

Motor Eşgüdümde Dopaminerjik Sistemin Rolü*

Dr. Mehmet KURT, Dr. Süleyman ÇELİK, Dr. Yüksel KESİM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Yapılan çalışmalar santral sinir sisteminde dopaminerjik aktiviteyi artıran ilaçların motor aktiviteyi artırdığını göstermiştir. Bu çalışmada motor eşgüdümde dopamin reseptörlerinin rolü döner-çubuk dayanıklılık (rotarod performans) yöntemi ile araştırılmıştır. Seçici olmayan dopamin agonisti apomorfine, sıçanların rotarod performansını düşük dozlarda (0.125 - 0.25 mg/kg) azaltmış, yüksek dozlarda (0.5-1 mg/kg) ise artırmıştır. Apomorfine ile oluşan rotarod performans artışı seçici olmayan DA antagonisti flufenazine (0.125 mg/kg), seçici D₂ antagonistleri sulpirid (50 mg/kg) ve spiperon (40 µg/kg) ile önlenmiştir. Seçici D₁ agonisti SKF 81297 (10 mg/kg) rotarod performansı anlamlı olarak artırmış ve bu artış flufenazine (0.125 mg/kg) ile önlenmiştir. Seçici D₂ agonisti bromokriptin (5, 10, 20, 30 mg/kg) rotarod performansı artırmış ve bu artışlar seçici D₂ antagonisti sulpirid (50 mg/kg) ve dopamin sentez inhibitörü α-metil p-tirozin ile önlenmiştir. Bu çalışmanın bulguları hem D₁ hem de D₂ dopamin reseptörlerinin motor eşgüdümde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Dopaminerjik sistem, D₁ reseptörü, D₂ reseptörü, motor eşgüdüm

✓ **The Role of Dopaminergic System in Motor Coordination**

Previous studies have demonstrated that dopamine (DA) receptor agonists enhanced locomotor activity. The present study was designed to determine the relative contribution of D₁ and D₂ (DA) receptor subtypes in motor coordination. Apomorphine, a nonselective dopamine receptor agonist, decreased motor coordination at the doses of 0.125 and 0.25 mg/kg, but increased the motor coordination at 0.5 and 1 mg/kg. The D₂ dopamine receptor antagonists, sulpiride (50 mg/kg) and spiperone (40 µg/kg), decreased motor coordination when administered either alone or combination with apomorphine (0.5 mg/kg). Selective D₁ receptor agonist SKF 81297 (10 mg/kg) enhanced motor coordination. The effect of SKF 81297 was antagonized by fluphenazine (0.125 mg/kg). The D₂ receptor agonist bromocriptine (5, 10, 20, 30 mg/kg) significantly increased motor coordination. The effect of bromocriptine (10 mg/kg) was inhibited when administered either sulpirid (50 mg/kg) or α-methyl p-tyrosine prior to bromocriptine. These data demonstrated that both D₁ and D₂ receptors may involved in motor coordination.

Key words: Dopaminergic system, D₁ receptor, D₂ receptor, motor coordination

GİRİŞ

Dopamin (DA) santral sinir sisteminde (SSS) yaygın olarak bulunan bir nöromediatör olup motor fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. SSS de motor fonksiyonlar ile ilgili piramidal (kortikospinal) ve ekstrapiramidal olmak üzere iki ayrı motor sistem tanımlanmıştır⁽¹⁾. İstemli

hareketlerin planlanması ve kontrolü ile ilgili olan ekstrapiramidal sistem, bazal ganglionlar ve bunlarla ilişkili nükleuslardan oluşmaktadır. Bazal ganglionlar, frontal korteksten başlayıp talamus üzerinden tekrar kortekse giden "frontal subkortikal devre" adı verilen motor devrenin bir bölümünü oluşturmaktadır⁽²⁻⁴⁾. Korteksten çıkan im-

* 04-08 Kasım 1996 tarihinde Antalya'da düzenlenen XIII. Ulusal Farmakoloji Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

pulsların amaca uygun motor aktiviteleri oluşturmasında motor devre, serebellum, beyin sapı ve limbik sistemin katkıları olmaktadır. Lokomotor aktivitenin sürdürülmesi ve eşgüdümü ile ilgili nigrostriatal dopaminergik yolak bazal ganglionlarda sonlanmaktadır⁽⁵⁾. Bugüne kadar tanımlanan DA reseptörlerinden (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 ve D_5) moleküler ve farmakolojik özellikleri en iyi incelenmiş olanları D_1 ve D_2 reseptörleri olup, bazal ganglionlarda her iki reseptör de bulunmaktadır^(6,7). Bazal ganglionlarda sonlanan nigrostriatal dopaminergik yolağın dejenere olduğu Parkinson hastalığında istemli hareketlerin başlatılması ve sürdürülmesinde güçlük olması ve hastalığın tedavisinde kullanılan DA agonistlerinin eşgüdüm gerektiren hareketleri düzeltmeleri, bazal ganglionlardaki dopaminergik sistemin motor hareketlerin eşgüdümü ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.

Sistemik olarak verilen DA agonistlerinin deney hayvanlarında spontan motor aktiviteyi artırdığı ve stereotipik hareketler oluşturduğu gösterilmiştir⁽⁸⁻¹¹⁾. Yapılan çalışmalar SSS'nde dopaminergik aktivite artışına bağlı motor aktivite artışı ve bazı stereotipik hareketlerin oluşumunda belirli DA reseptörlerinin daha etkili olduğunu düşündürmektedir⁽¹²⁻¹⁵⁾. Örneğin spontan lokomotor aktivite D_2 ; temizlenme davranışı (grooming) ise D_1 reseptör aktivasyonu ile belirgin olarak artmaktadır⁽¹³⁾. Deney hayvanlarında döner çubuk (rotarod cihazı) ile yapılan rotarod performans deneyi eşgüdümlü motor performans ölçümünü sağlayan bir yöntemdir. Bu çalışmamızın amacı, spontan motor performans üzerine etkileri bilinen dopaminergik sisteme etkili ilaçların sıçanların eşgüdümlü motor performansı üzerine etkilerini incelemek ve bu etkilerin oluşmasında D_1 ve D_2 reseptörlerinin olası rolünü belirlemektir.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada ağırlıkları 120-200 gram arasında olan her iki cinsten beyaz sıçanlar kullanılmıştır. Deneyler hergün saat 09.00 ile 15.00 arasında yapılmıştır. Rotarod performans ölçümleri, sabit hızda (6-12 rpm) çalışan rotarod cihazında (Aymes r=9 cm) yapılmıştır. Sıçanların cihaz üzerinde düşmeden kaldıkları süre (saniye) rotarod performansları kabul edilmiştir. Çalışmanın ilk aşamasında sıçanlar 6 rpm hızda cihaz üzerinde düşmeden 3 dakika kalacak şekilde eğitilmişlerdir. Eğitilmiş sıçanlar arasından, belirli bir hızda 15 dakika aralarla yapılan üç ölçümde 30-90 s cihaz üzerinde kalanlar deneylere alınmak üzere ayrılmışlardır.

Çalışmada seçici olmayan DA reseptör agonisti apomorfin (0.125, 0.25, 0.5 ve 1 mg/kg), seçici olmayan DA reseptör antagonistleri flufenazin (0.125 mg/kg), seçici D_1 reseptör agonisti SKF 81297 (10 mg/kg), seçici D_2 reseptör agonisti bromokriptin (5, 10, 20 ve 30 mg/kg), seçici D_2 reseptör antagonistleri spiperon (40 µg/kg) ve sulpirid (50 mg/kg) ile DA sentez inhibitörü α -metil-p-tirozin (100 mg/kg) kullanılmıştır. Apomorfin, SKF 81297, sulpirid, α -metil-p-tirozin ve flufenazin distile suda, spiperon ise içine birkaç damla glisial asetik asit damlatılan distile suda çözülmüştür. Bromokriptin eşit miktardaki tartarik asit ile önce alkolde çözülüp daha sonra distile su ile istenilen hacime tamamlanmıştır. Agonist ve antagonistler ayrı ayrı ve kombine bir şekilde uygulanmışlardır. Kombine uygulamada antagonistler agonistlerden 45 dakika önce verilmiştir. Enjeksiyonlar 1 ml/kg şeklinde yapılmıştır. Apomorfin ve sulpirid subkutan, diğer ilaçlar ise intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Rotarod performans ölçümleri apomorfin verilen gruplarda enjeksiyondan 15, 30, 45 ve 60 dakika sonra, bromokriptin verilen gruplarda enjeksiyondan 30, 60, 120, 240 ve 360 dakika sonra ve SKF 81297 ve-

rilen gruplarda enjeksiyondan 30, 60, 90 ve 120 dakika sonra yapılmıştır. Bütün ölçümler 300 s ile sınırlanmıştır. Her grup için ölçülen rotarod performans değerleri ortalama \pm standart hata şeklinde verilere dönüştürülmüştür. Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesi varyans analizi ile yapılmış ve post-hoc olarak tukey testi kullanılmıştır. Bütün istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri esas alınmıştır.

BULGULAR

Apomorfinin rotarod performans üzerine etkileri:

Apomorfin sıçanların rotarod performansını 0.125 ve 0.25 mg/kg dozlarında azaltmış, 0.5 ve 1 mg/kg dozlarında ise artırmıştır ($p < 0.05$). Apomorfine bağlı maksimum rotarod performans artışı enjeksiyondan 15 dakika sonra görülmüş ve bütün dozlarda apomorfinin etkisi 45 dakika devam etmiştir (Şekil 1, tablo I).

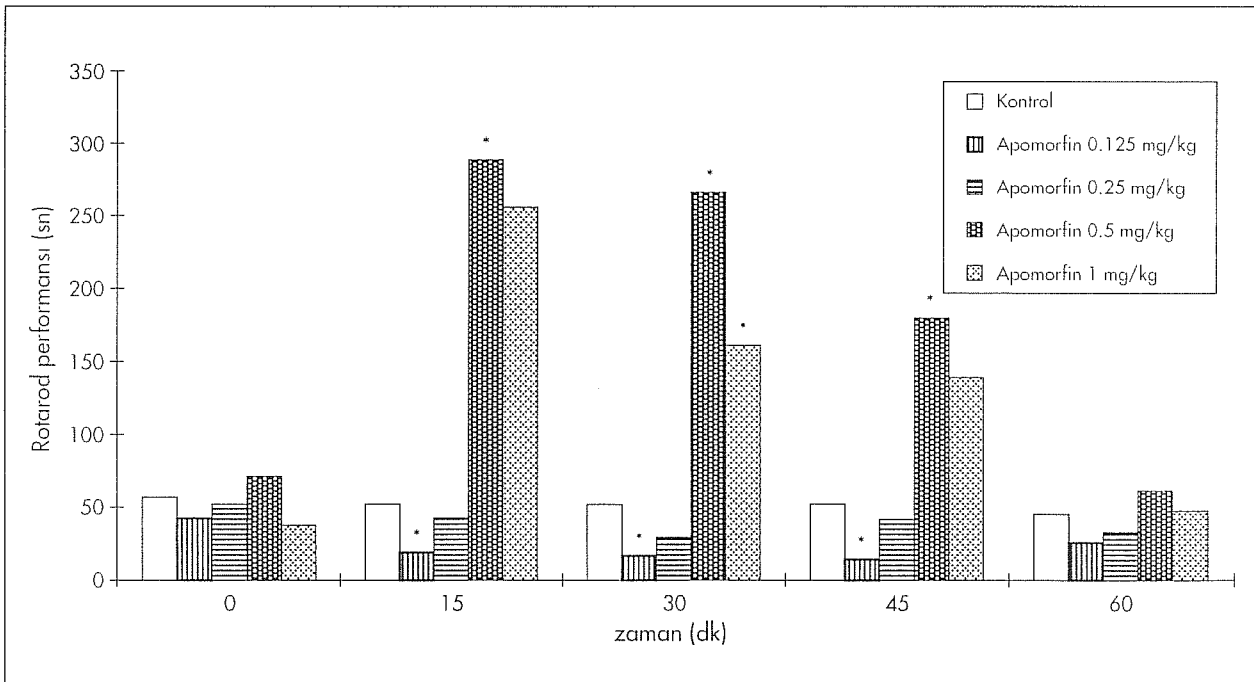
Apomorfin ile oluşan rotarod performans artışı üzerine dopamin reseptör antagonistlerinin etkileri:

0.5 mg/kg apomorfin optimal bir artış sağladığı için kombine uygulamalarda bu doz kullanılmıştır. Bu dozda apomorfin ile oluşan rotarod performans artışı DA reseptör antagonistleri olan spiperon (40 μ g/kg), sulpirid (50 mg/kg) ve flufenazin (0.125 mg/kg) ile önlenmiştir. Apomorfinin dozu 1 mg/kg'a çıkarıldığında flufenazin ile oluşan antagonizma kaybolmuştur. Apomorfin ile kombine edilen söz konusu antagonistlerin aynı dozlarda tek başlarına verildiklerinde de rotarod performansını azalttıkları görülmüştür (Şekil 2, tablo II).

Seçici D₁ reseptör agonisti

SKF 81297'nin rotarod performansı üzerine etkileri:

SKF 81297 10 mg/kg dozunda sıçanların rotarod performansını anlamlı olarak artırmıştır ($p < 0.05$). Bu artışlar seçici olmayan DA



Şekil 1. Apomorfinin rotarod performansı üzerine etkileri. *: $p < 0.05$

Tablo I. Apomorfinin Rotarod Performansı Üzerine Etkileri.

Zaman (dakika)	Rotarod performansı (saniye)				
	0'	15'	30'	45'	60'
Kontrol (SF) (n=8)	56.8 ± 4.3	52.7 ± 9.5	51.5 ± 7.5	52.4 ± 4.5	45.1 ± 10.2
Apomorfin 0.125 mg/kg (n=8)	41.2 ± 4.13	20.7 ± 1.7 *	17.7 ± 1.3 *	20.3 ± 1.1 *	25.7 ± 4.5
Apomorfin 0.25 mg/kg (n=8)	51.2 ± 4.4	42.1 ± 4.4	30.1 ± 2.1	41.3 ± 6.2	32.1 ± 2.9
Apomorfin 0.5 mg/kg (n=8)	71.2 ± 6.3	288.1 ± 7.3 *	267.2 ± 11.9 *	181.6 ± 32.4 *	60.3 ± 8.7
Apomorfin 1 mg/kg (n=8)	37.2 ± 1.8	256.2 ± 20.6 *	163.6 ± 19.9 *	140.5 ± 9.8 *	48.3 ± 7.5

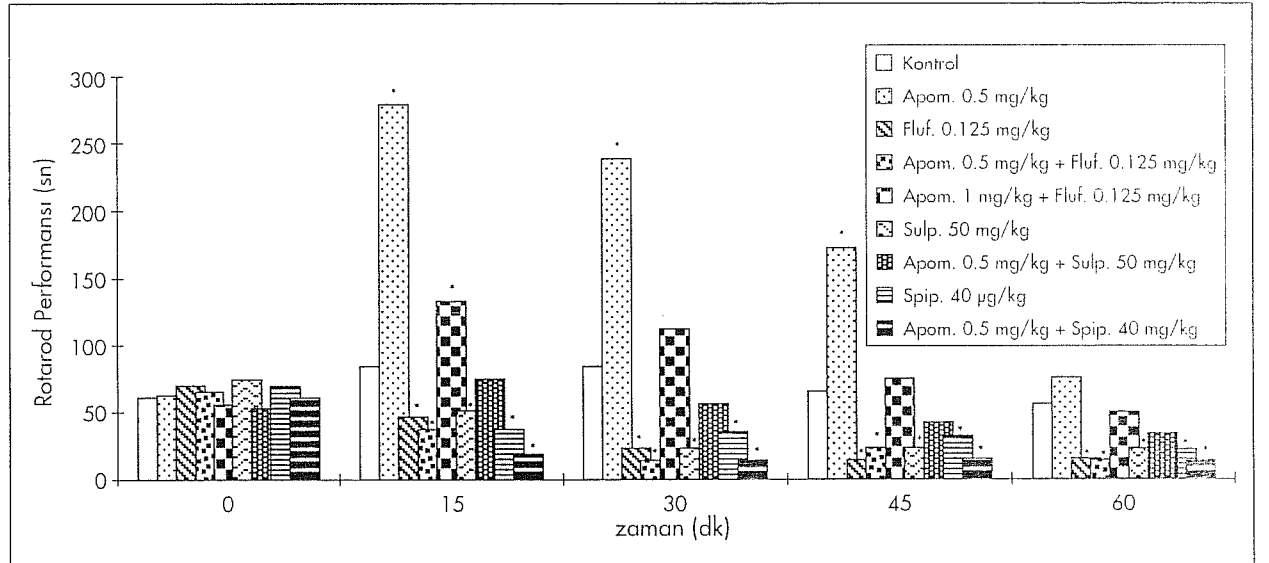
*: p<0.05

antagonisti flufenazin (0.125 mg/kg) ile antagonize edilmiştir (Şekil 3, tablo III).

**Seçici D₂ reseptör agonisti
bromokriptinin rotarod performansı
üzerine etkileri:**

Bromokriptin 5, 10, 20 ve 30 mg/kg dozlarında rotarod performansını anlamlı olarak

artırmıştır (p<0.05). Enjeksiyondan 30 dakika sonra başlayan artışlar 360 dakikaya kadar devam etmiştir (Şekil 4, tablo IV). Optimal etki 10 mg/kg bromokriptin ile elde edildiğinden kombine uygulama bu dozda yapılmıştır. Bu dozla oluşan rotarod performans artışı hem sulpirid (50 mg/kg) hem



Şekil 2. Dopamin reseptör antagonistlerinin apomorfine bağlı rotarod performans artışı üzerine etkileri. *: p < 0.05).

Apom.: Apomorfin, Fluf.: Flufenazin, Sulp.: Sulpirid, Spip.: Spiperon

Tablo II. Dopamin Reseptör Antagonistlerinin Apomorfine Bağlı Rotarod Performans Artışı Üzerine Etkileri.

Zaman (dakika)	Rotarod performansı (saniye)				
	0'	15'	30'	45'	60'
Kontrol (SF) (n=8)	61.1 ± 3.9	86.3 ± 10.5	85.8 ± 21.7	66.8 ± 9.3	55.1 ± 5.9
Apomorfin 0.5 mg/kg (n=8)	62.8 ± 3.7	279.3 ± 13.4 *	238.3 ± 21.5 *	174.3 ± 27.2 *	76.1 ± 13.9
Apomorfin 1 mg/kg (n=8)	55 ± 4.4	204.3 ± 24.2 *	130 ± 16.4 *	123.5 ± 15.5 *	67.5 ± 6.1
Flufenazin 0.125 mg/kg (n=8)	70.3 ± 4.5	47.2 ± 13.8	22.0 ± 5.1 *	14.5 ± 1.77 *	15.0 ± 2.7 *
Flufenazin 0.125 mg/kg +Apomorfin 0.5 mg/kg (n=8)	65.2 ± 1.9	37.5 ± 5.9 *	15.5 ± 2.3 *	23.1 ± 4.8 *	14.0 ± 1.6
Flufenazin 0.125 mg/kg + Apomorfin 1 mg/kg (n=8)	55.3 ± 4.5	134.6 ± 39.7 *	112.1 ± 42.3	76.5 ± 26.4	49.1 ± 8.2
Sulpirid (50 mg/kg) (n=8)	75.5 ± 9.2	51.3 ± 9.4 *	24.1 ± 4.5 *	22.2 ± 7.4 *	21.2 ± 7.4
Sulpirid 50 mg/kg +Apomorfin 0.5 mg/kg (n=8)	54.2 ± 6.7	74.5 ± 17.5	56.1 ± 7.6	42.3 ± 5.7	34 ± 9.4
Spiperon (40 µg/kg) (n=8)	70.7 ± 5.8	37.1 ± 5.3 *	35.3 ± 9.3 *	31.1 ± 8.7 *	21.5 ± 6.2
Spiperon 40 µg/kg +Apomorfin 0.5 mg/kg (n=8)	61.7 ± 2.9	19.9 ± 1.73 *	13.8 ± 1.89 *	16.1 ± 0.6 *	14.2 ± 1.2

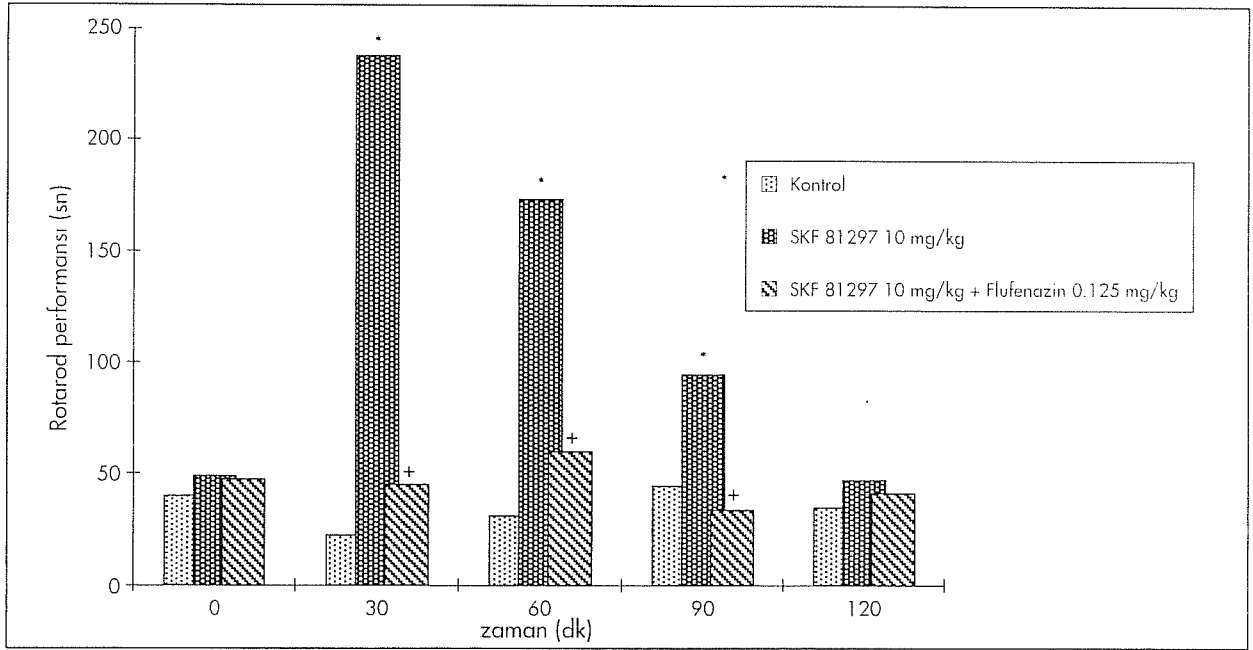
*: p<0.05

de α -metil-p-tirozin (100 mg/kg) ile önlenmiştir (Şekil 5, tablo V).

TARTIŞMA

Apomorfin seçici olmayan, doğrudan etkili bir DA reseptör agonistidir. Düşük dozlarda spontan motor aktiviteyi ve stereotipik davranışları azaltır, yüksek dozlarda ise artırır⁽¹⁶⁾. Apomorfin, çalışmalarımızda, eşgüdümlü motor performans üzerine de benzer etki

kalıbı sergilemiştir. Şekil 1'de 0.125 ve 0.25 mg/kg dozlarında sıçanların eşgüdümlü motor performanslarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttığı görülmektedir. Buna karşılık, aynı şekilde görüldüğü gibi 0.5 mg/kg ve 1 mg/kg dozlarında uygulandığında performans arttığı saptanmıştır. Artış 15, 30 ve 45'inci dakikalardaki ölçümlerde anlamlı olup (p<0.05), daha sonra kaybolmaktadır. Buna göre apomorfinin etkisi 45 dakika



Şekil 3. SKF 81297 ve flufenazinin rotarod performansı üzerine etkileri.

*: $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), +: $p < 0.05$ (SKF 81297 grubuna göre)

Tablo II. D1 Dopamin Reseptör Agonisti SKF 81297'nin Rotarod Performansı Üzerine Etkileri.

Zaman (dakika)	Rotarod performansı (saniye)				
	0'	15'	30'	45'	60'
Kontrol (SF) (n=8)	39.3 ± 6.7	22.1 ± 3.7	31.8 ± 7.6	44.1 ± 9.9	35.2 ± 8.1
SKF 81297 (10 mg/kg) (n=8)	48.1 ± 8.3	238.7 ± 36.8*	173.2 ± 45.9*	94 ± 33.8*	46.6 ± 10.1
SKF 81297 (10 mg/kg) +Flufenazin (0.125 mg/kg) (n=8)	46.4 ± 6.6	45.4 ± 15.4#	80.2 ± 28.8#	32.4 ± 11.4#	40.7 ± 5.1

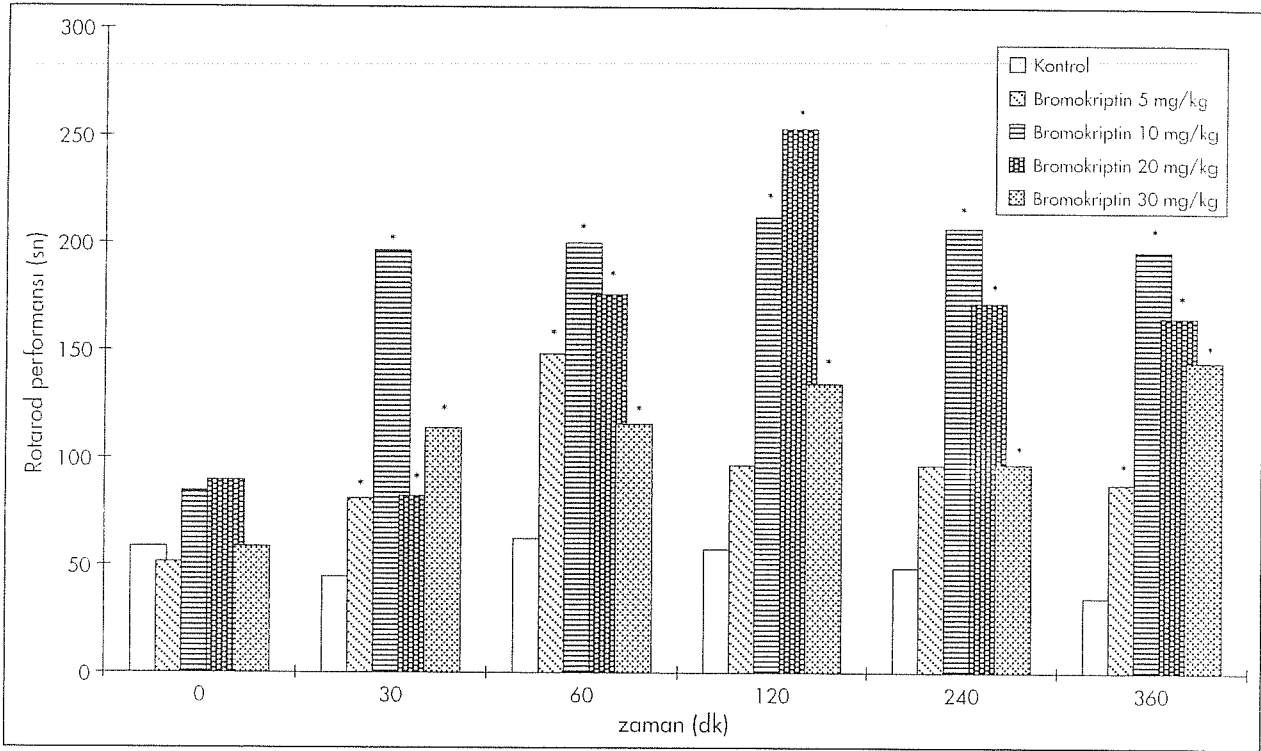
*: $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre)

#: $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre)

kadar sürmektedir. Bu iki doza ait değerler karşılaştırıldığında; 0.5 mg/kg ile alınan yanıtın, anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir ($p < 0.05$). Daha önce ivmeli rotarod yöntemi ile yapılan iki ayrı çalışmada, dolaylı etkili dopamin agonisti olan amfetaminin

eşgüdümlü motor performansı anlamlı olarak artırdığı bildirilmiştir^(17,18). Bu çalışmalarda doğrudan etkili apomorfin ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Apomorfinin spontan motor performans ve stereotipik davranışlar gibi eşgüdümlü



Şekil 4. Bromokriptinin rotarod performansı üzerine etkileri. *: p < 0.05

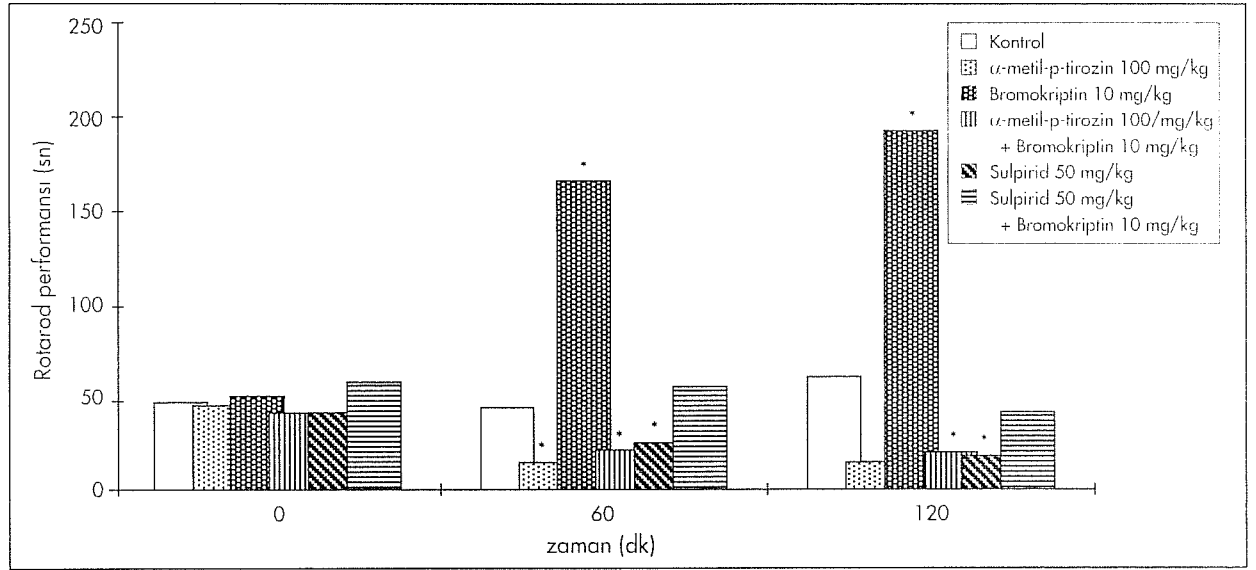
Tablo IV. Bromokriptinin Sıçanlardaki Rotarod Performansı Üzerine Etkileri.

Zaman (dakika)	Rotarod performansı (saniye)					
	0'	30'	60'	120'	240'	360'
Kontrol (n=8)	59.2 ± 29.4	44.1 ± 24.2	62.1 ± 53.6	57.6 ± 51.2	49.1 ± 33.8	35.2 ± 20.1
Bromokriptin 5 mg/kg (n=8)	51.7 ± 16.4	82.1 ± 2.1*	150.1 ± 32.3*	103.9 ± 26.7	97.5 ± 13.3	88.3 ± 21.3
Bromokriptin 10 mg/kg (n=8)	85.2 ± 16.5	197.2 ± 24.7*	201.6 ± 19.9*	213.7 ± 10.3	211.2 ± 14.2	196.6 ± 15.5
Bromokriptin 20 mg/kg (n=8)	90.1 ± 16.5	82.1 ± 23.3*	177.7 ± 19.2*	255.6 ± 23.3	172.1 ± 0.2	166.2 ± 13.2
Bromokriptin 30 mg/kg (n=8)	58.6 ± 11.3	114.5 ± 8.7*	116.3 ± 10.3*	134.3 ± 9.9	98.3 ± 9.6	145.2 ± 14.2

*: p < 0.05

motor performansı da düşük dozlarda azaltıp yüksek dozlarda artırması, DA reseptörlerinin agoniste karşı farklı afinite göster-

melerinin yanında presinaptik veya post-sinaptik yerleşim göstermelerine de bağlıdır. D₁, D₄ ve D₅ reseptörleri sadece postsinaptik



Şekil 5. Bromokriptinin sulpiridin rotarod performansları üzerine etkileri. *: $p < 0.05$.

TabloV. α-metil-p-tirozin Verilen Sıçanlarda Bromokriptinin Rotarod Performansı Üzerine Etkileri.

Zaman (Dakika)	Rotarod performansı (saniye)		
	0'	60'	120'
Kontrol (n=8)	47.3 ± 7.1	44.3 ± 8.6	60.7 ± 20.7
α-metil-p-tirozin 100 mg/kg (n=8)	45.5 ± 7.1	15.6 ± 3.9*	4.2 ± 3.7*
Bromokriptin 10 mg/kg (n=8)	49.2 ± 12.9	165.8 ± 29.6*	193.1 ± 32.2*
α-metil-p-tirozin +Bromokriptin (n=8)	41.8 ± 8.2	21.1 ± 3.4*	20.3 ± 3.4*
Sulpirid 50 mg/kg (n=8)	41.6 ± 8.6	24 ± 3.7*	18.5 ± 3.6
Sulpirid 50mg/kg +Bromokriptin 10 mg/kg (n=8)	56.7 ± 4.7	55.3 ± 31.7*	41.5 ± 14.8*

*: $p < 0.05$

yerleşim gösterirlerken, D_2 ve D_3 reseptörleri hem presinaptik hem de postsinaptik yerleşim göstermektedirler⁽¹⁹⁾. Apomorfine, düşük dozlarda afinitesi daha fazla olduğu için presinaptik otoreseptörleri aktive ederek do-

pamin salıverilmesinin azalmasına neden olmaktadır (antagonistik etki). Aynı şekilde presinaptik reseptörlere afinitesi yüksek olan DA antagonistlerinin ise agonist etki oluşturması beklenir. Gerçekten bir seçici do-

pamin ototeseptör antagonisti olan AJ 76 maddesinin sıçanlarda, doza bağlı olarak lokomotor aktiviteyi ve striatumda dopamin metabolitlerini (homovanilik asit ve DOPAC) artırdığı bildirilmiştir⁽²⁰⁾.

Seçici olmayan dopamin reseptör antagonisti flufenazin 0.125 mg/kg dozunda, apomorfine (0.5 mg/kg) bağlı eşgüdümlü motor performans artışını tamamen önlemiştir. Fakat flufenazinin dozu sabit tutulup, apomorfinin dozu artırıldığında, performansın artmaya başladığı görülmüştür (Şekil 2, tablo II). Bu bulgu, seçici olmayan dopamin agonisti ve antagonistleri apomorfin ile flufenazinin, eşgüdümlü motor performans üzerinde yarışsal (kompetitif) nitelikte bir etkileşmeye sahip olduklarını düşündürmektedir.

D₂ reseptörlerini seçici olarak bloke eden sulpirid ve spiperonun apomorfine bağlı eşgüdümlü motor performans artışını antagoneze ettikleri bulunmuştur (Şekil 2). Ayrıca seçici D₂ agonisti bromokriptinin de eşgüdümlü motor performansı artırdığı ve bu artışı seçici D₂ antagonisti sulpiridin önlediği gözlenmiştir (Şekil 4). Bu bulgular eşgüdümlü motor performansın D₂ reseptör aracılı bir davranış olabileceğini düşündürür. Fakat spontan lokomotor aktiviteyi artırdığı bildirilen⁽²¹⁾ seçici D₁ agonisti SKF 81297 'nin eşgüdümlü motor performansı da artırdığı ve bu artışı flufenazinin önlediği görülmüştür (Şekil 3, tablo III). Bu nedenle D₂ reseptörlerinin yanında D₁ reseptörlerinin de bu davranışta rolü olabileceği öne sürülebilir.

Öte yandan tirozin hidroksilaz inhibitörü α -metil-p-tirozinin de bromokriptine bağlı performans artışını önlediği bulunmuştur (Şekil 4, tablo IV). Bu bulgu, diğer dopamin reseptörlerini aktive edebilecek endojen dopamin yokluğunda yalnız D₂ reseptörlerinin aktive edilmesinin eşgüdümlü motor performans oluşturmaya yeterli olmadığını göstermektedir. Benzer şekilde, Fredriksson

ve arkadaşları, dopaminerjik nöronları tahrip eden bir madde olan 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropridin (MPTP) verilen farelerde bromokriptinin lokomotor aktiviteyi tek başına artıramadığını fakat seçici D₁ agonisti SKF 38393 ile birlikte verildiğinde artırdığını bildirmişlerdir⁽²²⁾. Zarrindost ve arkadaşları da amin depolarını boşaltan rezepin verildikten sonra bromokriptine bağlı spontan lokomotor aktivite artışının kaybolduğunu bildirmişlerdir⁽²³⁾.

Sonuç olarak, eşgüdümlü motor performansda hem D₁ hem de D₂ reseptörlerinin işlevleri olabileceğini ve bu iki reseptör türünün sinerjistik olarak etkileştikleri öne sürülebilir. D₁ ve D₂ reseptör kadar bilgi sahibi olmadığımız, henüz seçici agonist ve antagonistleri bulunmayan diğer dopaminerjik reseptörlerin, bu alandaki olası işlevleri hakkında bir şey söylemek için henüz erkendir. DA reseptörlerinin bütün türleri ve alt türlerinin dağılımları, nitelikleri ve işlevleri hakkında bilgilerin artması konunun daha aydınlanmasını sağlayacağı gibi dopaminerjik sistemle ilgili hastalıklarda daha etkili ve yan tesirleri daha az yeni ilaçların tedaviye girmesini de mümkün kılacaktır.

Geliş tarihi : 10.05.2001

Yayına kabul tarihi : 19.11.2001

Yazışma adresi:

Dr. Mehmet KURT

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Farmakoloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Ghez C. Motor Systems of the brain: Reflex and voluntary control of movement. In Kandel ER, Schwartz J, Jessel TM. (ed.) Principles of Neural Science 3rd. ed. New York, 1991; 533-680.
2. Wichmann T, Delong MR. Functional pathophysiological models of the basal ganglia. Curr

- Opin Neurobiol 1996; 6: 751-758.
3. DeLong MR Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. Trends Neurosci 1990; 13: 281-285.
 4. Robertson HA. Dopamine receptor interactions: some implications for the treatment of Parkinson's disease. Trends Neurosci 1992; 15: 201-206.
 5. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji, 9. baskı, 1. cilt. Ankara, Feryal Matbaası, 1999; 729-733.
 6. Bunzow J, VanTol HHM, Grandy DK. Cloning and expression of a rat D2 dopamine receptor cDNA. Nature 1988; 336: 783-787.
 7. Dearry A, Gingrich J A, Falardeau P et al. Molecular cloning and expression of the gene for a human D1 dopamine receptors. Nature 1990; 347: 72-75.
 8. al-Khatib IM, Dokmeci I, Fujiwara M. Differential role of nucleus accumbens and caudate-putamene in mediating the effect of nomifensine and methamphetamine on ambulation and rearing of rats in the open-field test. Jpn J Pharmacol 1995; 67: 69-77.
 9. Garrett BE, Holtzman SG. D1 and D2 dopamine receptor antagonists block caffeine-induced stimulation of locomotor activity in rats. Pharmacol Biochem Behav 1994; 47: 89-94.
 10. Hirate K, Kuribara H. Characteristics of the ambulation-increasing effect of GBR-12909, a selective dopamine uptake inhibitor, in mice. Jpn J Pharmacol 1991; 55: 501-511.
 11. Motles E, Gomez A, Tetas M et al. Effects of SCH 23390 and sulpirid on the behaviours evoked by amphetamine and apomorphine in adult cats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1993; 17: 1005-1022.
 12. Dall'Olio R, Rimondini R, Gandolfi O. Effect of NMDA receptor antagonist on D1, D2 and D1/D2 mediated behaviors in intact rats. Psychopharmacology. 1996; 123: 187-190.
 13. Dracheva S, Xu M, Kelley KA, et al. Paradoxical locomotor behavior of dopamine D1 receptor transgenic mice. Exp Neurol. 1999; 157: 167-819.
 14. Kelley MA, Rubinstein M, et al. Locomotor activity in D2 dopamine receptor-deficient mice is determined by gene dosage, genetic background, and developmental adaptations. J Neurosci 1998; 18: 3470-3479.
 15. Karasinska JM, George SR et al. Modification of dopamine D(1) receptor knockout phenotype in mice lacking both dopamine D(1) and D(3) receptors. Eur J Pharmacol 2000; 399: 171-181.
 16. Liu X, Strecker RE, Brener JM. Low doses of apomorphine suppress operant motor performance in rats. Pharmacol Biochem Behav 1996; 53: 335-340.
 17. Gerald MC, Gupta TK. The effects of amphetamine isomers on rotarod performance. Psychopharmacology (Berl) 1977; 55: 83-86.
 18. Çelik S, Kabasakal L, Cevheroğlu Ş et al. Hareket hastalığına karşı kullanılan bazı ilaçların eşgüdümü motor performans üzerine etkileri. GATA bülteni 1989; 31: 129-139.
 19. Schwartz JC, Giros B, Martes MP et al. The dopamine receptor family: molecular biology and pharmacology. Seminars in Neuroscience. 1992; 4: 99-108.
 20. Kulingsjö H, Carlsson A, Svenson K. Effects of repeated administration of the preferential dopamine autoreceptor antagonists, (+)-AJ76, on locomotor activity and brain DA metabolism in the rat. Eur J Pharmacol 1991; 205: 241-246.
 21. Mori T, Baba J, Ichimaru Y. Effects of rolipram, a selective inhibitor of phosphodiesterase 4, on hyperlocomotion induced by several abused drugs in mice. Jpn J Pharmacol 2000; 83: 113-118.
 22. Fredriksson A, Plaznik A., et al., Effects of D1 and D2 agonists on spontaneous motor activity in MPTP treated mice. Pharmacol Toxicol 1994; 75: 36-41.
 23. Zarrindast M.R, Eliassi A. Differential effects of dopamine agonists on locomotion in intact and reserpine-treated mice. Gen Pharmacol 1991; 22: 1027-1031.