{-5} M (R)- α -metilhistamin verildi. Her derişim için alan stimülasyonu ile üçer yanıt alındı.

d) Doku asıldıktan sonra 15 dakika ara ile yıkanarak 30 dakika süreyle ortama adaptasyonu sağlandı; ortama 10^{-6} M pirilamin + 10^{-5} M ranitidin ilave edildi. Deney süresince bu ilaç derişimlerinin sürekli olarak banyo ortamında bulunması sağlandı. 15 dakika beklendi ve üç adet yanıt alındı; doku yıkandı. Daha sonra kümülatif olarak 1 log birimlik artışlar şeklinde ortama 10^{-8} - 10^{-5} M (R)- α -metilhistamin verildi. Her derişim uygulandıktan sonra üç dakika bekleyerek elektriksel alan stimülasyonu ile üçer yanıt alındı.

e) Doku asıldıktan sonra 15 dakika ara ile yıkanarak 30 dakika süreyle ortama adaptasyonu sağlandı; ortama 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin ilave edildi. Deney süresince bu ilaç derişimlerinin sürekli olarak banyo ortamında bulunması sağlandı. 15 dakika beklendi ve üç adet yanıt alındı; doku yıkandı. Daha sonra kümülatif olarak 1 log birimlik artışlar şeklinde ortama 10^{-8} - 10^{-5} M (R)- α -metilhistamin verildi. Her derişim uygulandıktan sonra üç dakika bekleyerek elektriksel alan stimülasyonu ile üçer yanıt alındı.

5.Grup

a) Doku asıldıktan sonra 15 dakika ara ile yıkanarak 30 dakika süre ile ortama adaptasyonu sağlandı. Banyo solüsyonuna 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin ilave edilerek 10 dakika beklendi. Bu bekleme periyodundan sonra dokulara elektriksel alan stimülasyonu uygulanarak üç adet yanıt alındı. Doku yıkandıktan sonra ortamda 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin ve 10^{-4} M L-Arginin ilave edildikten sonra kümülatif olarak 1 log birimlik artışlar şeklinde 10^{-8} - 10^{-5} M (R)- α -metilhistamin verildi ve her derişim ilavesinden sonra elektriksel alan stimülasyonuna yanıtlar alındı.

b) Doku asıldıktan sonra 15 dakika ara ile yıkanarak 30 dakika süre ile ortama adaptasyonu sağlandı. Banyo solüsyonuna 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin ilave edilerek 10 dakika beklendi. Bu bekleme periyodundan sonra dokulara elektriksel alan stimülasyonu uygulanarak üç adet yanıt alındı. Doku yıkandıktan sonra ortamda 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin ve 10^{-4} M L-NAME ilave edildi kümülatif olarak 1 log birimlik artışlar şeklinde 10^{-8} - 10^{-5} M (R)- α -metilhistamin uygulanarak elektriksel alan stimülasyonuna kontraktıl yanıtlar elde edildi.

c) Doku asıldıktan sonra 15 dakika ara ile yıkanarak 30 dakika süre ile ortama adaptasyonu sağlandı. Banyo solüsyonuna 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin ilave edilerek 10 dakika beklendi. Bu bekleme periyodundan sonra dokulara elektriksel alan stimülasyonu uygulanarak üç adet yanıt alındı. Doku yıkandıktan sonra ortamda 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin ve 10^{-4} M L-Arginin + 10^{-4} M L-NAME ilave edildi ve ortama kümülatif olarak 1 log birimlik artışlar şeklinde 10^{-8} - 10^{-5} M (R)- α -metilhistamin uygulanarak elektriksel alan stimülasyonuna kontraktıl yanıtlar elde edildi.

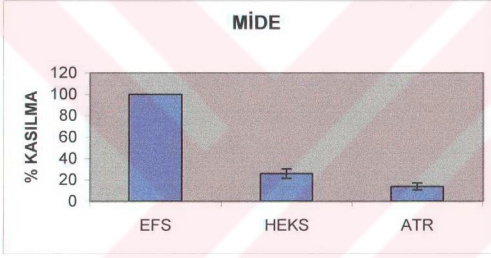
BULGULAR

1.GRUP

EFS	HEKSAMETONYUM	ATROPİN
-----	---------------	---------

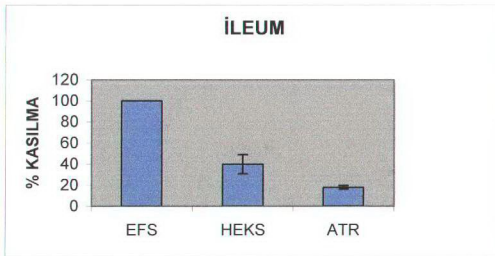
Çalışmamızın bu grubunda 3×10^{-4} M heksametonyum mide fundusunun, referans yanıt olarak kabul ettiğimiz, elektriksel alan stimülasyonuna verdiği yanıtları $25,8 \pm 3,2$ 'e düşürdü ($p < 0,05$). Aynı dokuda ortama 3×10^{-6} M atropin ilave edilmesi kontraktıl yanıtların $13,8 \pm 3,2$ 'e kadar düşmesine neden oldu. ($p < 0,05$) ($n = 6$). (Grafik 1)

Grafik 1



İleum şartlarında ise elektriksel alan stimülasyonu sonucu elde edilen kontraktıl yanıtlar 3×10^{-4} M heksametonyum uygulanmasından sonra $39,7 \pm 9,1$ 'e ($p < 0,05$), 3×10^{-6} M atropin ilavesinden sonra $17,8 \pm 1,7$ 'e düştü ($p < 0,05$) ($n = 6$). (Grafik 2)

Grafik 2



2.GRUP

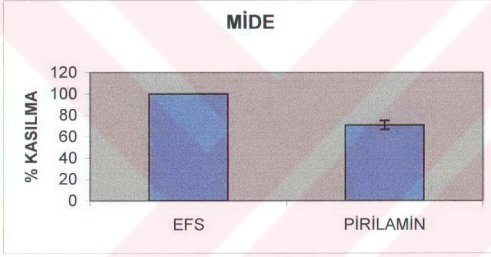
A)

EFS	PİRİLAMİN
-----	-----------

Bu grupta histamin H₁ reseptör blokörü olan pirilaminin elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşan kontraktıl yanıtlar üzerine olan etkileri incelendi.

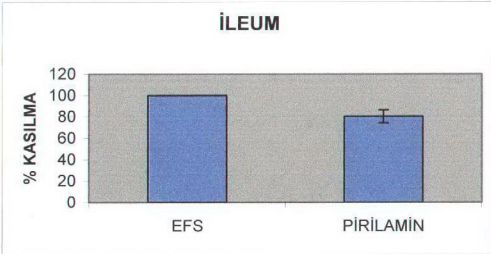
Mide fundus preparatlarında elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşan referans yanıtlarımıza pirilaminin etkisi yine kontraksiyonların azalması şeklinde gelişti. 10⁻⁶ M pirilamin uygulanması sonucu kontraksiyonların %70,8 ± 4,2 düzeyine düştüğü saptandı (p<0,05) (n=6). (Grafik 3)

Grafik 3



İleum preparatlarında ise elektriksel alan stimülasyonu ile elde edilen yanıtlar 10⁻⁶ M pirilamin uygulamasından sonra referans yanıtın %80,2 ± 6,1'i olarak gerçekleşti. (p <0,05) (n= 6) (Grafik 4)

Grafik 4



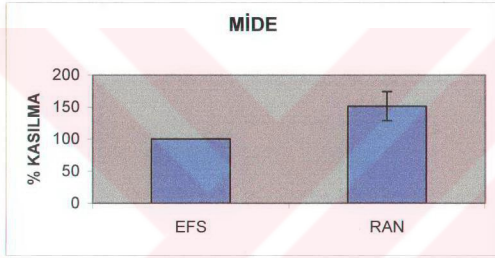
B)

EFS	RANİTİDİN
-----	-----------

Bu grupta histamin H_2 reseptör blokörü olan ranitidin elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşan kasılma yanıtları üzerine olan etkileri incelendi..

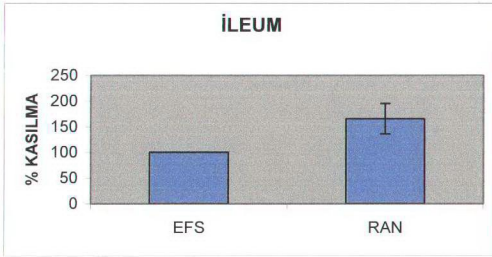
Mide fundus preparatlarında 10^{-5} M ranitidin uygulanmasından sonra kasılma yanıtlarının elektriksel alan stimülasyonu yanıtlarının $151,4 \pm 22,8$ 'i olarak gerçekleştiği gözlemlendi. ($p < 0,05$) (n=6) (Grafik 5)

Grafik 5



Aynı prosedürü uyguladığımız ileum preparatlarında ise 10^{-5} M ranitidin ile elektriksel alan stimülasyonu verilen yanıtlarının $165,2 \pm 29,6$ 'sı kadar bir kontraktıl yanıt oluştu ($p < 0,05$) (n=6) (Grafik 6)

Grafik 6



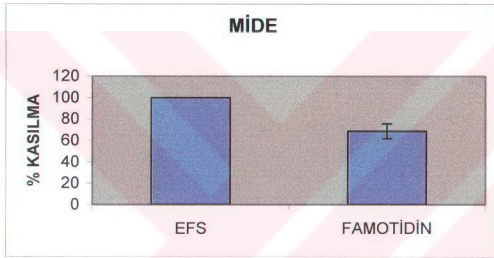
C)

EFS	FAMOTİDİN
-----	-----------

Bu grupta bir önceki grupta olduğu gibi bir diğer histamin H₂ reseptör blokörü olan famotidinin elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşan kasılma yanıtları üzerine olan etkileri incelenmiştir.

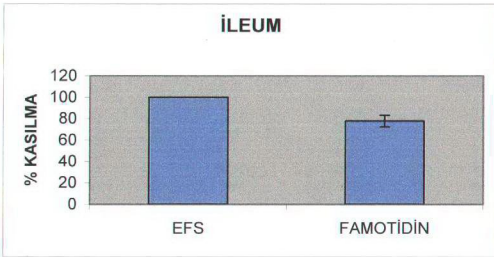
Mide fundus preparatlarına uygulanan 10⁻⁶ M famotidinden sonra kasılma yanıtlarının referans yanıtları olarak kabul edilen elektriksel alan stimülasyonu yanıtlarının %68,5 ± 7,0'si olarak gerçekleştiği saptandı (p < 0,05) (n=6) (Grafik 7)

Grafik 7



Aynı prosedür uygulanan ileum preparatlarında ise 10⁻⁶ M famotidin ilavesi ile yanıtların referans yanıtın %77,8 ± 5,4'ü olarak gerçekleştiği tespit edildi (p < 0,05) (n=6) (Grafik 8)

Grafik 8



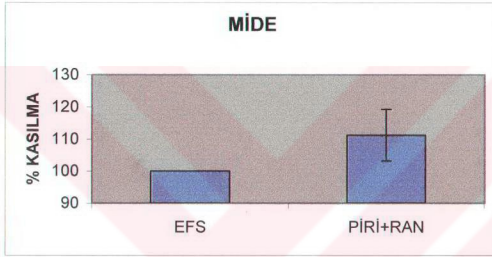
D)

EFS	PİRİLAMİN+RANİTİDİN
-----	---------------------

Bu grupta elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşan kasılma yanıtları üzerine sırasıyla histamin H₁ ve H₂ reseptör blokörleri olan pirilamin + ranitidin etkileri araştırıldı.

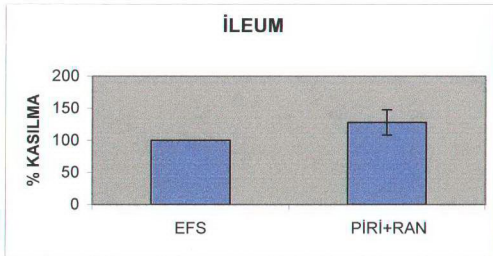
Mide fundus preparatlarında elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşan kontraktıl yanıtlar ortama 10⁻⁶ M pirilaminin + 10⁻⁵ M ranitidin ilave edilmesi ile referans yanıtların %111,2 ± 8,1'i olarak gerçekleştiği görüldü (p > 0,05) (n= 6) (Grafik 9)

Grafik 9



İleum preparatlarında ise elektriksel alan stimülasyonu ile oluşan kontraktıl yanıtlar ortama 10⁻⁶ M pirilamin + 10⁻⁵ M ranitidin katılması ile %127,8 ± 19,9 olarak gerçekleşti (p > 0,05) (n=6) (Grafik 10)

Grafik 10



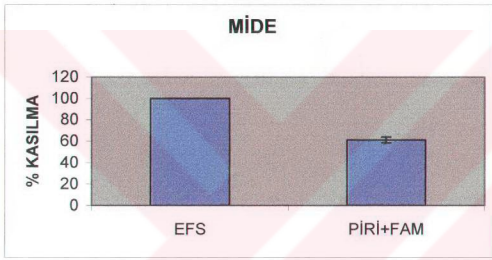
E)

EFS	PIRİLAMİN+FAMOTİDİN
-----	---------------------

Bu grupta yine elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşan kasılma yanıtları üzerine sırasıyla histamin H₁ ve H₂ reseptör blokörleri olan 10⁻⁶ M pirilamin + 10⁻⁶ M famotidin etkileri incelendi.

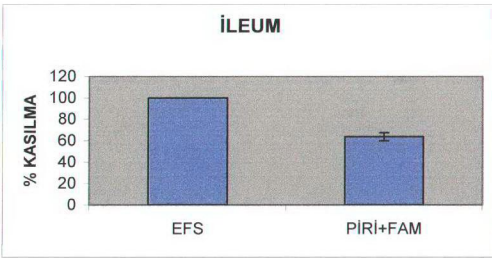
Mide fundus preparatlarında 10⁻⁶ M pirilamin + 10⁻⁶ M famotidin uygulanmasından sonra elektriksel alan stimülasyonu ile referans yanıtın %61,0 ± 2,7'i kadar bir kontraktıl yanıt elde edildi (p<0,05) (n= 6) (Grafik 11)

Grafik 11



Benzer prosedür uygulanan ileum preparatlarında doku şeritlerine 10⁻⁶ M pirilamin + 10⁻⁶ M famotidin uygulaması sonucu referans yanıtın %63,5 ± 3,8'i kadar kontraktıl yanıtlar kaydedildi (p<0,05) (n=6) (Grafik 12)

Grafik 12



3.GRUP

A)

10^{-6} M PİRİLAMİN

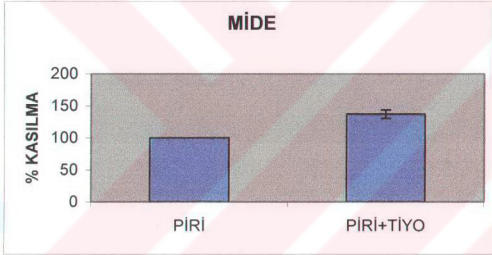
10^{-5} M TİYOPERAMİD

Çalışmanın bu aşamasında mide fundus ve ileum preparatlarının 10^{-6} M pirilamin varlığında elektriksel alan stimülasyonuna verdiği kontraktıl yanıtları üzerine 10^{-5} M tiyoperamidin etkileri incelendi.

Mide preparatlarında 10^{-6} M pirilamin varlığında alınan referans kontraktıl yanıtlar ortama 10^{-5} M tiyoperamid ilave edilmesi ile $137,0 \pm 6,5$ olarak gerçekleşti (p <0,05)

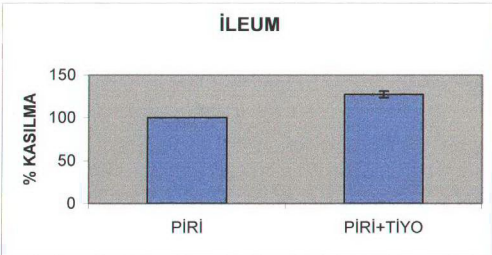
(n= 6) (Grafik 13)

Grafik 13



Aynı prosedür uygulanan ileum preparatlarında ise 10^{-6} M pirilamin varlığında alınan kasılma yanıtları ortama 10^{-5} M tiyoperamid ilavesi ile referans yanıtın $127,3 \pm 3,8$ 'i olarak gerçekleşti (p<0,05) (n=6) (Grafik 14)

Grafik 14



B)

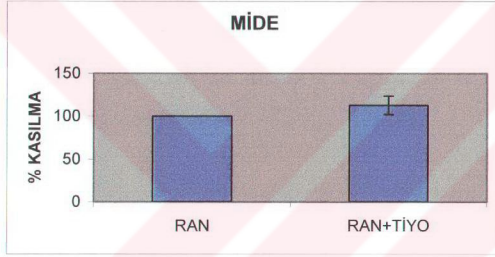
10^{-5} M RANİTİDİN

10^{-5} M TİYOPERAMİD

Bu grupta ise mide fundus ve ileum preparatlarının 10^{-5} M ranitidin veya 10^{-6} M famotidin varlığında elektriksel alan stimülasyonuna verdikleri kontraktıl yanıtlar üzerine 10^{-5} M tiyoperamidin etkileri incelendi.

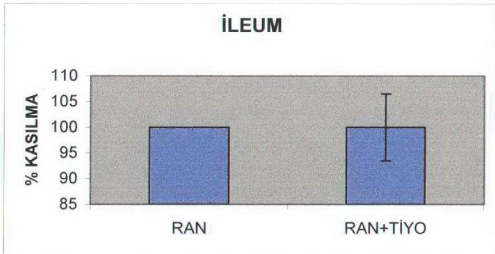
Mide preparatlarında 10^{-5} M ranitidin varlığında alınan kasılma yanıtları sonrası ortama ilave edilen 10^{-5} M tiyoperamid kontraktıl yanıtların $112,8 \pm 10,8$ olarak gerçekleşmesine neden oldu ($p > 0,05$) ($n=6$) (Grafik 15)

Grafik 15



Aynı işlem ileum preparatlarına uygulandığında ortama 10^{-5} M tiyoperamid ilave edilmesinden sonra kontraktıl yanıtların $100,0 \pm 6,5$ olarak gerçekleştiği gözlemlendi ($p > 0,05$) ($n=6$) (Grafik 16)

Grafik 16



C)

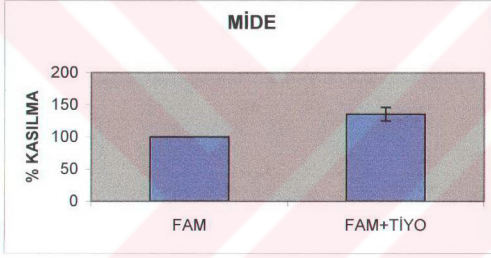
10^{-6} M FAMOTİDİN

+ 10^{-5} M TİYOPERAMİD

Bu grupta mide fundus ve ileum preparatlarının 10^{-6} M famotidin varlığında elektriksel alan stimülasyonuna verdiği kontraktıl yanıtlar üzerine 10^{-5} M tiyoperamidin etkileri incelendi.

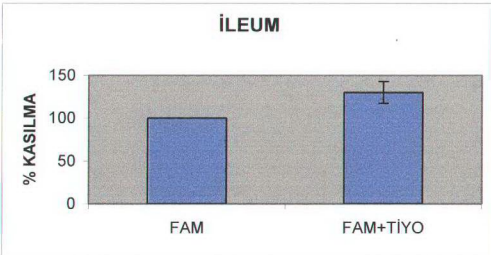
Mide şeritlerinden 10^{-6} M famotidin varlığında alınan kasılma yanıtları aynı doku üzerine 10^{-5} M tiyoperamid uygulanmasından sonra $135,5 \pm 10,6$ olarak gerçekleşti ($p < 0,05$) ($n = 6$) (Grafik 17)

Grafik 17



İleum preparatlarında ise 10^{-6} M famotidin mevcudiyetinde elektriksel alan stimülasyonu ile oluşan kontraktıl yanıtlar ortama 10^{-5} M tiyoperamid eklendiğinde $130,0 \pm 12,8$ olarak gerçekleşti ($p < 0,05$) ($n = 6$) (Grafik 18)

Grafik 18



D)

10^{-6} M PİRİ + 10^{-5} M RAN

+ 10^{-5} M TİYOPERAMİD

Çalışmanın bu aşamasında mide fundus ve ileum preparatlarında 10^{-6} M pirilamin + 10^{-5} M ranitidin veya 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin varlığında elde edilen kontraktıl yanıtlar üzerine 10^{-5} M tiyoperamidin etkileri incelendi.

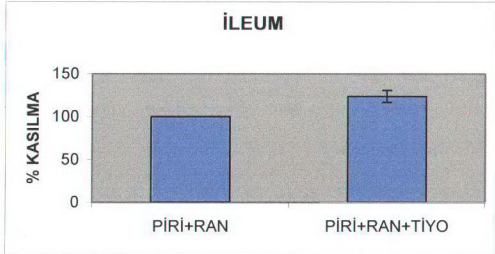
Mide preparatlarında 10^{-6} M pirilaminin + 10^{-5} M ranitidin varlığında gerçekleşen, referans olarak kabul edilen, kontraktıl yanıtlar ortama 10^{-5} M tiyoperamid ilave edildiğinde $\%113,6 \pm 6,2$ olarak gerçekleşti ($p < 0,05$) ($n = 6$) (Grafik 19)

Grafik 19



Aynı prosedür uygulanan ileum striplerinde ise 10^{-6} M pirilamin + 10^{-5} M ranitidin varlığında elde edilen kontraktıl yanıtlar banyo solüsyonuna 10^{-5} M tiyoperamid ilavesinden sonra $\%123,7 \pm 7,0$ olarak gerçekleşti ($p < 0,05$) ($n = 6$) (Grafik 20)

Grafik 20



E)

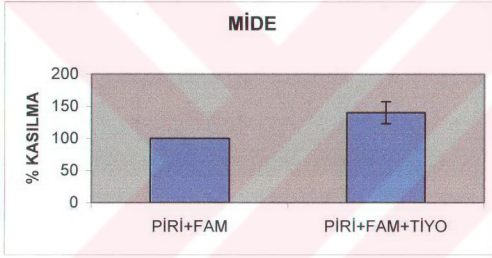
10^{-6} M PİRİ + 10^{-6} M FAM

+ 10^{-5} M TİYOPERAMİD

Bu grupta mide fundus ve ileum preparatlarının 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin mevcudiyetinde elektriksel alan stimülasyonuna verdiği kontraktıl yanıtlar üzerine 10^{-5} M tiyoperamidin etkileri incelendi.

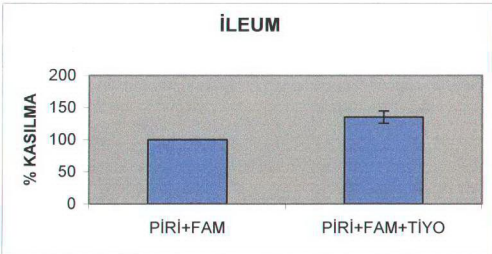
Mide şeritlerinde 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin varlığında elde edilen referans yanıtlardan sonra ortama 10^{-5} M tiyoperamid ilavesi ile kontraktıl yanıtlar $\%140,0 \pm 17,0$ olarak elde edildi ($p<0,05$) ($n=6$) (Grafik 21)

Grafik 21



İleum preparatlarında ise 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin varlığında gerçekleşen kasılma yanıtları ortama 10^{-5} M tiyoperamid ilavesinden sonra $\%135,0 \pm 9,5$ olarak gerçekleşti ($p<0,05$) ($n=6$) (Grafik 22)

Grafik 22



4.GRUP

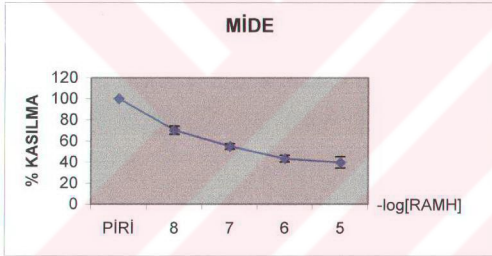
A)

PİRİLAMİN	(R)- α -MET 10^{-8} M	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M
-----------	--------------------------------	-------------	-------------	-------------

Bu grupta histamin H_1 reseptör blokörü olan 10^{-6} M pirilamin varlığında mide fundus ve ileum preparatlarının elektriksel stimülasyon ile oluşan kontraktıl yanıtları üzerine histamin H_3 reseptör agonisti olan R-(α)-metilhistaminin 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} ve 10^{-5} molar derişimlerinin etkileri kümülatif olarak incelendi.

Mide fundus preparatlarında 10^{-6} M pirilamin uygulandığında oluşan kontraktıl yanıtlar grafikte görüldüğü gibi R-(α)-metilhistaminin artan derişimlerinde kademeli bir inhibisyona uğradı ($p < 0,05$) ($n=6$) (Grafik 23) (TABLO 3)

Grafik 23

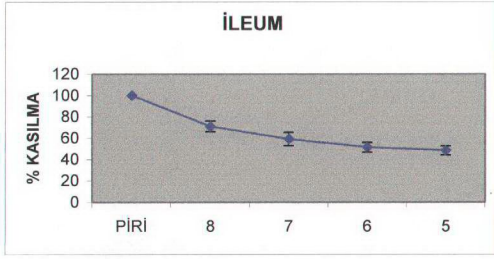


R-(α)-metilhistamin 10^{-8} M	%70,2 ± 3,9
R-(α)-metilhistamin 10^{-7} M	%54,8 ± 2,7
R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	%43,2 ± 3,2
R-(α)-metilhistamin 10^{-5} M	%39,6 ± 5,4

TABLO 3:

İleum preparatlarında da 10^{-6} M pirilamin varlığında R-(α)-metilhistaminin farklı derişimlerinde kontraktıl yanıtlar kademeli olarak inhibisyona uğradı. ($p < 0,05$) ($n= 6$) (Grafik 24) (TABLO 4)

Grafik 24



R-(α)-metilhistamin 10^{-8} M	%71,0 ± 5,0
R-(α)-metilhistamin 10^{-7} M	%59,0 ± 6,3
R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	%51,2 ± 4,7
R-(α)-metilhistamin 10^{-5} M	%48,2 ± 4,2

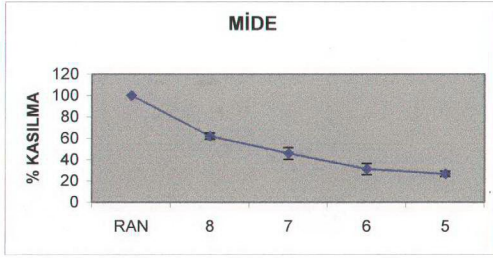
TABLO 4 :

B)

RANİTİDİN	(R)-α-MET 10^{-8} M	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M
-----------	-----------------------	-------------	-------------	-------------

Bu grupta histamin H_2 reseptör blokörü olan ranitidin varlığında mide fundus ve ileum şeritlerinin elektriksel alan stimülasyonu ile oluşan kontraktıl yanıtlar üzerine histamin H_3 reseptör agonisti olan R-(α)-metilhistaminin 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} ve 10^{-5} molar konsantrasyonlardaki etkisi kümülatif olarak incelenmiştir.

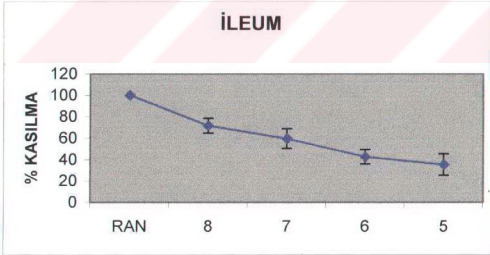
Mide fundus preparatlarında 10^{-5} M ranitidin uygulandığında oluşan kontraktıl yanıtlar R-(α)-metilhistamin tarafından kademeli bir şekilde inhibe edildi ($p < 0,05$) ($n = 6$) (Grafik 25) (TABLO 5)

Grafik 25

R-(α)-metilhistamin 10^{-8} M	% 62,0 ± 3,03
R-(α)-metilhistamin 10^{-7} M	% 45,7 ± 5,6
R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	% 31,0 ± 5,2
R-(α)-metilhistamin 10^{-5} M	% 26,5 ± 2,5

TABLO 5:

İleum preparatlarında ise 10^{-5} M ranitidinin varlığında oluşan kontraktıl yanıtlar R-(α)-metilhistamin ile kademeli bir şekilde inhibe edildi ($p < 0,05$) ($n=6$) (Grafik 26) (TABLO 6)

Grafik 26

R-(α)-metilhistamin 10^{-8} M	% 71,5 ± 6,9
R-(α)-metilhistamin 10^{-7} M	% 59,5 ± 9,2
R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	% 42,5 ± 6,8
R-(α)-metilhistamin 10^{-5} M	% 35,2 ± 1,0

TABLO 6:

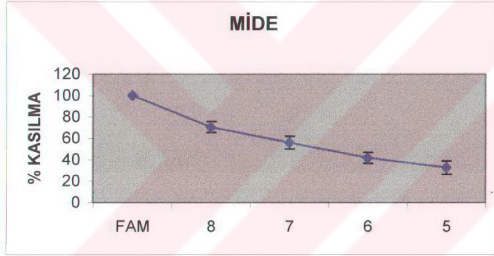
C)

FAMOTİDİN	(R)- α -MET 10^{-8} M	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M
-----------	--------------------------------	-------------	-------------	-------------

Bu grupta histamin H_2 reseptör blokörü olan famotidin varlığında mide fundus ve ileum preparatlarında elektriksel alan stimülasyonu ile oluşturulan kontraktıl yanıtlar üzerine histamin H_3 reseptör agonisti olan R-(α)-metilhistaminin 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} ve 10^{-5} molar derişimlerinin etkileri kümülatif olarak incelenmiştir.

Mide fundus preparatlarında 10^{-6} M famotidinin varlığında oluşan kasılma yanıtları R-(α)-metilhistamin farklı derişimlerinde derişim artışına paralel olarak azalmıştır. ($p < 0,05$) ($n = 6$) (Grafik 27) (TABLO 7)

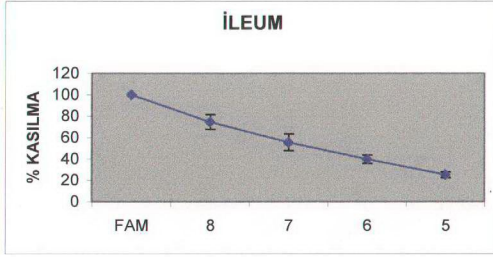
Grafik 27



R-(α)-metilhistamin 10^{-8} M	% 70,5 ± 5,2
R-(α)-metilhistamin 10^{-7} M	% 55,8 ± 5,9
R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	% 41,7 ± 5,2
R-(α)-metilhistamin 10^{-5} M	% 32,5 ± 6,2

TABLO 7:

İleum preparatlarında ise famotidin varlığında oluşan kontraktıl yanıtlar aşağıdaki grafikte görüldüğü gibi R-(α)-metilhistaminin farklı derişimleri ile kademeli bir şekilde inhibe edildi ($p < 0,05$) ($n = 6$) (Grafik 28) (TABLO 8)

Grafik 28

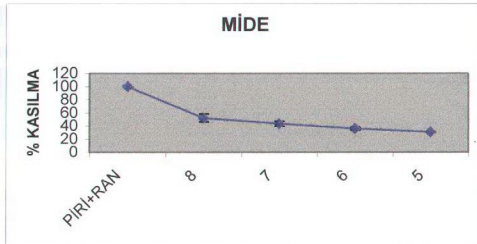
R-(α)-metilhistamin 10^{-8} M	% 74,5 ± 6,9
R-(α)-metilhistamin 10^{-7} M	% 55,5 ± 7,8
R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	% 39,7 ± 3,9
R-(α)-metilhistamin 10^{-5} M	% 25,2 ± 2,7

TABLO 8:**D)**

PİRİ+RAN	R-(α)-MET 10^{-8} M	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M
----------	-----------------------	-------------	-------------	-------------

Bu grupta sırasıyla histamin H_1 ve H_2 reseptör blokörü olan 10^{-6} M pirilamin + 10^{-5} M ranitidin mide fundus ve ileum preparatlarında oluşturdukları kasılma yanıtları üzerine histamin H_3 reseptör agonisti olan R-(α)-metilhistaminin 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} ve 10^{-5} molar konsantrasyonlardaki derişimlerinin etkileri kümülatif olarak incelendi.

Mide fundus preparatlarında 10^{-6} M pirilamin + 10^{-5} M ranitidin birlikte uygulandıklarında alınan kontraktıl yanıtları R-(α)-metilhistamin derişim artışına paralel olarak kademeli bir şekilde azalttı ($p < 0,05$) ($n = 6$) (Grafik 29) (TABLO 9)

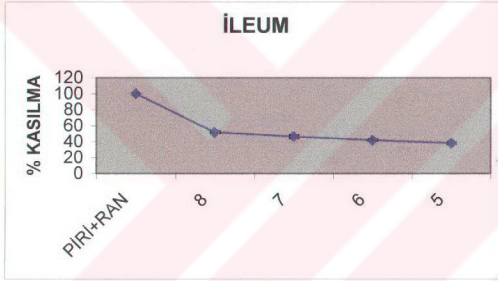
Grafik 29

R-(α)-metilhistamin 10^{-8} M	%52,2 \pm 6,0
R-(α)-metilhistamin 10^{-7} M	%43,2 \pm 3,9
R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	%35,8 \pm 2,4
R-(α)-metilhistamin 10^{-5} M	%30,8 \pm 1,0

TABLO 9:

İleum preparatlarında 10^{-6} M pirilamin + 10^{-5} M ranitidin varlığında gerçekleştirilen referans yanıtlar R-(α)-metilhistaminin etkisi ile derişim artışına paralel olarak kademeli bir şekilde inhibisyona uğradı ($p < 0,05$) ($n = 6$) (Grafik 30) (TABLO 10)

Grafik 30



R-(α)-metilhistamin 10^{-8} M	%51,8 \pm 1,6
R-(α)-metilhistamin 10^{-7} M	%46,3 \pm 2,2
R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	%41,8 \pm 1,3
R-(α)-metilhistamin 10^{-5} M	% 38,2 \pm 1,3

TABLO 10:

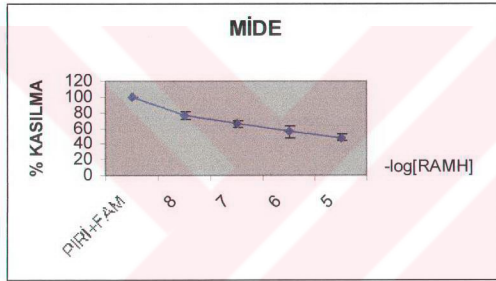
E)

PİRİ+FAM	(R)- α -MET 10^{-8} M	(R)- α -MET 10^{-7} M	(R)- α -MET 10^{-6} M	(R)- α -MET 10^{-5} M
----------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------

Bu grupta sırasıyla histamin H₁ ve H₂ reseptör blokörü olan 10⁻⁶ M pirilamin + 10⁻⁶ M famotidin varlığında mide fundus ve ileum striplerinin elektriksel alan stimülasyonu ile oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine histamin H₃ reseptör agonisti olan R-(α)-metilhistaminin 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶ ve 10⁻⁵ molar derişimlerinin etkisi kümülatif olarak incelendi.

Mide fundus preparatlarında 10⁻⁶ M pirilamin + 10⁻⁶ M famotidin birlikte uygulandıklarında oluşan referans yanıt R-(α)-metilhistamin tarafından aşağıdaki grafikte görüldüğü gibi kademeli bir şekilde inhibisyona uğradı (p<0,05) (n=6) (Grafik 31) (TABLO 11)

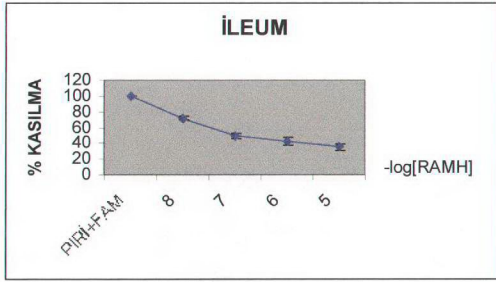
Grafik 31



R-(α)-metilhistamin 10 ⁻⁸ M	%76,8 ± 5,0
R-(α)-metilhistamin 10 ⁻⁷ M	%65,2 ± 3,9
R-(α)-metilhistamin 10 ⁻⁶ M	%55,5 ± 7,8
R-(α)-metilhistamin 10 ⁻⁵ M	%47,8 ± 3,9

TABLO 11:

İleum preparatlarında ise 10⁻⁶ M pirilamin + 10⁻⁶ M famotidin birlikte uygulandıklarında oluşan kasılma yanıtları R-(α)-metilhistaminin farklı derişimlerinde kademeli bir inhibisyona uğramıştır (p<0,05) (n=6) (Grafik 32) (TABLO 12)

Grafik 32

R-(α)-metilhistamin 10^{-8} M	% 71,3 \pm 2,8
R-(α)-metilhistamin 10^{-7} M	% 48,7 \pm 3,1
R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	% 42,0 \pm 4,8
R-(α)-metilhistamin 10^{-5} M	% 34,7 \pm 3,5

TABLO 12:**5.GRUP****A)**

PİRİ+ FAM	+L-NAME	+R-(α)-MET 10^{-8}	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M
-----------	---------	-------------------------------	-------------	-------------	-------------

Bu grupta sırasıyla histamin H_1 ve H_2 reseptör blokörü olan 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin varlığında mide fundus ve ileum preparatlarının elektriksel alan stimülasyonuna verdikleri kontraktıl yanıtlar üzerine nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME (10^{-4} M) varlığında histamin H_3 reseptör agonisti R-(α)-metilhistaminin 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} ve 10^{-5} molar derişimlerinin etkisi kümülatif olarak incelendi.

Mide fundus preparatlarının 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin varlığında elektriksel alan stimülasyonuna verdiği kontraktıl yanıtlar ortama 10^{-4} M L-NAME ilave edilmesi ve daha sonra 1 log birimlik artışlar halinde R-(α)-metilhistamin ilave edilmesi durumunda kademeli olarak inhibisyona uğradı ($p < 0,05$) ($n = 6$) (TABLO 13)

R-(α)-metilhistamin 10^{-8} M	%79,5 \pm 3,8
R-(α)-metilhistamin 10^{-7} M	%66,8 \pm 2,9
R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	%51,8 \pm 2,1
R-(α)-metilhistamin 10^{-5} M	%46,8 \pm 2,8

TABLO 13:

İleum preparatlarında ise 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin uygulandığında elde edilen kontraktıl yanıtların 10^{-4} M L-NAME varlığında R-(α)-metilhistaminin kümülatif olarak artan derişimleri ile kademeli bir inhibisyona uğradığı saptandı ($p < 0,05$) ($n = 6$) (TABLO 14)

R-(α)-metilhistamin 10^{-8} M	% 83,7 \pm 1,6
R-(α)-metilhistamin 10^{-7} M	% 65,8 \pm 2,5
R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	% 57,3 \pm 3,3
R-(α)-metilhistamin 10^{-5} M	% 49,0 \pm 4,0

TABLO 14:

B)

PİRİ + FAM	+L-ARG	+R-(α)-MET 10^{-8} M	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M
------------	--------	---------------------------------	-------------	-------------	-------------

Bu grupta sırasıyla histamin H_1 ve H_2 reseptör blokörü olan 10^{-6} M pirilamin ve 10^{-6} M famotidin varlığında mide fundus ve ileum preparatlarının elektriksel alan stimülasyonuna verdikleri kontraktıl yanıtlar üzerine nitrik oksit prekürsörü 10^{-4} M L-Arginin ilavesinden sonra histamin H_3 reseptör agonisti olan R-(α)-metilhistaminin 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} ve 10^{-5} molar derişimlerinin etkisi kümülatif olarak incelenmiştir.

Mide fundus preparatlarında 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin uygulandığında elektriksel alan stimülasyonu ile alınan kontraktıl yanıtlar 10^{-4} M L-Arginin ilavesinden sonra ortama kümülatif olarak ilave edilen R-(α)-metilhistamin tarafından kademeli olarak inhibe edildi ($p < 0,05$) ($n = 6$). (TABLO 15)

R-(α)-metilhistamin 10^{-8} M	%70,7 \pm 3,9
R-(α)-metilhistamin 10^{-7} M	%61,5 \pm 3,9
R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	%51,3 \pm 4,8
R-(α)-metilhistamin 10^{-5} M	%46,5 \pm 3,0

TABLO 15:

İleum preparatlarında ise 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin varlığında elde edilen kontraktıl yanıtlar ortama 10^{-4} M L-Arginin ilavesinden sonra R-(α)-metilhistaminin kümülatif olarak artan derişimleri ile aşamalı olarak inhibisyona uğradı ($p<0,05$) ($n=6$). (TABLO 16)

R-(α)-metilhistamin 10^{-8} M	% 72,0 \pm 1,7
R-(α)-metilhistamin 10^{-7} M	% 53,8 \pm 4,2
R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	% 43,0 \pm 3,7
R-(α)-metilhistamin 10^{-5} M	% 35,0 \pm 3,8

TABLO 16:

C)

PİRİ+ FAM	+L-ARG +L-NAME	R-(α)-MET 10^{-8} M	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M
-----------	----------------	--------------------------------	-------------	-------------	-------------

Bu grupta sırasıyla histamin H_1 ve H_2 reseptör blokörü olan 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin mevcudiyetinde mide fundus ve ileum preparatlarının elektriksel stimülasyon ile oluşturdukları kontraktıl yanıtları üzerine nitrik oksit prekürsörü 10^{-4} M L-Arginin, nitrik oksit sentaz inhibitörü 10^{-4} M L-NAME varlığında histamin H_3 reseptör agonisti R-(α)-metilhistaminin 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} ve 10^{-5} molar derişimlerinin etkisi kümülatif olarak incelenmiştir.

Mide fundus preparatlarında 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin varlığında oluşan kontraktıl yanıtlar 10^{-4} M L-Arginin, 10^{-4} M L-NAME varlığında R-(α)-metilhistaminin 1 log ünitlek artan derişimleri aşamalı olarak inhibisyona uğradı ($p<0,05$) ($n= 6$) (TABLO 17)

R-(α)-metilhistamin 10^{-8} M	%77,2 \pm 2,7
R-(α)-metilhistamin 10^{-7} M	%65,3 \pm 2,4
R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	%53,2 \pm 3,1
R-(α)-metilhistamin 10^{-5} M	%48,3 \pm 2,8

TABLO 17:

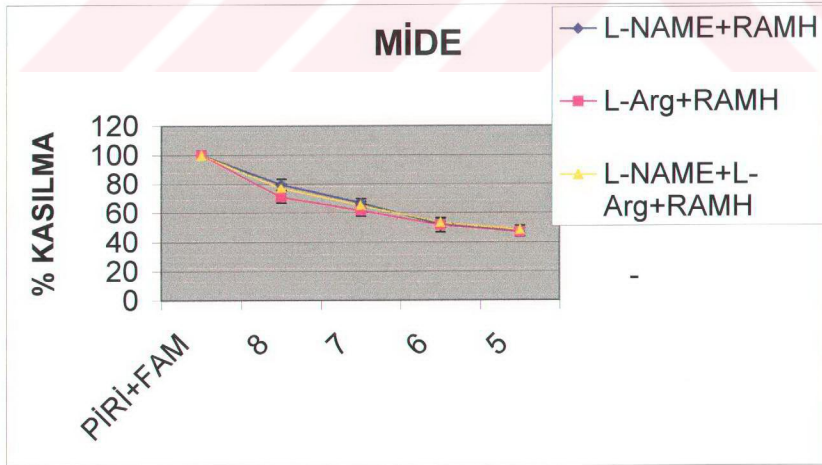
İleum preparatlarında ise 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin uygulandığında alınan bu referans yanıtlar ortama 10^{-4} M L-Arginin ve 10^{-4} M L-NAME ilave edildikten sonra R-(α)-metilhistaminin artan derişimlerinde kademeli bir inhibisyona uğradı ($p < 0,05$) (n=6) (TABLO 18)

R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	%79,3 \pm 3,7
R-(α)-metilhistamin 10^{-7} M	%70,3 \pm 4,6
R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	%61,3 \pm 3,0
R-(α)-metilhistamin 10^{-5} M	%52,8 \pm 3,5

TABLO 18:

Bu son üç grubumuzun grafikleri aynı tabloda gösterilmiştir. (Grafik 33)

Grafik 33



Aşağıdaki tabloda görülen mide fundus gruplarının IC_{50} değerleri arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. (TABLO 19)

MİDE

PİRİLAMİN + FAMOTİDİN + (R)- α -Metilhistamin	-5,327
PİRİLAMİN + FAMOTİDİN + L-Arginine + (R)- α -Metilhistamin	-5,504
PİRİLAMİN + FAMOTİDİN + L-NAME + (R)- α -Metilhistamin	-5,592
PİRİLAMİN + FAMOTİDİN + L-Arginine + L-NAME + (R)- α -Metilhistamin	-5,385

TABLO 19:

Aşağıdaki tabloda görülen ileum gruplarının IC_{50} değerleri arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. (TABLO 20)

İLEUM

PİRİLAMİN + FAMOTİDİN + (R)- α -Metilhistamin	-5,571
PİRİLAMİN + FAMOTİDİN + L-Arginine + (R)- α -Metilhistamin	-5,259
PİRİLAMİN + FAMOTİDİN + L-NAME + (R)- α -Metilhistamin	-5,421
PİRİLAMİN + FAMOTİDİN + L-Arginine + L-NAME + (R)- α -Metilhistamin	-5,696

TABLO 20:

TARTIŞMA

Bu çalışmada elektriksel olarak uyarılmış sıçan mide fundus ve ileum preparatlarının verdiği kasılma yanıtları üzerine histamin H₁, H₂, H₃ reseptör antagonistleri ve H₃ reseptör agonisti bir ilaç olan R-(α)-metilhistaminin etkileri incelendi. H₃ reseptör aracılı yanıtlar üzerine nitrik oksidin katkıda bulunup bulunmadığı araştırıldı.

Ortamda sürekli indometasin ve propranolol bulundurulularak sistemi etkileyebilecek sempatik stimülasyon ve prostaglandinlerin olası etkileri önlenmeye çalışıldı.

E ve F serisi prostaglandinler mide fundusu ve barsakların tonus ve motilitesini direkt etkileri ile artırır. Bu etkileri atropin tarafından önemli derecede azaltılmaz. İndometasin siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostoglandinlerin sentezini inhibe ettiği için (26) prostaglandinlerin gastrointestinal sistem tonüs ve motilitesi üzerine olan etkilerini önleyebilir.

Sempatik stimülasyon mide fundusunda ve ileumda β_2 tipi reseptörler aracılığı ile tonus ve motilitede azalma oluşturur. Bu nedenle β reseptörlerin etkisi ile oluşabilecek olası bir gevşeme yanıtının önlemek amacıyla nonspesifik bir β blokör olan propranolol ortamda bulunduruldu (27).

Çalışmamızda öncelikle sıçan mide ve ileum preparatlarının elektriksel alan stimülasyonuna verdiği kasılma yanıtlarının özelliğinin belirlenmesi amaçlandı. Bu amaçla bir gangliyon blokörü olan heksametyum ile gangliyon blokajı sağlandı daha sonra gastrointestinal kanalın motor etkinliği üzerinde parasempatik sinir stimülasyonunun yaptığı etkiyi antagonize eden yani muskarinik tipteki kolinerjik reseptörlerini bloke eden bir ilaç olan atropin kullanıldı.

Mide fundus ve ileum şeritlerine gangliyon blokörü bir ilaç olan heksametyum uygulandığında elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşan kasılma yanıtlarında azalma görüldü daha sonra heksametyum varlığında ortama ilave edilen atropin kasılma yanıtlarında daha fazla bir düşüş oluşturdu. Bu bulgu mide fundus ve ileum preparatlarının elektriksel alan stimülasyonuna verdikleri kontraktıl yanıtın ağırlıklı olarak muskarinik nitelikte olduğunu göstermektedir. Heksametonyum ile gangliyon blokajı, atropin ile efektör hücre düzeyinde muskarinik reseptör blokajı sağlandığı halde antagonize edilemeyen küçük bir kontraktıl yanıt varlığını sürdürdü. Bu kasılmanın asetilkolin ile uyarılan kasılma yanıtları ötesinde non-adrenerjik non-kolinerjik eksitatör bir yanıt olduğu veya direkt olarak düz kas hücrelerinin elektriksel stimülasyonuna bağlı bir yanıt olduğu kanısına varıldı .

Kobay ilemunun longitudinal düz kasına elektriksel alan stimülasyonu uygulandığında da nöronal asetilkolin salıverilmesine bağlı olarak kontraktıl yanıtlar saptanmıştır (58). İnce barsak segmentlerinin fizyolojik solüsyon içinde inkübe edildiği zaman sinir pleksuslarının parasempatik sinir uçlarından asetilkolin salgılandığı ve bu salınının elektriksel stimülasyon sonucu arttığı ve bu artışın adrenerjik ve kolinerjik reseptörler tarafından modüle edildiği belirlenmiştir (44,46).

Elektriksel alan stimülasyonu izole sıçan ileumundan asetilkolin salıverilmesine neden olur. Salıverilen asetilkolin mast hücrelerinden histamin salgılamasını uyandır (52). Salıverilen histamin asetilkolin ile indüklenen kontraktıl yanıtları potansiyelize eder. Histaminin bu katkısı H_1 ve H_2 reseptörlerinin agonistleri tarafından taklid edilirken antagonistleri tarafından bloke edilir (7) H_1 ve H_2 reseptörlerinin kobay gastrointestinal sisteminde de bulunduğu ve eksitator yanıtlara aracılık ettiği bildirilmiştir (59,8,60,7).

Çalışmamızda H_1 reseptörleri pirlamin ile bloke edildiğinde sıçan mide fundus ve ileum şeritlerinde elektriksel alan stimülasyonu ile oluşturulan kasılma yanıtlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tesbit edildi. Pirlamin antikolinerjik etkisi zayıf olan bir H_1 antagonistidir. Bu nedenle elektriksel alan stimülasyonuna verilen kontraktıl yanıtlardaki azalmanın kolinerjik yanıtlara histaminin olası katkısının antagonize edilmesinden veya H_1 blokörü ilaçların antikolinerjik etkilerinden kaynaklandığı kanısına varıldı.

Sıçan mide fundus ve ileum preparatlarında elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşan kasılmalar üzerine H_2 reseptör blokörü olan ranitidin etkileri incelendiğinde ranitidin varlığında kasılmaların arttığı saptandı. Kasılma yanıtlarının artması üzerine diğer bir histamin H_2 reseptör blokörü olan famotidin ile aynı prosedür uygulandı ve elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşan kasılma yanıtlarının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azaldığı görüldü.

Ranitidin klinikte sık kullanılan bir H_2 antagonistidir ve insan dahil olmak üzere birçok türde kolinerjik etki benzeri etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (61,62). Ranitidin bu etkilerini diğer bir H_2 reseptör blokörü bileşik olan nizatidin de göstermektedir (63). Ancak famotidin kolinerjik etki oluşturduğu veya kolinerjik yanıtları artırdığı belirtilmemiştir.

Ranitidinin kolinomimetik etkisini açıklamaya çalışan farklı teoriler mevcuttur :

- a)Ranitidin muskarinik postsinaptik reseptörler üzerindeki stimulator etki oluşturabilir,
- b)Asetilkolinesteraz (AChE) üzerinde inhibitör etki gösterebilir,
- c)Sinir sonlarından asetilkolin salıverilmesi üzerine kolaylaştırıcı etkisi vardır.

Ranitidin doza bağımlı bir şekilde kobay miyenterik pleksusunda istirahat halindeki veya elektriksel stimülasyonla uyarılmış nöronlardan [^3H] - kolin çıkışını artırır. Ancak aynı etki famotidin tarafından oluşturulmaz. Organ banyosunda antikolinesteraz bir ilaç olan fizostigmin ilave edilince ranitidin etkisinin değişmemesi gözlenen bu etkinin asetilkolinesteraz inhibisyonuna bağlı olmadığını gösterir (55,64). Ranitidin miyenterik nöronlardan asetilkolin salıverici etkisi tetrodoksine ile bloke edilebilmektedir. Bu etkinin ranitidin moleküler özelliğinden kaynaklanmış olduğu ve H_2 reseptör blokajı ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir(55). Çalışmanın diğer bir aşamasında elektriksel alan stimülasyonu uygulanan dokularda H_1 ve H_2 reseptörlerini birlikte bloke etmek amacıyla H_1 reseptör blokörü pirilamin ve H_2 reseptör blokörü ranitidin kullanıldı. Ancak hem mide fundus hem de ileum preparatlarında elektriksel alan stimülasyonunun oluşturduğu kasılma yanıtları bu iki histamin reseptör blokörünün mevcudiyetinde değişmedi. Pirilamin varlığında elektriksel alan stimülasyonuna verilen kontraktıl yanıtlar azalırken ranitidin tersi yönde etkimesi bu iki antagonist maddenin sıçan gastrointestinal sitemindeki etkilerinin birbirini nötralize etmesi beklenebilirdi, nitekim bu iki antagonist birlikte kullanıldığında elektriksel alan stimülasyonuna verilen kontraktıl yanıtların değişmediği gözlemlendi.

H_2 reseptörlerini bloke ettiği zaman kontraktıl yanıtların artmasına neden olmayan tersine bu yanıtları azalttığını saptadığımız H_2 reseptör blokörü bir bileşik olan famotidin ile pirilamin birlikte uygulandığında hem mide fundus hem de ileum preparatlarında elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşan kasılma yanıtlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlendi.

Coruzzi ve arkadaşları kobay duodenumunda H_2 agonistleri tarafından oluşturulan ancak H_2 reseptör blokörleri ile bloke edilemeyen gevşeme yanıtlarının anormal reseptörlere veya non-spesifik mekanizmalara dayandırılmayacağını, bunun üçüncü ve yeni bir histamin reseptör tipinden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (65). Bertaccini ve Zappia ise kobay ileumunda üçüncü bir histamin reseptör alttipini tanımlamışlardır(66). H_3 reseptörleri olarak tanımlanan bu reseptörlerin kobay beyin ve periferik dokularının presinaptik sinir terminallerinde bulunduğu ; histamin ve diğer nörotransmitterlerin sentez ve salıverilmesini negatif olarak kontrol ettiği gösterilmiştir (11,13,67). Kobay duodenumunda da histamin H_3 reseptörlerinin varlığı ve bu reseptörlerin güçlü ve selektif bir histamin H_3 reseptör blokörü olan tiyoperamid tarafından kompetitif bir şekilde antagonize edildiği saptanmıştır (68). Trzeciakowski ise kobay ileum miyenterik pleksusunda H_3 reseptör alt tipinin bulunduğunu göstermiştir (9).

Histaminin sıçan gastrointestinal sistemindeki etkilerini daha iyi anlamak amacıyla sıçan mide fundus ve ileum şeritlerinde histamin H_1 reseptör blokörü pirilamin varlığında elektriksel alan stimülasyonu ile alınan kasılma yanıtına histamin H_3 reseptör blokörü tiyoperamidin etkisi incelendi ve tiyoperamidin bu yanıtları artırdığı görüldü. Bu nedenle histaminin H_3 reseptörleri aracılığı ile parasempatik nöronlarda inhibisyon oluşturduğu bu inhibisyonun önlenmesi ile elektriksel stimülasyona verilen kolinerjik kontraktil yanıtların artış göstereceği kanısına varıldı.

Diğer bir çalışma grubunda mide fundus ve ileum şeritlerinin H_2 reseptör blokörü ranitidin varlığında elektriksel alan stimülasyonuna verdiği kasılma yanıtına tiyoperamidin etkisi incelendi. Tiyoperamid ilavesinden sonra elde edilen yanıtların referans yanıtlardan istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek düzeyde farklı olmadığı saptandı. Ranitidin kendi etkisi ile kolinerjik deşarja bağlı kontraktil yanıtları büyük ölçüde artırdığından tiyoperamidin bu artışa ek bir katkıda bulunmadığı sonucuna ulaşıldı. Aynı çalışma famotidin ile tekrarlandığında tiyoperamidin kontraktil yanıtları belirgin bir şekilde artırması bu görüşümüzü destekler niteliktedir.

Çalışmanın diğer bir aşamasında H_1 ve H_2 reseptörleri birlikte bloke edilerek elektriksel alan stimülasyonu ile mide fundus ve ileum şeritlerinden alınan kasılma yanıtları üzerine H_3 reseptör blokörü olan tiyoperamidin etkisi incelendi.

Pirilamin ve ranitidin vasıtasıyla sırasıyla H_1 ve H_2 reseptörleri bloke edildiğinde elektriksel alan stimülasyonu uygulanarak alınan kasılma yanıtlarını tiyoperamidin artırdığı görüldü. Aynı çalışma famotidin ile tekrarlandığında da ortama tiyoperamid ilave edilmesi elektriksel alan stimülasyonu ile indüklenen kasılmaların artmasına neden oldu. Pirilamin+Ranitidin kombinasyonunun sıçan mide fundus ve ileumunda elektriksel stimülasyona verilen kontraktil yanıtları değiştirmemesi, Pirilamin+Famotidin kombinasyonunun ise bu yanıtları azaltması nedeniyle tiyoperamidin etkisinin belirgin olarak görüldüğü; H_1 ve H_2 reseptörler kapalı iken H_3 reseptör blokajının kolinerjik deşarja bağlı kontraktil yanıtları artırdığı kanısına varıldı.

Çalışmanın bundan sonraki bölümünde ortamda histamin H_1 reseptör blokörü pirilamin varken elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşan kasılma yanıtları üzerine H_3 reseptör agonisti bir bileşik olan R-(α)-metilhistaminin 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} molar derişimlerinin etkisi kümülatif olarak incelendi. Sıçan mide fundus ve ileum şeritlerinin elektriksel alan stimülasyonuna cevap olarak oluşan kasılma yanıtları banyoya ilave ettiğimiz R-(α)-metilhistaminin 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} derişimleri ile kademeli bir azalma gösterdi.

Aynı çalışma bu kez ranitidin vasıtasıyla rat mide fundus ve ileum şeritlerinin histamin H_2 reseptörlerinin blokasyonundan sonra elektriksel alan stimülasyonu ile alınan kasılma yanıtları üzerine R-(α)-metilhistaminin 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} derişimlerinin kümülatif olarak ilave edilmesiyle tekrarlandı ve sonuçlar yine kasılmaların kademeli olarak azalması şeklinde belirdi.

Rat mide fundus ve ileum şeritlerinin famotidin varlığında elektriksel alan stimülasyonu ile uyarılmasıyla oluşan kasılma yanıtları yine R-(α)-metilhistaminin 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} derişimlerinin kümülatif olarak ilave edilmesiyle azaldı.

Pirilamin ve ranitidin ile histamin H_1 ve H_2 reseptörleri bloke edilen rat mide fundus ve ileum şeritlerinde elektriksel alan stimülasyonu ile uyarılan kasılma yanıtlarının da R-(α)-metilhistaminin 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} derişimlerinin kümülatif olarak ilave edilmesi ile yine kademeli olarak azaldığı tesbit edildi.

Histamin H_1 reseptörleri pirilamin ve H_2 reseptörleri famotidin ile bloke edilen sıçan mide fundus ve ileum şeritlerinin elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşan kasılma yanıtları yine aynı R-(α)-metilhistamin derişimlerinde benzer şekilde azalma gösterdi.

Sözü edilen son beş grup yani

1. Pirilamin+ R-(α)-metilhistamin
2. Ranitidin + R-(α)-metilhistamin
3. Famotidin + R-(α)-metilhistamin
4. Pirilamin + ranitidin + R-(α)-metilhistamin
5. Pirilamin+ famotidin + R-(α)-metilhistamin

Tüm gruplarda elektriksel alan stimülasyonu ile oluşan kasılma yanıtlarının H_3 reseptör agonisti R-(α)-metilhistamin tarafından düşürüldüğü gözlemlendi.

Non adrenerjik non kolinerjik nöronlar gastrointestinal sistemde önemli rol oynar (69).

Köpek ince barsağında non adrenerjik non kolinerjik hücre gövdeleri myenterik pleksus içersindedir ve gastrointestinal kanalın inhibitör yanıtlarına aracılık etmek amacıyla (70) sirküler kas katmanlarına doğru çıkıntı yapmaktadır (71).

Bazı araştırmacılar histamin H_3 reseptörlerinin aktivasyonunun direk etkiden ziyade niyenterik gangliyonlarda sinaptik transmisyonu inhibe eden ve presinaptik sinir uçlarından salıverilen endojen maddeler aracılığı ile etki oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir (21). Örneğin niyenterik nöronlarda bulunan ve peristaltizm sırasında salıverilen opioidlerin sinaptik transmisyonu inhibe ettiği bildirilmiştir (72).

Kobay ince barsağının inhibitör motor nöronlarından sentez edildiği bilinen nitrik oksidin de (15) kobay ileumunda myenterik gangliyonlarda sinaptik transmisyonu inhibe ettiği bilinmektedir (19).

Ayrıca histaminin çeşitli dokularda nitrik oksit salıverilmesine aracılık ettiği de gösterilmiştir (20).

Boeckxstaens ve arkadaşları nitrik oksidin sıçan gastrik fundusunda inhibitör yanıtla aracılık eden non-adrenerjik non-kolinerjik nörotransmitter olduğunu kaydetmişlerdir (73).

Otonom sinir sistemi ile ilişkili olarak ileum myenterik pleksusunun sinir liflerinde nitreerjik nöronların yoğun bir şekilde bulunduğu, myenterik pleksustaki nöronların stimülasyonuna bağlı gevşemenin nitrik oksit sentaz inhibitörü maddelerle bloke edildiği belirtilmiştir (74). Bu bulgulara göre nitrik oksit otonom sinir sisteminin non -adrenerjik , non-kolinerjik nitelikte bir nörotransmitteridir.

Ancak nitrik oksit atipik bir nörotransmitterdir. Şöyle ki sinaptik veziküllerde depolanması ve ekzositozla salıverilmesi muhtemel gözükmemektedir. Nitrik oksit efektör hücrelerde solubl guanilat siklazı aktive etmek suretiyle düz kas gevşemesi yapar. Hedef hücre membran yüzeyindeki bir reseptör aracılığı ile etki yapması sözkonusu değildir. Kendisi lipofilik olduğu için hücre membranını kolayca aşar ve sitoplazmadaki guanilat siklazın aktif noktasındaki demir iyonuna bağlanmak suretiyle enzimi aktive eder (74).

Bu nedenle çalışmanın son aşamasında elektriksel alan stimülasyonuna verilen ağırlıklı olarak kolinerjik tabiattaki kontraktıl yanıtlar üzerinde histamin H₃ reseptörleri agonisti R-(α)-metilhistamin ile oluşturulan inhibisyona nitrik oksidin herhangi bir katkısının bulunup bulunmadığını saptamak amaçlandı. Bu amaçla pirilamin ve famotidin varlığında elektriksel alan stimülasyonu ile oluşturulan kasılma yanıtlarına ortama nitrik oksit sentaz inhibitörü bir bileşik olan L-NAME (N ω -nitro-L-arginine metil ester) ilave edildikten sonra R-(α)-metilhistaminin 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵ derişimleri ortama kümülatif olarak eklendi. Ancak daha önce ve ortamda L-NAME olmadan yapılan aynı çalışma ile aralarında herhangi bir fark olmadığı; benzer şekilde kasılmaların kademeli olarak azaldığı tesbit edildi. Yine pirilamin ve famotidin varlığında mide fundus ve ileum şeritlerinin elektriksel alan stimülasyonuna verdiği kasılma yanıtları üzerine bir nitrik oksit prekürsörü olan L-arginin olası etkileri incelendi. Ortama L-arginin ilave edildikten sonra yine R-(α)-metilhistaminin 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵ derişimlerinin kümülatif olarak eklenmesi ile kasılma yanıtlarının diğer gruplardan herhangi bir farklılık göstermeden azaldığı tesbit edildi.

En son grupta ise yine pirilamin ve famotidin varlığında sıçan mide fundus ve ileum şeritlerinin elektriksel alan stimülasyonuna verdiği kasılma yanıtları üzerine ortama L-NAME +L-arginin ilave edildikten sonra R-(α)-metilhistaminin 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} derişimlerinin kümülatif etkisine bakıldı. Ancak yine sonuçlarda herhangi bir değişikliğe rastlanmadı.

(Pirilamin+ famotidin + R-(α)-metilhistamin), (Pirilamin+ famotidin+ L-NAME + R-(α)-metilhistamin), (Pirilamin+ famotidin+L-arginin+R-(α)-metilhistamin), (Pirilamin+ famotidin + L-NAME+L-arginin + R-(α)-metilhistamin) gruplarında saptanan R-(α)-metilhistamin IC_{50} değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptandı. Bu nedenle R-(α)-metilhistamin ile gerçekleştirilen H_3 stimülasyon aracılı inhibitör yanıtlara hem de sıçan mide fundusu hem de sıçan ileumu düzeyinde nitrik oksidin katkısının bulunmadığı kanısına varıldı.

ÖZET

Histamin gastrointestinal sistemde histamin H₁, H₂ ve H₃ reseptörleri yolu ile çeşitli etkiler oluşturur. Bu çalışmada elektriksel alan stimülasyonu ile uyarılmış sıçan mide fundus ve ileum şeritlerinin oluşturduğu kasılma yanıtlarını histaminin ne şekilde etkilediği ve bu etkilerin oluşumu esnasında nitrik oksidin herhangi bir rolünün bulunup bulunmadığı araştırıldı.

Sıçan mide fundus ve ileum şeritlerinde H₁ ve H₂ reseptörlerin sırasıyla pirilamin ve famotidin ile bloke edilmesinin elektriksel alan stimülasyonu ile oluşturulan kasılmaları azalttığı; bu koşullarda histamin H₃ reseptörlerinin R-(α)-metilhistamin ile stimülasyonunun kontraktıl yanıtlar üzerinde ilave bir inhibisyon oluşturduğu, H₃ reseptörlerin tiyoperamid ile bloke edilmesinin ise kontraktıl yanıtları artırdığı saptandı.

Çalışma süresince sıçan mide fundus ve ileum şeritlerine uygulanan histamin H₁ reseptör blokörü pirilamin ve H₂ reseptör blokörü famotidinin elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşan kasılma yanıtlarını azalttıkları saptandığı halde yine histamin H₂ reseptör blokörü bir bileşik olan ranitidin varlığında elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşan kasılma yanıtlarında artma kaydedildiği belirlendi. Ranitidin gibi bir H₂ reseptör blokörü olan famotidinin sıçan mide fundusu ve ileumunda elektriksel alan stimülasyonuna verilen kontraktıl yanıtları artırmayıp azalttığı saptandığından bu durumun ranitidine özgül olduğu H₂ reseptör blokasyonuna bağlı olmadığı kanısına varıldı.

Pirilamin famotidin ile kombine edildiğinde elektriksel alan stimülasyonu ile elde edilen kontraktıl yanıtlardaki inhibisyon devam ederken kombinasyona famotidin yerine ranitidin eklendiğinde ne pirilaminin inhibitör etkisi ne de ranitidinin fasilitatör etkisi gözlemlendi. Bu nedenle pirilamin ve ranitidinin birbirlerinin sıçan mide fundus ve ileum şeritlerinin elektriksel stimülasyonuna verdikleri kontraktıl yanıtlar üzerindeki etkilerini antagonize ettikleri kanısına varıldı.

Çalışmanın sonraki aşamalarında gerek H₁ reseptör blokörü pirilamin gerek H₂ reseptör blokörü famotidin gerekse bunların kombinasyonu varlığında histamin H₃ reseptör blokörü bir madde olan tiyoperamidin sıçan mide fundusu ve ileum preparatlarının elektriksel alan stimülasyonuna verdikleri kontraktıl yanıtları artırdığı saptandı. Ancak histamin H₂ reseptör blokörü ranitidin varlığında zaten artmış olan elektriksel alan stimülasyonuna verilen kontraktıl yanıtları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde değiştirmedeği görüldü.

Pirilamin+famotidin kombinasyonunda görüldüğü gibi pirilamin+ranitidin kombinasyonunda da tiyoperamidin elektriksel alan stimülasyonuna verilen kasılma yanıtlarını artırdığı saptandı.

Her bir histamin reseptör blokörünün varlığında sıçan mide fundusu ve ileum şeritlerinin elektriksel alan stimülasyonuna verdikleri yanıtlar üzerine H₃ agonisti bir madde olan R-(α)-metilhistaminin 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵ derişimleri kümülatif olarak ilave edilerek yanıtları ne şekilde etkilediği incelendi.

Histamin H₁ blokörü pirilamin varlığında R-(α)-metilhistamin kontraktıl yanıtlarda derişime bağı aşamalı bir inhibisyon oluşturdu.

Histamin H₂ reseptör blokörleri famotidin veya ranitidin varlığında da R-(α)-metilhistamin elektriksel alan stimülasyonuna verilen kontraktıl yanıtlarda yine derişime bağı aşamalı bir inhibisyon oluşturdu.

Pirilamin+famotidin veya pirilamin +ranitidin varlığında elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşan kasılma yanıtlarında da durumun değışmediği; R-(α)-metilhistaminin bu gruplarda da derişime bağı kademeli bir inhibisyon oluşmasına aracılık ettiğı; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı belirlendi.

R-(α)-metilhistamin ile oluşturulan inhibitör etkide nitrik oksidin herhangi bir katkısının bulunup bulunmadığını araştırmak amacı ile ortamda pirilamin ve famotidin varken banyo solüsyonuna nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME, nitrik oksit prekürsörü L-Arginin veya bunların kombinasyonu ilave edilerek R-(α)-metilhistaminin inhibitör etkisinin değışip değışmeyeceğine bakıldı. Grupların tümünde R-(α)-metilhistaminin elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşmuş kasılma yanıtlarını derişime bağımlı bir şekilde kademeli olarak azalttığı ancak R-(α)-metilhistaminin IC₅₀ değerleri açısından kıyaslandıklarında gruplar arasında fark bulunmadığı belirlendi.

Sonuç olarak sıçan mide fundus ve ileumunda elektriksel alan stimülasyonuna verilen ağırlıklı olarak kolinerjik karakter taşıyan kontraktıl yanıtlar üzerinde gözlenen H₃ reseptör aracılı inhibisyona nitrik oksidin herhangi bir katkısının bulunmadığına karar verildi.

SUMMARY

Histamine effects gastrointestinal system by H_1 , H_2 and H_3 receptors . In this study we have aimed to investigate the effects of histamine on the contractile responses of rat stomach fundus and ileum strips that have been evoked by electrical field stimulation.

Both of electrical field stimulation-induced contractile responses of rat stomach fundus and ileum strips have been attenuated by H_1 and H_2 antagonists pyrilamine and famotidine respectively. In these conditions stimulation of H_3 receptors by R-(α)-Methylhistamin augmented the inhibition of the contractile responses but the blockade of H_3 receptors by thioperamide attenuated the inhibition and consequently increased the contractions.

Despite during the study H_1 receptor blocker pyrilamine and H_2 receptor blocker famotidine attenuated the electrical field stimulation induced contractile responses of rat stomach fundus and ileum strips; ranitidine another H_2 receptor blocker augmented the contractions of the preparations that has been produced by electrical field stimulation. It has been suggested that this is a special situation related with ranitidine itself not with H_2 receptor blockade. Because another H_2 receptor blocker famotidine diminishes the electrical field stimulation-induced contractile responses of rat stomach fundus and ileum strips instead of increase.

When pyrilamine combined with famotidine the inhibition of the contractile responses elicited by electrical field stimulation were maintained. But combination of pyrilamine with ranitidine did no effect contractile responses so it has been proposed that pyrilamine and ranitidine antagonize the effect of each of them on the electrical field stimulation-induced contractile responses of rat stomach and fundus preparations.

Then we have observed that in the presence of H_1 receptor blocker pyrilamine or H_2 receptor blocker famotidine or combination of both of them; a histamine H_3 receptor blocker compound thioperamide increased the electrically-induced contractions of rat stomach and fundus preparations. Whereas in the presence of H_2 receptor blocker ranitidine, because of increased contractility, thioperamide could not increase the contractile responses that elicited by electrical field stimulation.

As it was observed in the pyrilamine+famotidine combination; thioperamide also increased the contractile responses of rat stomach fundus and ileum strips to the electrical field stimulation in the presence of pyrilamine+ranitidine combination.

In the presence of each of histamine receptor blockers a histamine H₃ receptor specific agonist R-(α)-Methylhistamine was added to bath cumulatively (in a range from 10⁻⁸ +10⁻⁵ by 1 log unit increments).

A concentration-dependent inhibition of electrically elicited contractions of preparations were observed in the presence of pyrilamine , famotidine or ranitidine. The results were the same ; when pyrilamine was combined either with famotidine or ranitidine.

To investigate whether nitric oxide has a role or not in this inhibition produced by R-(α)-Methylhistamine in the presence of pyrilamine +famotidine: nitric oxide synthase inhibitor L-NAME, nitric oxide precursore L-Arginine or combination of them were added to the bath solution. Then it was observed that there was not an important difference in the inhibitory action of R-(α)-Methylhistamine.

In all groups R-(α)-Methylhistamine attenuated the electrically-induced contractile responses of rat stomach fundus and ileum strips in a concentration dependent manner and when compared by the IC₅₀ values of R-(α)-Methylhistamine in each group there were no significant differences among groups.

Finally we have concluded that nitric oxide has no role on the inhibition of electrical field stimulation-induced and mostly cholinergically characterized contractile responses of rat stomach fundus and ileum preparations by H₃ receptor stimulation.

KAYNAKLAR

- 1.Schwartz J.C., Arrang J.M., Garbarg M., Pollard H. and Ruat M.: Histaminergic transmission in mammalian brain. *Physiol Rev* 71:1-51, 1991.
- 2.Wood J.D.: Histamine signals in enteric neuroimmune interactions.*Ann NY Acad Sci.* 664:275-283, 1992.
3. Hill S.J.: Distribution, properties and functional characteristics of three classes of histamine receptor. *Pharm Rev* 42:45-84, 1990.
- 4.Leurs R., Brozius M.M., Smit M.J., Bast A. and Timmerman H.: Effects of histamine H₁- H₂- and H₃- receptor selective drugs on the mechanical activity of guinea-pig small and large intestine. *Br J Pharmacol* 102:179-185, 1991.
- 5.Bertaccini G. and Coruzzi G.: An update on histamine H₃ receptors and gastrointestinal functions. *Dig Dis Sci* 40:2052-2063, 1995.
- 6.Burks, T.F.: Neurotransmission and neurotransmitters, in *Physiology Of The Gastrointestinal Tract* (Johnson LR ed)pp 211-242. Raven Press, New York, 1994.
- 7.Zavec, J.H. and Yellin, T.O.: Histamine receptors in the myenteric plexus longitudinal muscle of the guinea-pig ileum: H₁ and H₂ receptor mediated potentiation of the contractile response to electrical stimulation. *J Pharmacol Exp Ther* 223:177-182, 1982.
- 8.Barker L.A. and Ebersole B.J.:Histamine H₂ receptors on guinea pig ileum myenteric plexus neurons mediate the release of contractile agents *J. Pharmacol. Exp. Ther* 221:69-75, 1982.
9. Trzeciakowski J.P.: Inhibition of guinea pig ileum contractions mediated by a class of histamine receptor resembling the H₃ subtype : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 243:874-880. 1987.
10. Ambache N. and Aboo Zar M.: An inhibitory action of histamine on the guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol* 38:229-240, 1970.
- 11.Arrang J.M.,Garnarb M. and Schwartz J.C.: Autoinhibition of brain histamine release by a novel class (H₃) of histamine receptors. *Nature* 327:117-123 ,1983.
- 12.Schlicker E., Betz R. and Gothert M.: Histamine H₃-receptor-mediated inhibition of serotonin release in the rat brain cortex. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 337:588-590, 1988.
- 13.İshikawa S. and Sperelakis N.: A novel class (H₃) of histamine receptors on perivascular nerve terminals.*Nature* 327:158-160, 1987.

- 14.Hew R.W.S. and Hodgkinson C.R.: Characterization of histamine H₃-receptors in guinea pig ileum with H₃-selective ligands. *Br J Pharmacol* 101:621-624 ,1990.
- 15.Costa M., Furness J.B., Pompolo S., Brookes S.J., Bornstein J.C., Bredt D.S. and Snyder S.H.: Projections and chemical coding of neurons with immunoreactivity for nitric oxide synthase in the guinea-pig small intestine. *Neurosci Lett* 148:121-125, 1992.
- 16.Young H.M., Furness J.B., Shuttleworth C.W.R., Bredt D.S. and Snyder S.H.: Co-localization of nitric oxide synthase immunoreactivity and NADPH diaphorase staining in neurons of the guinea-pig intestine. *Histochemistry* 97:375-378,1992.
- 17.Bredt D.S. Hwang P.M. and Snyder S.H.: Localization of nitric oxide synthase indicating a neuronal role for nitric oxide. *Nature (Lond)* 347:768-770, 1990.
- 18.Garthwaite J.: Glutamate, nitric oxide and cell-cell signaling in the nervous system.*Trends Neurosci* 14:60-67, 1991.
- 19.Yuan S.Y., Bornstein J.C. and Furness J.: Pharmacological evidence that nitric oxide may be a retrograde messenger in the enteric nervous system. *Br.J.Pharmacol* 114:428-432, 1995.
- 20.Garrison J.C.: Histamine, bradykinin, 5-hydroxytryptamine and their antagonists. *The pharmacological Basis of Therapeutic* (Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS and Taylor P eds) pp 574-599, Pergamon Press, New York., 1990.
- 21.Izzo A A., Costa M., Mascolo N. ve Capasso F.: The role of histamine H₁, H₂ and H₃ receptors on enteric ascending synaptic transmission in the guinea pig ileum. *J. Pharmacol. Exp. Ther. JPET* 287:952-957, 1998.
- 22.Bitar K.N. and Makhlof G.M.: Relaxation of isolated gastric smooth muscle cells by vasoactive intestinal peptide.*Science* 216:531-533, 1982.
- 23.Grider J.R., Murthy K.S., Jin J. G.L. and Malkhouf G.M.: Stimulation of nitric oxide from muscle cells by VIP: Prejunctional enhancement of VIP release. *Am J Physiol* 262:G774-G778, 1992.
- 24.Kayaalp O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji: Parasempatolitik ilaçlar:Altıncı baskı, Cilt:2 sayfa : 2314-2322 , Ankara Feryal matbaacılık 1992.
- 25.Kayaalp O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Altıncı baskı, Cilt:2 sayfa :2074-2075 , Ankara Feryal matbaacılık 1992.
- 26.Kayaalp O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Altıncı baskı, Cilt:2 sayfa : 2040 Ankara Feryal matbaacılık,1992.
- 27.Kayaalp O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Altıncı baskı, Cilt:2 sayfa:1322 Ankara Feryal matbaacılık , 1992.

- 28.Trzeciakowski J.P. and Cole S. : Ranitidine potentiates ileum contractions caused by GABA and electrical stimulation *Life-sci*, Vol. 38, pp. 173-182, 1985.
- 29.Arrang J.M., Garbarg M., Lancelot J.C., Lecomte J.M., Pollard H., Robba M., Schunack W.& Schwartz, J.C.: Highly potent and selective ligands for histamine H3 receptors.*Nature*, 327:117-123, 1987.
- 30.Ichinose M., Stretton, C.D., Schwartz, J.C. & Barnes P.J.: Histamine H3 receptors inhibit cholinergic nörotransmission in guinea pig airways. *Br.J.Pharmacol.*, 97, 12-15, 1989.
- 31.Taylor S.J.& Kılpatrick G.J. Characterization of histamine-H₃ receptors controlling non-adrenergic non-cholinergic contractions of the guinea-pig isolated ileum. *Br. J. Pharmacol.* 105, 667-674, 1992.
- 32.Moncada S., Higgs A., Furchgott R.F. 12=XIV. International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide research, *pharmacol Rev* 49=137, 1997.
- 33.Yeni bir endojen madde=nitrik oksit *Ankem dergisi* 13(No:3):369-385 ,1999.
- 34.Kayaalp O.:Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji.Cilt III, altıncı baskı, Ankara Feryal matbaacılık 3018-3021, 1993.
- 35.De Man J.G., Boeckxstaens G.E., De Winter B.Y., Moraels T.G., Herman A.G. and Pelckmans P.A.: Inhibition of non-adrenergic non-cholinergic relaxations by nitric oxide donors. *Eur J Pharmacol* 285:269-274, 1995.
- 36.Rogers N. and Ingarro L.: Constitutive nitric oxide synthase from cerebellum is reversibly inhibited by nitric oxide formed from L-arginine. *Biochem Biophys Res Comm* 89:242-249, 1992.
- 37.Kenji H., Toku T., Masayuki A. F. and Chung O.: İnhibitory effects of nitric oxide donors on nitric oxide synthesis in rat gastric myenteric plexus.The journal of pharmacology and experimental therapeutics. *JPET* 286:1222-1230, 1998.
- 38.Guyton and Hall : Tıbbi fizyoloji .Sinir sisteminin organizasyonu ;sinapsların temel onksiyonları ve transmitter maddeler 9. Edisyon yüce yayım Alemdar ofset savaş cilt evi 573-574.1996.
- 39.Grider, J.R.:Interplay of VIP and nitric oxide in regulation of the descending relaxation phase of peristalsis. *Am . J. Physiol.* 264: G334-G340, 1993.
- 40.Bartho, L. And Lefebvre, R.A.: Nitric oxide induces acetylcholine-mediated contractions in the guinea-pig small intestine. *Naunyn- Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 50: 582-584, 1994.
- 41.Fox-Threlkeld,J.A., Daniel ,E.E., Christinck F.,Woskowska, Z., Cıprıs,S. & McDonald T.J: Peptid YY stimulates circular muscle contractions of the isolated perfused

canine ileum by inhibiting nitric oxide, carbonmonoxide and light. *Blood vessels* 28:52-61, 1991.

42. Murthy, K.S. And Makhlof, G.M.: Vasoactive intestinal peptide /pituitary adenylate cyclase-activating peptide-dependent activation of membrane bound NO synthase in smooth muscle mediated by peertussis toxin sensitive Gi1. *J. Biol. Chem.* 269:15977-15980, 1994.

43. Grider J.R., Katsoulis S., Schmidt, W.E. And Jin J.G.: Regulation of the descending relaxation phase of intestinal peristalsis by PACAP. *J. Autonom. Nerv. Syst.* 50:151-159, 1994.

44. Dikshit B.B, Acetylcholine formation by tissues, *Q. JI Exp. Physiol.* 28, 243-251, 1938

45. Paton W. D. M., The action of morphine and related substances on contraction and on acetylcholine output of coaxially stimulated guinea pig ileum, *Br. J. Pharmac.* 12, 119-127, 1955.

46. Paton W. D. M. and Aboo Zar M., The origin of acetylcholine released from guinea-pig intestine and longitudinal muscle strip, *J. Physiol., Lond.* 194, 13-33, 1968.

47. Johnson E.S., The origin of the acetylcholine released spontaneously from the guinea-pig isolated ileum, *Br. J. Pharmac.* 21, 555-568 1963.

48. Paton W. D. M and E. S. Vizi, The inhibitory action of noradrenaline and adrenaline on acetylcholine output by guinea pig ileum longitudinal muscle strip, *Br. J. Pharmac.* 35, 10-28, 1968.

49. Kosterlitz H.W., Lydon R. J. and Watt A.J.: The effects of adrenaline, noradrenaline and isoprenaline on inhibitory α - and β -adrenoceptors in the longitudinal muscle of the guinea pig ileum, *Br. J. Pharmac.* 39, 398-413, 1970.

50. Cowie A.L., Kosterlitz H. W. and Waterfield A. A.: Factors influencing the release of acetylcholine from the myenteric plexus of the ileum of the guinea-pig and rabbit, *Br. J. Pharmac.* 64, 565-580, 1978.

51. Kilbinger H. and Wessler I.: Increase by α -adrenolytic drugs of acetylcholine release evoked by field stimulation of the guinea-pig ileum, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac.* 309, 255-277, 1979.

52. Blandina P., Barattini M., Fantozzi R.: Mediator release from isolated rat ileum in response to field stimulation *Agents and Actions*, vol.14, ¾, 1984.

53. Kilbinger H., Ginap T., Erbelding D.: GABAergic inhibition of nitric oxide-mediated relaxation of guinea pig ileum: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 359:500-504, 1999.

54. Poli E., Stark H. and Bertaccini G.: Histamine H₃-receptor activation inhibits acetylcholine release from the guinea pig myenteric plexus *Agents and Actions*, vol. 33, 1/2 1991.
55. Poli E., Coruzzi G. and Bertaccini G.: Ranitidine but not famotidine releases acetylcholine from the guinea pig myenteric plexus, *Agents and Actions*, vol. 30, ½, 1990.
56. By the staff of department of pharmacology, University of Edinburg: Pharmacological experiments on isolated preparations. Second edition: 88-91, 1970.
57. By the staff of department of pharmacology, University of Edinburg: Pharmacological experiments on isolated preparations. Second edition: 58-63, 1970.
58. Franco R., Costa M., and Furness J. B. : Evidence for the release of endogenous substance P from intestinal nerves. *Naunyn-Schiedeberg's Arch. Pharmacol.* 306: 195-201, 1979.
59. Patel. N. M., Goyal R.K. and Verma S.C.: Histaminergic H₁ ve H₂ excitatory receptors in the guinea pig uterus and taenia coli. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 58: 1500-1503, 1980.
60. Bertaccini G.: Amines: Histamine In mediators and drugs in gastrointestinal motility, ed. By G. Bertaccini, *Handbook Experimental Pharmacology*, Vol. 59/II, pp. 201-218, Springer-Verlag, Berlin, 1982.
61. Bertaccini G. and Coruzzi G.: Cholinergic- like effects of the new histamine H₂-receptor antagonist ranitidine. *Agents and Actions* 12, 168-171, 1982
62. Hansen W.E. and Bertl S.: Inhibition of cholinesterase by ranitidine. *Lancet* I, 235 1983.
63. Lin T.M., Evans D.C., Warrick M.W. and Ruffolo R.R.: Actions of nizatidine on the rat uterus, dog stomach and experimentally induced gastric lesions, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 239, 400-5, 1986.
64. Alberts P.: Mechanisms of facilitation and muscarinic or alpha – adrenergic inhibition of acetylcholine and noradrenaline secretion from peripheral nerves. *Acta physiol. cond. Suppl.* 506, 7-39 1982.
65. Coruzzi G., Poli E., and Bertaccini G.: Histamine receptors in isolated guinea pig uodenal muscle : H₃ receptors inhibit cholinergic neurotransmission. *The Journal of pharmacology and Experimental Therapeutics*. Vol. 258: 325-331, 1991.
66. Bertaccini, G., Zappia, L.: Histamine receptors in the guinea pig duodenum. *Pharm. Pharmacol.* 33: 590-593, 1981.

67. Ichinose M., Barnes P. J.: Inhibitory histamine H₃ receptors on cholinergic nerves in human airways. *Eur. J. Pharmacol.* 163:383-386, 1989.
68. Arrang J. M., Garbarg M., Lancelot J.C., Lecomte J. M.: Highly potent and selective ligands for histamine H₃-receptors. *Nature (Lond.)* 327:117-123, 1987.
69. Burnstock G., Campbell G., and Rand M.J.: The inhibitory innervation of the taenia of the guinea-pig caecum. *J. Physiol. (Lond.)* 182:504-526, 1966.
70. Furness J. B., Pompolo S., Shuttleworth C.W.R. and Burleigh D. E.: Light and electron microscopic immunohistochemical analysis of nerve fiber types innervating the taenia of the guinea pig caecum. *Cell. Tissue Res.* 270: 125-137, 1992.
71. Daniel, E. E., Furness, J.B., Costa, M. And Belbeck , L.: The projections of chemically identified nerve fibres in canine ileum . *Cell tissue. Res.* 247:377-384, 1987.
72. Tonini M., Waterman S.A., Candura S.M., Coccini T. and Costa M.: Sites of action of morphine on the ascending excitatory reflex in the guinea-pig small intestine . *Neurosc Lett* 144:195-198, 1992.
73. Boeckxstaens G.E. and Pelckmans P.A.: Release of nitric oxide upon stimulation of nonadrenergic noncholinergic nerves in the rat gastric fundus: *The journal of pharmacology and Experimental therapeutics*; Vol:256, 441-447, 1990 .
74. Kayaalp O.: Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji ; Otonomik sinir sistemi ilaçları: Cilt:3 2250-2251, Ankara Feryal matbaacılık 1993.