

Histamin H3 Reseptörlerinin Rat Gastrik Fundusundaki Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi

Aşkın Hekimoğlu*, Ramazan Çiçek*

ÖZET

Yapılan çalışmada amacımız histamin reseptörlerinin mide düz kas kasılmaları üzerine olan etkilerini incelemek ve bu etkiler üzerinde histamin H3 reseptörlerinin rolünü gözlemlemek. Bu amaçla izole edilen rat mide fundus preparatları izole organ banyosun asılarak ortama histamin agonist ve antagonistleri ilave edildi ve doku örneklerinin elektriksel alan stimülasyonuna verdikleri kasılma yanıtları incelendi. Çalışma gruplarımızda histamin H1, H2, H3 reseptörlerinden birini bloke ettikten sonra elektriksel stimülasyona verilen kasılma yanıtların ne yönde değişeceğini gözlemlemek amacıyla diğer reseptörlerin biri veya her ikisi bloke edilerek kasılma yanıtlarındaki değişiklikler izlendi. Histamin reseptörlerini bloke etmek amacıyla H1 reseptör blokörü olarak pirilamin (10^{-6} M), H2 reseptör blokörü olarak famotidin (10^{-6} M) ve H3 reseptör blokörü olarak tiyoperamid (10^{-5} M) ve bunların çeşitli kombinasyonları kullanıldı. Tüm gruplara H3 reseptör agonisti (R)- α -metilhistamin 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} ve 10^{-5} molar derişimlerinin etkileri kümülatif olarak incelendi. Bu çalışma sonucunda elde edilen sonuçlar Histamin H3 reseptörünün rat mide fundus düz kasında bulunduğunu ve kas kontraksiyonunun inhibisyonuna aracılık ettiğini göstermiştir. Bu sonuç çeşitli bulgularla desteklenmiştir. 1)Selektif H3 agonisti R-(α)-metilhistamin kontraktıl yanıtlarda belirgin bir azalmaya neden olmuştur.2) R-(α)-metilhistamin'in kontraktıl yanıtlar üzerindeki azaltıcı yöndeki etkileri yine selektif H3 reseptör antagonistisi tiyoperamid tarafından artırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Histamin H3 Reseptör, Mide Fundus, (R)-A-Metilhistamin

The Effects of Histamine H3 Receptors on Contractile Responses on Rat Gastric Fundus

SUMMARY

The aim of this study is to determine the effects of histamine receptors on the gastrointestinal system smooth muscle contractions and the role of histamine H3 receptors on these effects. Isolated rat gastric fundus preparations were hanged on isolated organ bath and histamine receptor agonist and antagonist were added to the bath solution and the electrical field stimulation-induced contractile responses were evaluated.

In our study groups after blocking one of the histamine receptors H1, H2, H3; contractile responses were observed. Then, other two receptors were blocked one by one or combination of them to observe the changes on the contractile responses given to the electrical stimulation. To block histamine receptors pyrilamine (10^{-6} M) as H1 receptor blocker, famotidine (10^{-6} M) as H2 receptor blocker and thioperamide (10^{-5} M) as H3 receptor blocker and various combination of them were used. All groups were treated with H3 receptor antagonist thioperamide (10^{-5} M) and agonist (R)- α -methylhistamine (R)MHA on 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} ve 10^{-5} molar concentrations cumulatively to observe its mediator effects on contractile responses. We suggested that (R)- α -methylhistamine mediates the inhibition on the contractile effects of rat gastric fundus. This conclusion was supported by these findings: a) the selective agonists (R)MHA caused a dumping of the contractile effect of acetylcholine; b) the effect of (R)MHA was prevented by the selective H₃ receptor antagonist thioperamide.

Key Words: Histamine H3 Receptor, Gastric Fundus, (R)-A-Methylhistamine.

GİRİŞ

Histamin, histaminerjik nöronlar ve mide mukozasındaki enterokromafin benzeri hücrelerde primer nörotransmitter ve nöromodülatör olarak rol oynar ve sistemik etkilerinin yanı sıra nöronal olaylara da aracılık eder (1, 2).

Histamin reseptörlerinin H_1 , H_2 ve H_3 olmak üzere üç alt tipi ayırdedilmiştir (3). Sıçan mide fundusunda 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).

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, gastrointestinal sistemde de varlığı tesbit edilmiştir. Nörotransmisyonu azaltıcı yönde bir fonksiyonla H_3 reseptörleri myenterik pleksusun kolinerjik ve non adrenerjik non kolinerjik nöronlarında bulunur (8). Yapılan çalışmalarda düz kaslarda çeşitli kontraktıl ajanları modifiye edememesi nedeniyle H_3 reseptörlerinin nöronal seviyede buldukları iddia edilmişse de, daha sonra yapılan çalışmalar H_3 reseptörlerinin hava yolları epitelyumunda ve düz kaslarda kavşak sonrası bölgelerde bulunabileceği gösterilmiştir. (9,10,11).

Histamin H_1 ve H_2 reseptör antagonistleri sıçan mide fundusunda elektriksel stimülasyonla uyarılan atropine dirençli longitudinal kas kasılmalarını inhibe eder. Bu inhibitör etki H_1 ve H_2 reseptörlerinin dışındaki reseptörler aracılığı ile gerçekleştirilir. Histamin benzer koşullarda eksojen bradikinin tarafından oluşturulan kasılmaları inhibe etmediğinden bu inhibitör etkinin direkt olarak değil, enterik nöronlar aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir (12).

Histamin H_3 reseptörleri orijinal olarak sıçan serebral korteksinde histamin içeren sinir terminallerinde inhibitör otoreseptörler olarak tanımlanmıştır (13). Ancak hem santral (14) hem periferik dokularda (15) H_3 stimülasyon ile çeşitli nörotransmitterlerin salıverilmesinin

inhibe edildiği de gösterildikten sonra kobay gastrointestinal sisteminde H_3 ligandlarının bağlanma bölgeleri tesbit edilmiştir (16).

Amacımız sıçan mide fundusundaki kasılma yanıtlarına histamin H_3 reseptörlerinin olası etkileri incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

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

Deneylerimizde anestezik madde olarak eter kullanıldı. Anestezize edilen sıçanlar eksanguinasyon ile sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen sıçanların karın boşlukları longitudinal abdominal insizyon ile açılarak mide karın boşluğundan çıkarıldıktan sonra mide fundusu pilorik bölgeden ayrıldı ve içinde Tyrode solüsyonu bulunan bir kaba konuldu. Vane Yöntemine (17) göre mide fundusu küçük kurvaturdan kesilip açılarak transvers kesilerle 2-3 cm'lik stripler hazırlandı ve aynı gün içinde kullanıldı; hemen kullanılmayan stripler Tyrode Solüsyonu içinde $+4^{\circ}\text{C}$ ' ta saklandı.

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

Deneyde kullanılan Tyrode Solüsyonunun bileşimi NaCl 139.2mmol/l, KCl 2.7 mmol/l, NaH_2PO_4 0.4 mmol/l, CaCl_2 1.8 mmol/l, NaHCO_3 11.9mmol/l, MgCl_2 0.49 mmol/l, Glukoz 5.5 mmol/l

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

Dokular 10 ml Tyrode solüsyonu içeren organ banyosuna asıldı. Mide striplerine 1 g 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 uygulamasından önce 15'er dakikada bir lavaj



yapılmak koşulu ile dokular 45 dakika dinlendirilerek banyo ortamına adapte olmaları sağlandı. Bir manivela aracılığıyla izotonik kasılmalar 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

Gruplar:

1.grup: a)EFS + Heksametonyum (3×10^{-4} M) + Atropin (3×10^{-6} M)

2.grup: a) EFS + Pirilamin (10^{-6} M)

b)EFS + Famotidin (10^{-6} M)

c) EFS + Pirilamin (10^{-6} M) + Famotidin (10^{-6} M)

3.grup: a)Pirilamin (10^{-6} M) + Tiyoperamid (10^{-5} M)

b) famotidin (10^{-6} M) + tiyoperamid (10^{-5} M)

c) pirilamin (10^{-6} M) + famotidin (10^{-6} M) + tiyoperamid (10^{-5} M)

4.grup: a) Pirilamin (10^{-6} M) + (R)- α -metilhistamin (10^{-8} - 10^{-5} M) derişimlerinin etkileri kümülatif olarak incelendi.

b)Famotidin (10^{-6} M) + (R)- α -metilhistamin (10^{-8} - 10^{-5} M) derişimlerinin etkileri kümülatif olarak incelendi.

c) Pirilamin (10^{-6} M) + Famotidin (10^{-6} M) + (R)- α -metilhistamin (10^{-8} - 10^{-5} M) derişimlerinin etkileri kümülatif olarak incelendi.

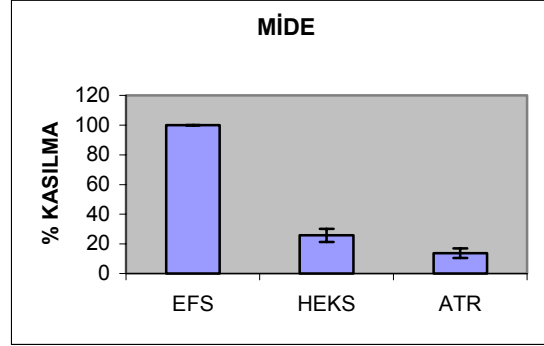
Elektriksel alan stimülasyonu ile elde edilen kasılma yanıtları üzerine (R)- α -metilhistamin'in inhibitör etki gücünü göstermek amacıyla IC_{50} değerleri lineer regresyon kullanılarak saptandı.

Verilerin değerlendirilmesinde eşleştirilmiş student's t testi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı; $p \leq 0,05$ ise gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu kabul edildi.

BULGULAR

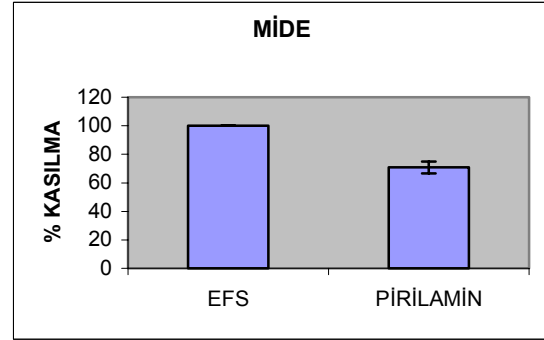
1.3×10^{-4} M heksametonyum, referans yanıt olarak kabul ettiğimiz, elektriksel alan stimülasyonuna verdiği yanıtları $\%25,8 \pm 3,2$ 'e düşürdü ($p < 0,05$). Aynı dokuda ortama 3×10^{-6}

M atropin ilave edilmesi kasılma yanıtlarının $\%13,8 \pm 3,2$ 'e kadar düşmesine neden oldu. ($p < 0,05$) (n= 6) (Grafik 1).



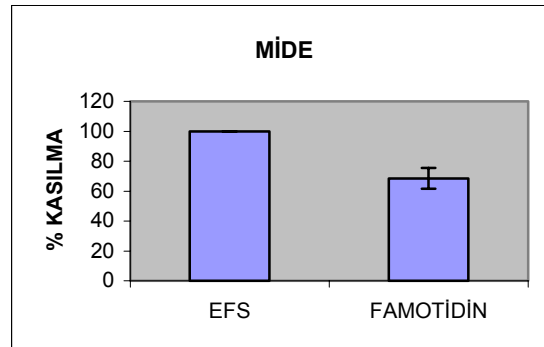
Grafik 1. Heksametonyum ve atropin grubu

2.a) Histamin H_1 reseptör blokörü olan 10^{-6} M pirilaminin elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşan kasılma yanıtlarını $\%70,8 \pm 4,2$ düzeyine düşürdü ($p < 0,05$) (n=6) (Grafik 2).



Grafik 2. Pirilamin grubu.

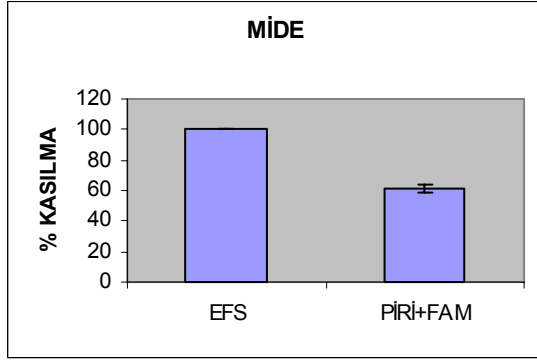
b) Uygulanan 10^{-6} M famotidinden sonra kasılma yanıtlarının referans yanıtlar olarak kabul edilen elektriksel alan stimülasyonu yanıtlarının $\%68,5 \pm 7,0$ 'si olarak gerçekleştiği saptandı ($p < 0,05$) (n=6) (Grafik 3).



Grafik 3. Famotidin grubu.

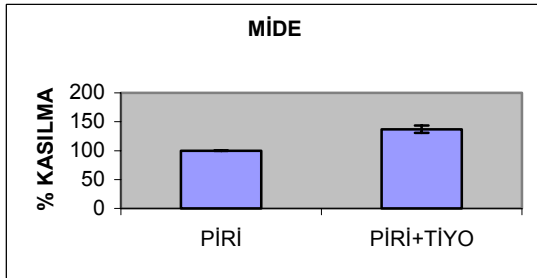


c) Elektriksel alan stimülasyonu sonucu oluşan kasılma yanıtları üzerine 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin uygulanmasından sonra elektriksel alan stimülasyonu ile referans yanıtın $\%61,0 \pm 2,7$ 'i kadar bir kasılma yanıtı elde edildi ($p < 0,05$) ($n = 6$) (Grafik 4).



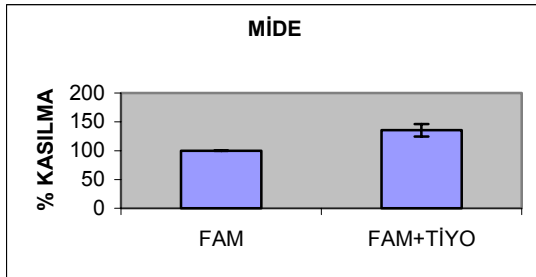
Grafik 4. Pirilamin ve famotidin grubu.

3. a) Mide preparatlarında 10^{-6} M pirilamin varlığında alınan referans kasılma yanıtları ortama 10^{-5} M tiyoperamid ilave edilmesi ile $\%137,0 \pm 6,5$ olarak gerçekleşti ($p < 0,05$) ($n = 6$) (Grafik 5).



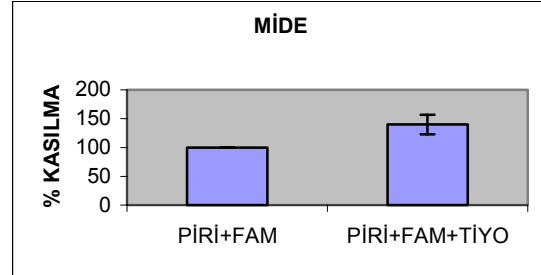
Grafik 5. Pirilamin ve tiyoperamid grubu.

b) 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 6).



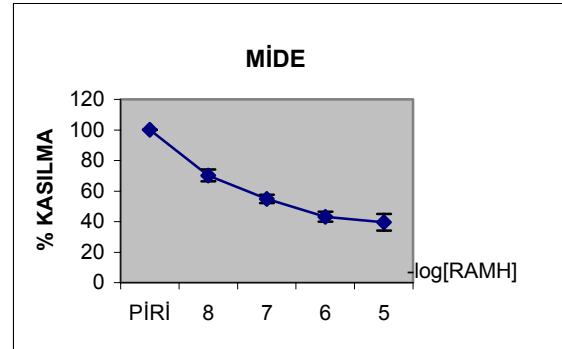
Grafik 6. Famotidin ve tiyoperamid grubu.

c) Mide şeritlerinde 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin varlığında elde edilen referans yanıtlardan sonra ortama 10^{-5} M tiyoperamid ilavesi ile kasılma yanıtları $\%140,0 \pm 17,0$ olarak elde edildi ($p < 0,05$) ($n = 6$) (Grafik 7).



Grafik 7. Pirilamin, famotidin ve tiyoperamid grubu.

4 a) 10^{-6} M pirilamin uygulandığında oluşan kasılma yanıtları R-(α)-metilhistaminin artan konsantrasyonlarında kademeli olarak inhibisyona uğradı ($p < 0,05$) ($n = 6$) (Grafik 8) (Tablo 1).



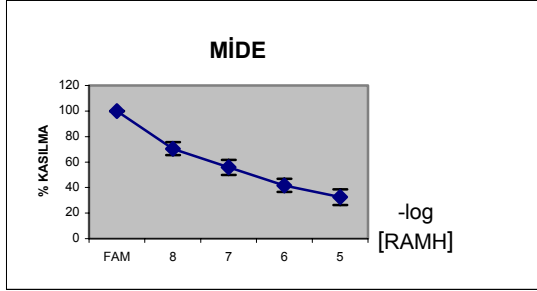
Grafik 8. Pirilamin ve R-(α)-metilhistamin grubu

Tablo 1. Pirilamin grubundaki kullanılan ilaçların konsantrasyonlarındaki kasılma yanıtları.

İLAC	KASILMA YANITI
R-(α)-metilhistamin 10^{-8} M	$\%70,2 \pm 3,9$
R-(α)-metilhistamin 10^{-7} M	$\%54,8 \pm 2,7$
R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	$\%43,2 \pm 3,2$
R-(α)-metilhistamin 10^{-5} M	$\%39,6 \pm 5,4$



b) Mide fundus preparatlarında 10^{-6} M famotidinin varlığında oluşan kasılma yanıtları R-(α)-metilhistamin farklı konsantrasyonlarda kümülatif olarak incelendiğinde yanıtlarda kademeli olarak bir düşüş saptanmıştır. ($p<0,05$) (n= 6) (Grafik 9) (Tablo 2).

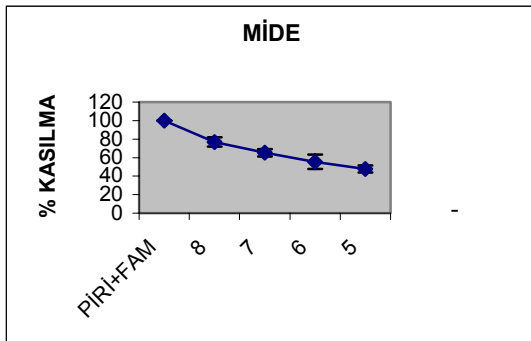


Grafik 9. Famotidin R-(α)-metilhistamin grubu.

Tablo 2. Famotidin grubundaki kullanılan ilaçların konsantrasyonlarındaki kasılma yanıtları

İLAÇ KONSANTRASYONU	KASILMA YANITI
R-(α)-metilhistamin 10^{-8} M	% 70,5 \pm 5,2
R-(α)-metilhistamin 10^{-7} M	% 55,8 \pm 5,9
R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	% 41,7 \pm 5,2
R-(α)-metilhistamin 10^{-5} M	% 32,5 \pm 6,2

c) Mide fundus preparatlarında 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin kombinasyonunda oluşan referans yanıt R-(α)-metilhistamin farklı derişimlerinde tarafından kademeli bir şekilde inhibisyona uğradı ($p<0,05$) (n= 6) (Grafik 10) (tablo 3).



Grafik 10. Pirilamin+ Famotidin ve R-(α)-metilhistamin grubu

Tablo 3. Pirilamin+Famotidin grubunda kullanılan ilaçların konsantrasyonlarındaki kasılma yanıtları

İLAÇ KONSANTRASYONU	KASILMA YANITI
R-(α)-metilhistamin 10^{-8} M	%76,8 \pm 5,0
R-(α)-metilhistamin 10^{-7} M	%65,2 \pm 3,9
R-(α)-metilhistamin 10^{-6} M	%55,5 \pm 7,8
R-(α)-metilhistamin 10^{-5} M	%47,8 \pm 3,9

TARTIŞMA

H3 reseptörlerinin intestinal motilite üzerine olan regülatör etkisini hipotez etmek güçtür çünkü kontraktıl yanıtlar üzerinde rol oynayan çok sayıda, bilinen ve bilinmeyen ve oldukça karmaşık sistemlerin etkisi mevcuttur. İzole intakt dokularda H3 reseptör aracılı kasılma yanıtları üzerine olan etkileri ile ilgili çalışmalar son derece kısıtlı ve yetersizdir. Biz bu çalışmamızda histamin reseptörlerini çeşitli kombinasyonlar şeklinde bloke ederek histamin H3 reseptörlerinin agonist ve antagonistlerinin histaminerjik reseptörler aracılığı ile oluşturduğu olası etkileri araştırmayı amaçladık.

Ortamda sürekli indometasin ve propranolol bulundurulmuş sistemi etkileyebilecek sempatik stimülasyon ve prostaglandinlerin olası etkileri önlenmeye çalışıldı (18,19).

Çalışmamızda öncelikle kasılma yanıtlarının özelliğinin belirlenmesi amacıyla bir gangliyon blokörü olan heksametonyum ile gangliyon blokajı ve parasempatik sinir stimülasyonunun yaptığı etkiyi antagone eden antimuskarinik etkili atropin kullanıldı.

Heksametonyum elektriksel uyarı sonucu oluşan kasılma yanıtlarında azalmaya neden oldu. Heksametonyum varlığında ortama ilave edilen atropin kasılma yanıtlarında daha fazla bir düşüş oluşturdu. Bu bulgu yanıtların ağırlıklı olarak muskarinik nitelikte olduğunu göstermektedir. Gangliyonların ve muskarinik reseptörlerin bloke edilmesine rağmen antagone edilemeyen küçük bir kasılma yanıtı varlığını sürdürdü. Bu kasılmanın asetilkolin ile uyarılan kasılma yanıtları ötesinde non-adrenerjik non-kolinerjik eksitator 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 kasılma yanıtları saptanmıştır (20). İnce barsak segmentlerinin fizyolojik solüsyon içinde inkübe edildiği zaman sinir pleksuslarının parasempatik sinir uçlarından asetilkolin salgılandığı ve bu salınımın elektriksel stimülasyon sonucu arttığı ve bu artışın adrenerjik ve kolinerjik reseptörler tarafından modüle edildiği belirlenmiştir (21,22).

Elektriksel alan stimülasyonu sonucu salıverilen asetilkolin mast hücrelerinden histamin salgılamasını uyarır (23). Salıverilen histamin asetilkolin ile indüklenen kontraktıl yanıtları potansiyelize eder. Histaminin bu katkısı H₁ ve H₂ reseptörlerinin agonistleri tarafından taklid edilirken antagonistleri tarafından bloke edilir (7) H₁ ve H₂ reseptörlerinin kobay gastrointestinal sisteminde de bulunduğu ve eksitatör yanıtlara aracılık ettiği bildirilmiştir (24,25,26,7).

Histamin H₁ ve H₂ reseptörlerini ayrı ayrı bloke ettiğimiz zaman kasılma yanıtlarında beklenildiği gibi düşüş saptandı. H₁ ve H₂ reseptörlerini aynı dokuda bloke ettiğimiz zaman kasılma yanıtlarındaki düşüşte artış saptandı. Bu sonuca göre H₂ reseptörlerinin kasılma yanıtı üzerinde H₁ reseptörlerine göre daha ağırlıklı bir etkisinin bulunabileceği kanısına varılmasına neden oldu.

Coruzzi ve arkadaşları kobay duodenumunda H₂ agonistleri tarafından oluşturulan ancak H₂ reseptör blokörleri ile bloke edilemeyen kasılma yanıtlarının anormal reseptörlere veya non-spesifik mekanizmalara dayandırılmayacağını, bunun üçüncü ve yeni bir histamin reseptör tipinden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (27). Bertaccini ve Zappia ise kobay gastrointestinal sisteminde üçüncü bir histamin reseptör alttipini tanımlamışlardır (28). H₃ 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 (13,15,29).

Histamin H₁ ve H₂ reseptörleri ayrı dokularda veya her ikisi aynı dokuda bloke edildiği zaman tiyoperamidin kasılma yanıtları-

nı artırdığı görüldü. Histamin H₁ ve/veya H₂ reseptör blokasyonunun kasılma yanıtlarını azaltması nedeniyle tiyoperamidin etkisinin belirgin olarak görüldüğü; H₁ ve H₂ reseptörler kapalı iken H₃ reseptör blokajının kolinerjik deşarja bağlı kasılma yanıtlarını artırdığı kanısına varıldı.

Yine histamin H₁ ve H₂ reseptörleri ayrı dokularda veya her ikisi aynı dokuda bloke edilerek H₃ reseptör agonisti bir bileşik olan R-(α)-metilhistaminin 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶ ve 10⁻⁵ molar derişimlerinin etkileri kümülatif olarak incelendi. R-(α)-metilhistamin artan derişimlerinde kasılma yanıtları üzerinde kademeli bir azalma gösterdi.

Bu çalışma sonucunda elde edilen sonuçlar histamin H₃ reseptörünün rat mide fundus düz kasında bulunduğunu ve kas kontraksiyonunun inhibisyonuna aracılık ettiğini göstermiştir. Bu sonuç çeşitli bulgularla desteklenmiştir. 1) Selektif H₃ agonisti R-(α)-metilhistamin kontraktıl yanıtlarda belirgin bir azalmaya neden olmuştur. 2) R-(α)-metilhistamin'in etkileri yine selektif H₃ reseptör antagonistti tiyoperamid tarafından önlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Schwartz JC, Arrang JM, Garbarg M, Pollard H and Ruat M. Histaminergic transmission in mammalian brain. *Physiol Rev*, 1991; 71:1-51.
2. Wood JD. Histamine signals in enteric neuroimmune interactions. *Ann NY Acad Sci* 1992, 664:275-283.
3. Hill SJ. Distribution, properties and functional characteristics of three classes of histamine receptor. *Pharm Rev*, 1990; 42:45-84.
4. Leurs R, Brozius MM, Smit MJ, 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*, 1991;102:179-185.
5. Bertaccini G and Coruzzi G. An update on histamine H₃ receptors and gastrointestinal functions. *Dig Dis Sci*, 1995; 40:2052-2063.
6. Burks TF. Neurotransmission and neurotransmitters, in physiology of the gastrointestinal tract. Johnson LR, 1994;211-242.



7. Zavecz JH and Yellin TO. 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*, 1982; 223:177-182.

8. Bertaccini G, Morini G, Coruzzi G, Schunack W. Histamine H₃ receptors in the guinea pig ileum: evidence for a postjunctional location. *J Physiol Paris*. 2000;94:1-4.

9. EA-Kim L, Javellaud J and Oudart N, Endothelium-dependent relaxation of rabbit middle cerebral artery to a histamine H₃ agonist is reduced by inhibitors of nitric oxide and prostacyclin synthesis. *Br. J. Pharmacol*. 1992; 105, pp. 103–106.

10. Martinez AC, Novella S, Raposo R, *et al*. Histamine receptors in isolated bovine oviductal arteries. *Eur. J. Pharmacol*. 1997; 326, pp. 163–173.

11. M. Oike, K. Kitamura and H. Kuriyama, Histamine H₃-receptor activation augments voltage-dependent Ca²⁺ current via GTP hydrolysis in rabbit saphenous artery. *J. Physiol*.1992; 448, pp. 133–152.

12. Ambache N and Aboo Zar M. An inhibitory action of histamine on the guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol*, 1970; 38:229-240.

13. Arrang JM, Garnarb M and Schwartz JC. Autoinhibition of brain histamine release by a novel class (H₃) of histamine receptors. *Nature*, 1983; 327:117-123.

14. Schlicker E, Betz R and Gothert M. Histamine H₃-receptor-mediated inhibition of serotonin release in the rat brain cortex. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1988; 337:588-590.

15. Ishikawa S and Sperelakis N. A novel class (H₃) of histamine receptors on perivascular nerve terminals. *Nature*, 1987; 327:158-160.

16. Hew RWS and Hodgkinson CR. Characterization of histamine H₃-receptors in guinea pig ileum with H₃-selective ligands. *Br J Pharmacol*, 1990;101:621-624.

17. By the staff of department of pharmacology, University of Edinburg, Pharmacological experiments on isolated preparations. Secon edition: 1970:88-91.

18. Kayaalp SO.: Rasyonel tedavi

yönünden tıbbi farmakoloji, Altıncı baskı, Cilt:2 1992: sayfa : 2040.

19. Kayaalp SO.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Altıncı baskı, Cilt:2 1992: sayfa: 1322.

20. Franco R, Costa M and Furness JB. Evidence for the release of endogenous substance P from intestinal nerves. *Naunyn-Schiedeberg's Arch Pharmacol*, 1979;306: 195-201.

21. Dikshit BB. Acetylcholine formation by tissues, *Exp Physiol*, 1938; 28, 243-251.

22. Paton WDM and Aboo Zar M. The origin of acetylcholine released from guinea-pig intestine and longitudinal muscle strip. *J Physiol*, 1968;194, 13-33.

23. Blandina P, Barattini M, Fantozzi R. Mediator release from isolated rat ileum in response to field stimulation. *Agents and Actions*, vol.14, 1984; 405-409.

24. Patel NM, Goyal RK and Verma SC. Histaminergic H₁ ve H₂ excitatory receptors in the guinea pig uterus and taenia coli. *Can J Physiol Pharmacol*, 1980; 58: 1500-1503.

25. Barker LA and Ebersole BJ. Histamine H₂ receptors on guinea pig ileum myenteric plexus neurons mediate the release of contractile agents. *J Pharmacol Exp Ther*, 1982; 221:69-75.

26. Bertaccini G. Amines: Histamine in mediators and drugs in gastrointestinal motility, ed. By G. Bertaccini, *Handbook Experimental Pharmacology*, 1982: 59: 201-218.

27. Coruzzi G, Poli E and Bertaccini G. Histamine receptors in isolated guinea pig duodenal muscle: H₃ receptors inhibit cholinergic neurotransmission. *J Pharmacol Exp Ther*, 1991; Vol.258:325-331.

28. Bertaccini G, Zappia L. Histamine receptors in the guinea pig duodenum. *J Pharmacol*, 1981; 33:590-593.

29. Ichinose M, Barnes PJ. Inhibitory histamine H₃ receptors on cholinergic nerves in human airways. *Eur J Pharmacol*, 1989;163:383-386.

Yazışma Adresi

Aşkın HEKİMOĞLU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji A.D.

E-mail: askinh@dicle.edu.tr

