



Sıçan Mide Fundus Şeritlerinde Histamin H₃ Reseptörleri Aracılı Kasılma Yanıtları Üzerine Nitrik Oksitin Rolü

Aşkın Hekimoğlu*, Ramazan Çiçek*

* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD. Diyarbakır

Amaç: Mide fundus düz kasında histamin H₃ reseptör aracılı kasılmaları üzerine nitrik oksitin (NO) olası rolünü gözlemlemektir.

Gereç ve Yöntem: İzole edilen sıçan mide fundus preparatları organ banyosuna asıldıktan sonra ortama histamin agonist ve antagonistleri ilave edilerek elektriksel alan stimülasyonuna (EFS) verdikleri kasılma yanıtları incelendi.

Bulgular: Çalışma gruplarımızda histamin H₁, H₂ reseptörleri sırasıyla H₁ reseptör blokörü Pirilamin (10⁻⁶M) ve H₂ reseptör blokörü (10⁻⁶M) Famotidin ile bloke ettikten sonra elektriksel uyarı aracılığı ile elde edilen kasılma yanıtlarına H₃ reseptör agonisti (R)- α -metilhistamin'in (RAMH) (10⁻⁸- 10⁻⁵ M) molar derişimlerinin etkileri kümülatif olarak incelendi. Daha sonra NO ile olası bir etkileşimin gözlenmesi amacıyla farklı serilerde ortamda NO prekürsörü L-arginin (L-Arg) (10⁻⁴M) ve NO sentaz inhibitörü L-nitro-arginine-methyl ester (L-NAME) (10⁻⁴M) ve kombinasyonlarının bulunduğu halde aynı prosedür tekrarlandı, ancak anlamlı bir farklılık ile karşılaşılmadı.

Sonuç: Nitrik oksidin histamin reseptörleri aracılı kasılma yanıtları üzerine herhangi bir etkisinin bulunmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Histamin H₃ reseptör, Nitrik oksit, İleum, (R)- α -Metilhistamin, Kasılma, Elektriksel alan stimülasyonu.

The Role of Nitric Oxide on Histamine H₃ Receptors Mediated Rat Gastric Fundus Contractile Responses

Objective: Determining the possible effects of nitric oxide (NO) on histamine H₃ receptor mediated contractile responses on gastric fundus smooth muscle.

Material and Methods: Isolated rat gastric fundus preparations were mounted on isolated organ bath. Histamine receptor agonist and antagonists were added to the bath solution, then the electrical field stimulation (EFS) induced contractile responses were evaluated.

Results: In our study groups after blocking the histamine receptors H₁ by Pirilamine (10⁻⁶M) and H₂ by Famotidine (10⁻⁶M); contractile responses given to the histamine H₃ receptor agonist (R)- α -methylhistamine (RAMH) on (10⁻⁸- 10⁻⁵ M) molar concentrations were observed. The same protocol was carried out to view the changes in the presence of NO precursore L-arginin (L-Arg)(10⁻⁴M, NO synthase inhibitor L-nitro-arginine-methyl ester (L-NAME) (10⁻⁴M) and combination of them.

Conclusion: It was concluded that there were no significant effect of NO on the contractile responses of histamine receptors since the presence of NO precursore L-Arg (10⁻⁴M) and NO synthase inhibitor L-NAME (10⁻⁴M) and combination of them made no differences in the contractile responses.

Key Words: Histamine H₃ receptor, Nitric oxide, Gastric fundus (R)-A-Methylhistamine, Contractility, Electrical field stimulation.

Histaminin düz kas kasılmaları üzerine stimulan etkisi bilinmektedir.¹ Histamin H₃ reseptörü ilk olarak sıçan beyin kortikal dilimlerinde tanımlanmış ve histamin salınımını inhibe ettiği ve non histaminerjik sinirlerde bulunduğu gösterilmiştir.² H₃ reseptörlerinin tanımlanması selektif histamin H₃ reseptör agonist ve antagonistlerinin tanımlanmasına yol açmıştır.² (R)- α -metilhistamin (RAMH) selektif histamin H₃ reseptör agonistidir³ ve bu agoniste karşı gelişen yanıtlar H₁ ve H₂ reseptör antagonistleri tarafından etkilenmez; ancak histamin H₃ reseptör antagonistini tiyoperamid tarafından azaltılırlar.⁴

Nörotransmisyonu azaltıcı yönde bir fonksiyonla H₃ reseptörleri myenterik pleksusun kolinerjik ve non adrenerjik non kolinerjik nöronlarında bulunur.⁵ Yapılan çalışmalarda düz kaslarda çeşitli kontraktıl ajanları modifiye edememesi nedeniyle H₃ reseptörlerinin nöronal seviyede buldukları iddia edilmişse de, daha sonra yapılan çalışmalarda H₃ reseptörlerinin hava yolları epitelyumunda ve düz kaslarda kavşak sonrası bölgelerde bulunabileceği gösterilmiştir.⁶⁻⁸

Histamin H₁ ve H₂ reseptör antagonistlerinin sıçan mide fundusunda elektriksel stimülasyonla uyarılan düz kas kasılmalarını enterik nöronlar aracılığı ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir.⁹

Histamin H₃ reseptörleri orijinal olarak rodent serebral korteksinde histamin içeren sinir terminallerinde inhibitör otoreseptörler olarak tanımlanmıştır.¹⁰ Ancak hem santral¹¹ hem de periferik dokularda¹² H₃ stimülasyon ile çeşitli nörotransmitterlerin salıverilmesinin inhibe edildiği de gösterildikten sonra kobay gastrointestinal sisteminde H₃ ligandlarının bağlanma bölgeleri tesbit edilmiştir.¹³

NO nonadrenerjik-nonkolinerjik sistemin önemli bir mediyatörüdür. Postsinaptik sentez edilip salınan NO presinaptik uçtan girerek guanilat siklaz (GC) aktive eder, siklik guanozin monofosfat (cGMP) artar, bu da transmitter salınımını artırır.

RAMH'in kedilerde mezenterik vasküler yatakta kasılma yanıtını nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME'in azalttığı ancak siklooksijenaz inhibitörü sodyum meklofenamatın etki etmediği, bu nedenle bu yolda nitrik oksitin bir rolü olduğu, ancak bunu siklooksijenaz yolağı üzerinden gerçekleştirmediği ileri sürülmüştür.¹⁴

Amacımız sıçan mide fundus düz kasında histamin H₃ reseptörleri aracılı kasılma yanıtları üzerine NO'nin olası etkilerinin incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezinden (DÜSAM) Dicle Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanarak temin edilen her iki cinsten 60 adet erişkin Wistar Albino sıçan (250-300g) kullanıldı.

Eter ile anestezize edilen sıçanlar eksanguinasyon ile sakrifiye edilerek karın boşlukları longitudinal abdominal insizyon ile açılarak mide karın

boşluğundan çıkarıldıktan sonra mide fundusu pilorik bölgeden ayrıldı ve Vane Yöntemine¹⁵ göre mide fundusu küçük kurvaturdan kesilip açılarak transvers kesilerle 2-3 cm'lik stripler hazırlanarak içinde 37°C'a kadar ısıtılmış tirod solüsyonu bulunan bir kaba kondu. Her bir strip ayrı bir deneysel protokol için kullanıldı. Doku şeritleri aynı gün içinde kullanıldı; hemen kullanılmayan şeritler tirod solüsyonu içinde +4°C' de saklandı.

Her grupta her iki cinsten sıçan preparatı eşit şekilde kullanılmıştır. Her bir sıçandan hazırlanan preparatların her birine farklı prosedür uygulandı ve gün içinde kullanım sıralarının homojenize edilmesi amacıyla prosedürlerin sıralamaları düzenli bir şekilde değiştirildi.

Deney süresince hayvan hakları ile ilgili olarak Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından belirlenen kriterlere özenle uyuldu.

Deneyde kullanılan Tirod Solüsyonunun bileşimi NaCl: 139.2mmol/l, KCl 2.7 mmol/l, NaH₂PO₄ 0.4 mmol/l, CaCl₂ 1.8 mmol/l, NaHCO₃ 11.9mmol/l, MgCl₂ 0.49 mmol/l, Glukoz 5.5 mmol/l.

Deney süresince sempatik sistem veya prostaglandin kaynaklı yanıtların sataşmasını önlemek amacıyla tirod solüsyonu bileşimine 10⁻⁵ M propranolol ve 10⁻⁵ M indometasin ilave edildi. Dokular 10 ml tirod solüsyonu içeren organ banyosuna 1 g'lık gerilim uygulanarak asıldı. 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. 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.

Tüm ilaçlar için deneyler öncesinde 1mM'lık stok solüsyonlar hazırlandı. Kullanılmayan stok solüsyonlar derin dondurucuda muhafaza edilirken, bunlardan hazırlanan dilüe solüsyonlar buzdolabında +4°C'de saklandı. Stok solüsyonlar ve bunlardan hazırlanan konsantrasyonlar tüpleriyle birlikte haftada bir yenilendi.

Solvent olarak kullanılan distile su temininde Autostill™, Jencons Scientific Lim., Cherrycourt Way Industrial Estate cihazı kullanıldı.

Siçan Mide Fundus Şeritlerinde Histamin H₃ Reseptörleri Aracılı Kasılma Yanıtları Üzerine Nitrik Oksitin Rolü

Kullanılan İlaçlar: Heksametonyum (Sigma Co.), Atropin (Sigma Co.), Propranolol (Sigma Co.), İndometasin (Sigma Co.), Pirilamin (Sigma Co.), Ranitidin (Sigma Co.) Famotidin (Mustafa Nevzat ilaç san.), R-(α)-Metilhistamin (Sigma Co.) Tiyoperamid (Sigma Co.), L-Arginin (Sigma Co.), N-omega-Nitro-L-Arginine Methyl Ester Hydrochloride (L-NAME) (Sigma Co.).

Gruplar:

1.grup:Pirilamin (10^{-6} M) + Famotidin (10^{-6} M) + RAMH'in (10^{-8} - 10^{-5} M) kasılma yanıtları üzerine etkileri incelendi.

2.grup:Pirilamin (10^{-6} M) + Famotidin (10^{-6} M) + Tiyoperamidin(10^{-5} M) kasılma yanıtları üzerine olan etkileri incelendi.

3.A. grubu:Pirilamin (10^{-6} M) + Famotidin (10^{-6} M) + L-Arginin (10^{-4} M) + RAMH (10^{-8} - 10^{-5} M) derişimlerinin etkileri kümülatif olarak incelendi.

B. grubu:Pirilamin (10^{-6} M) + Famotidin (10^{-6} M) + L-NAME (10^{-4} M) + RAMH (10^{-8} - 10^{-5} M) derişimlerinin etkileri kümülatif olarak incelendi.

C grubu:Pirilamin (10^{-6} M) + Famotidin (10^{-6} M) + L-Arg + L-NAME (10^{-4} M) + RAMH (10^{-8} - 10^{-5} M) derişimlerinin etkileri kümülatif olarak incelendi.

Elektriksel alan stimülasyonu ile elde edilen kasılma yanıtları üzerine RAMH inhibitör etki gücünü göstermek amacıyla IC₅₀ değerleri lineer regresyon kullanılarak saptandı.

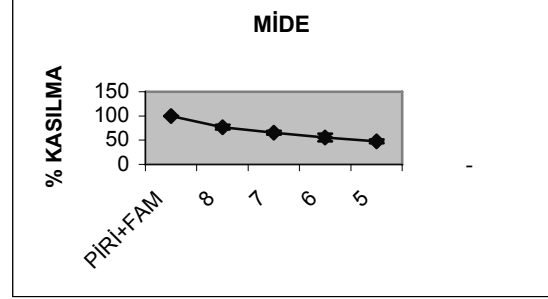
Verilerin değerlendirilmesinde paired t testi ve Kruskal Wallis Veryans analizi testi kullanıldı; $p \leq 0,05$ ise gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu kabul edildi.

BULGULAR

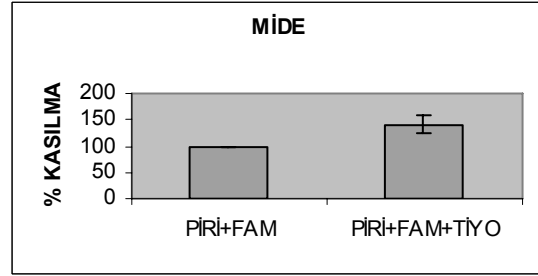
1.Grup: Mide fundus preparatlarında 10^{-6} M pirilamin+ 10^{-6} M famotidin birlikte uygulandıklarında oluşan referans yanıt RAMH tarafından aşağıdaki grafikte görüldüğü gibi kademeli bir şekilde inhibisyona uğradı. RAMH'in 10^{-8} derişiminde elde edilen kasılma yanıtı $76,8 \pm 5,0$, 10^{-7} derişimde $65,2 \pm 3,9$, 10^{-6} derişimde $55,5 \pm 7,8$, 10^{-5} derişimde ise $47,8 \pm 3,9$ olarak kaydedilmiştir ($p < 0,05$) (n=6) (Şekil 1).

2.Grup. 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) (Şekil 2).

Şekil 1. Pirilamin 10^{-6} M +Famotidin 10^{-6} M + RAMH grubu (10^{-8} - 10^{-6} M)(n=6)



Şekil 2. Pirilamin 10^{-6} M +Famotidin 10^{-6} M +Tiyoperamid 10^{-5} M grubu (n=6) .



3.AGrubu: Ortamda 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin + 10^{-4} M L-NAME bulunduğu elde edilen kasılma yanıtlarının RAMH'in kümülatif olarak artan derişimleri ile kademeli bir inhibisyona uğradığı saptandı. RAMH'in 10^{-8} derişiminde elde edilen kasılma yanıtı $79,5 \pm 3,8$, 10^{-7} derişimde $66,8 \pm 2,9$, 10^{-6} derişimde $51,8 \pm 2,1$, 10^{-5} derişimde ise $46,8 \pm 2,8$ olarak değişmiştir ($p < 0,05$) (n= 6)(Şekil 3).

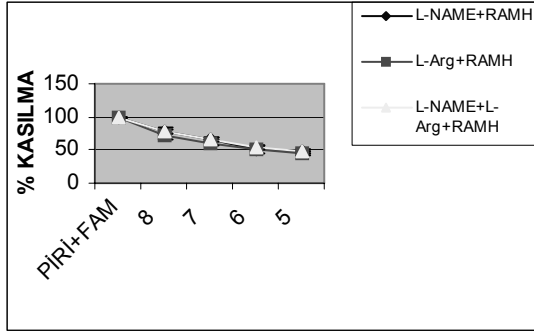
B.Grubu: Ortamda 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin varlığında elde edilen kontraktıl yanıtlar ortama 10^{-4} M L-Arginin ilavesinden sonra RAMH kümülatif olarak artan derişimleri ile aşamalı olarak inhibisyona uğradı. RAMH'in 10^{-8} derişiminde elde edilen kasılma yanıtları $77,2 \pm 2,7$, 10^{-7} derişimde $65,3 \pm 2,4$, 10^{-6} derişimde $53,2 \pm 3,1$, 10^{-5} derişimde ise $48,3 \pm 2,8$ olarak değişmiştir ($p < 0,05$) (n=6)(Şekil 3).

C.Grubu: Ortama 10^{-6} M pirilamin + 10^{-6} M famotidin + 10^{-4} M L-Arginin + 10^{-4} M L-NAME ilave edildikten sonra kasılma yanıtları RAMH'in artan derişimlerinde kademeli bir inhibisyona uğradı. RAMH'in 10^{-8} derişiminde elde edilen kasılma yanıtı $70,7 \pm 3,9$, 10^{-7} derişimde $61,5 \pm 3,9$, 10^{-6} derişimde

%51,3 ±4,8, 10^{-5} derişimde ise %46,5 ±3,0 olarak kaydedilmiştir ($p<0,05$) ($n=6$)(Şekil 3).

Son üç grubumuzun grafikleri birlikte gösterilmiştir (Şekil 3).

Şekil 3. Nitrik oksid substratı L-arg 10^{-4} M ve Nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME'in 10^{-4} M ortamda ayrı ayrı ve birlikte bulunmaları halinde RAMH yanıtlarındaki değişim ($n=6$).



Sıçan mide fundus şeritlerinde elektriksel alan stimüasyonu ile uyarılan kontraktıl yanıtları inhibe eden RAMH IC_{50} değerleri açısından gruplar arası fark gözlenmedi. ($p>0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Farklı serilerde RAMH'in IC_{50} yönünden aralarında herhangi bir farka rastlanmamıştır.

MİDE	(R)AMH IC_{50}
Pirilam + Famotidin + RAMH	-5,327
Pirilam + Famotidin + L-Arginine + RAMH	-5,504
Pirilam + Famotidin +L-NAME + RAMH	-5,592
Pirilam + Famotidin +L-Arginine + L-NAME + RAMH	-5,385

TARTIŞMA

Histamin H_3 reseptörlerinin bulunuşu araştırmacıların histaminin gastrik seviyede aktivitesini incelemesine neden olmuştur. İn vivo çalışmalar histamin H_3 reseptör agonisti R- α -metilhistaminin pentagastrin tarafından indüklenen gastrik asit sekresyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir.¹⁶

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda gastrointestinal düz kasına elektriksel alan stimüasyonu uygulandığında da nöronal asetilkolin salıverilmesine bağlı olarak kasılma yanıtları saptanmıştır.¹⁷ Dokular fizyolojik solüsyon içinde inkübe edildiği zaman sinir pleksuslarının parasempatik sinir uçlarından asetilkolin salgılandığı ve bu salınımın elektriksel stimüasyon sonucu arttığı ve bu artışın adrenerjik ve kolinerjik reseptörler tarafından modüle edildiği

belirlenmiştir.^{18,19}

Elektriksel alan stimüasyonu sonucu salıverilen asetilkolin mast hücrelerinden histamin salgılamasını uyarır.²⁰ 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.³ H_1 ve H_2 reseptörlerinin kobay gastrointestinal sisteminde de bulunduğu ve eksitatör yanıtlara aracılık ettiği bildirilmiştir.²¹⁻²⁴

Histamin H_1 ve H_2 reseptörlerini ayrı ayrı bloke ettiğimiz zaman kasılma yanıtlarında düşüş saptandı. H_1 ve H_2 reseptörlerini aynı dokuda bloke ettiğimiz zaman kasılma yanıtlarındaki düşüş arttı. H_2 reseptörlerinin oluşturduğu inhibisyon H_1 reseptörlerine göre belirgin olarak daha fazlaydı. Bu sonuca göre H_2 reseptörlerinin kasılma yanıtı üzerinde H_1 reseptörlerine göre daha ağırlıklı bir etkisinin bulunabileceği kanısına varılmasına neden oldu.

Coruzzi ve arkadaşları kobay duodenumunda H_2 agonistleri tarafından oluşturulan ancak H_2 reseptör blokörleri ile bloke edilemeyen kasılma yanıtlarının anormal reseptörlere veya non-spesifik mekanizmalara dayandırılmayacağını, bunun üçüncü ve yeni bir histamin reseptör tipinden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir.²⁵ Bertaccini ve Zappia ise kobay gastrointestinal sisteminde üçüncü bir histamin reseptör alttipini tanımlamışlardır.²⁴ H_3 reseptörleri olarak tanımlanan bu reseptörlerin kobay beyin ve periferel dokularının presinaptik sinir terminallerinde bulunduğu; histamin ve diğer nörotransmitterlerin sentez ve salıverilmesini negatif olarak kontrol ettiği gösterilmiştir.^{10,12,26} H_3 reseptörlerinin sıçan midesinde bulunduğunu ifade eden çalışmalar mevcuttur.²⁷

Histamin H_1 ve H_2 reseptörleri ayrı dokularda veya her ikisi aynı dokuda bloke edildiği zaman tiyoperamidin kasılma yanıtlarını artırdığı görüldü. Histamin H_1 ve/veya H_2 reseptör blokasyonunun kasılma yanıtlarını azaltması nedeniyle tiyoperamidin etkisinin belirgin olarak görüldüğü; H_1 ve H_2 reseptörler kapalı iken H_3 reseptör blokajının kolinerjik deşarja bağlı kasılma yanıtlarını artırdığı kanısına varıldı.

Yine histamin H_1 ve H_2 reseptörleri ayrı dokularda veya her ikisi aynı dokuda bloke edilerek H_3 reseptör agonisti bir bileşik olan RAMH 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} ve 10^{-5} molar derişimlerinin etkileri kümülatif olarak

Siçan Mide Fundus Şeritlerinde Histamin H₃ Reseptörleri Aracılı Kasılma Yanıtları Üzerine Nitrik Oksitin Rolü

incelendi. RAMH artan derişimlerinde kasılma yanıtları üzerinde kademeli bir azalma gösterdi. Ancak H₃ reseptörlerinin gastrik fundus preparatları kontraktil aktivitesi üzerine yapılan çalışmaların son derece kısıtlı olması nedeniyle muhtemel etki mekanizmaları konusunda yeterli bilgiye ulaşılamamıştır.

Yapılan çalışmalarda nitrik oksitin histamin H₂ reseptör mRNA'sının downregülasyonunu indüklemesine aracılık ettiği gösterilmiş²⁸ olmasına rağmen çalışmamızda ortama L-Arg veya L-NAME veya her ikisinin ilave edilmesi durumunda EFS yanıtlarında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

Sonuç olarak selektif H₃ agonisti RAMH kontraktıl yanıtlarda belirgin bir azalmaya neden olması ve bu etkilerin yine selektif H₃ reseptör antagonisti tiyoperamid tarafından artırılmış olması nedeniyle histamin H₃ reseptörünün siçan mide fundus düz kasında H₁ ve H₂ reseptörlerine zıt yönde etki ettiği ve kas kontraksiyonunun inhibisyonuna aracılık ettiği ancak mevcut düzenekteki çalışmamızda nitrik oksidin histamin reseptörlerini mide fundus düz kas kasılmaları yönünden etkilemediği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Levi R, Rubin LE and Gross SS. Histamine in cardiovascular function and dysfunction: Recent developments. *Handbk Exp Pharmacol* 1991; 97: 347-83.
2. Arrang JM, et al. Highly potent and selective ligands for histamine H₃-receptors. *Nature* 327: 117-23.
3. Timmerman H. Histamine H₃ ligands: Just pharmacological tools or potential therapeutic agents? *J Med Chem* 1990; 33: 4-11.
4. Göthert M, Garbarg M, Hey JA, Schliecker E, Schwartz JC and Levi R. New aspects of the role of histamine in cardiovascular function: Identification, characterization and potential pathophysiological importance of H₃ receptors. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73:558-64.
5. 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.
6. 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; 105:103-6.
7. Martinez AC, Novella S, Raposo R, et al. Histamine receptors in isolated bovine

- oviductal arteries. *Eur J Pharmacol* 1997; 326:163-73.
8. Oike M, Kitamura K and Kuriyama H. Histamine H₃-receptor activation augments voltage-dependent Ca²⁺ current via GTP hydrolysis in rabbit saphenous artery. *J Physiol* 1992; 448, pp. 133-52.
9. Ambache N and Aboo Zar M. An inhibitory action of histamine on the guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol*, 1970; 38:229-40.
10. Arrang JM, Garnarb M and Schwartz JC. Autoinhibition of brain histamine release by a novel class (H₃) of histamine receptors. *Nature* 1983; 327:117-23.
11. Schliecker E, Betz R and Gothert M. Histamine H₃-receptor-mediated inhibition of serotonin release in the rat brain cortex. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1988; 337:588-90.
12. Ishikawa S and Sperelakis N. A novel class (H₃) of histamine receptors on perivascular nerve terminals. *Nature* 1987; 327:158-60.
13. Hew RWS and Hodgkinson CR. Characterization of histamine H₃-receptors in guinea pig ileum with H₃-selective ligands. *Br J Pharmacol*, 1990; 101:621-4.
14. Champion HC and Kadowitz PJ. R-(α)-methyl-histamine has nitric oxide-mediated vasodilator activity in the mesenteric vascular bed of the cat. *European Journal of Pharmacology* 1998; 343(2-3):209-16.
15. By the staff of department of pharmacology, University of Edinburg, Pharmacological experiments on isolated preparations. Second edition: 1970: 88-91.
16. Bado A, Hervatin F and Lewin MJ. Pharmacological evidence for histamine H₃ receptor in the control of gastric acid secretion in cats. *Am J Physiol* 1991; 260:631-5.
17. Kayaalp SO.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Onuncu baskı, 2002: sayfa : 979-80.
18. Kayaalp SO.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Onuncu baskı, 2002: sayfa: 549-53.
19. 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.
20. Dikshit BB. Acetylcholine formation by tissues. *Exp Physiol*, 1938; 28:243-51.
21. 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: 1500-3.
22. 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.
23. Bertaccini G. Amines: Histamine in mediators and drugs in gastrointestinal motility, ed. By G. Bertaccini, *Handbook Experimental Pharmacology*, 1982: 59: 201-18.
24. 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; 258:325-31.
25. Bertaccini G, Zappia L. Histamine receptors in the guinea pig duodenum. *J Pharmacol* 1981; 33:590-3.
26. Ichinose M, Barnes PJ. Inhibitory histamine H₃ receptors on cholinergic nerves in human airways. *Eur J Pharmacol* 1989; 163:383-6.
27. V. Ballabeni , F. Calcina , M. Bosetti et al. Different Role of the Histamine H₃ Receptor in Vagal-, Betanecchol-, Pentagastrin-induced Gastric Acid Secretion in Anaesthetized Rats. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2002; 37(7):754-8.
28. Schaefer U, Schneider A, Rudroff C, Neugebauer E. Nitric oxide mediates histamine induced down-regulation of H2 receptor mRNA and internalization of the receptor protein (R1). *Cell Mol Life Sci* 2003; Sep;60(9):1968-81.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç Dr. Aşkın HEKİMOĞLU
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD
Tel:+90 505 615 22 23
E-posta: askinh@dicle.edu.tr
Diyarbakır/Türkiye