

## Serotonin ve Gastrointestinal Sistem

Dr. Esra SAĞLAM<sup>1</sup>, Dr. Ersin YARIŞ<sup>2</sup>, Dr. S. Sırrı BİLGE<sup>3</sup>,

<sup>1</sup> Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

<sup>2</sup> Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, TRABZON

<sup>3</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Vücuttaki serotoninin %80 kadarı Gastrointestinal Sistem (GİS)'deki enterokromafin (EK) hücrelerde bulunur. Serotonin, GİS'in fonksiyonlarının düzenlenmesinde nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANK) sistemin bir parçası olarak önemli rol oynar. GİS'de pek çok serotonerjik reseptör bulunması nedeniyle serotonerjik reseptörleri etkileyen pek çok ilaç antiemetik ve prokinetik olarak klinikte kullanılır. Bu derleme GİS'de bulunan serotonerjik reseptörleri sınıflandırmak ve fonksiyonel önemlerini belirtmek amacı ile hazırlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Serotonin, gastrointestinal sistem

✓ **Serotonin and Gastrointestinal System**

Eighty percentage of serotonin in the body is found in enterochromaffin cells (EC) of gastrointestinal system (GIS). Serotonin plays an important role in regulating GIS functions as a constituent of nonadrenergic-non cholinergic (NANC) system. There are many types of serotonergic receptors in GIS and many drugs affecting these receptors are clinically used as an antiemetic or prokinetic drugs. The effects of serotonin on the gastrointestinal system and classification of 5-HT receptors, as well as their putative role in regulating the functions in the GIS will be briefly discussed in this paper.

**Key words:** Serotonin, gastrointestinal system

1930 yılında Erspamer, enterokromafin hücrelerin dağılımlarını incelerken bir indol türevini boyadı. Bu indol türevi, gastrointestinal sistem (GİS) mukozası, trombositler ve santral sinir sistemi (SSS)'nde yüksek konsantrasyonda bulunmaktaydı ve ona "enteramin" adı verildi. 1948 yılında "Cleveland clinic"te trombositlerden salınan vazokonstriktör bir maddeye rastlandı. 1966 yılında Page tarafından bu maddeye serotonin (5-HT, 5-Hidroksitriptamin) adı verildi ve yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda enteramin ve serotoninin aynı madde olduğuna karar verildi<sup>(1)</sup>.

5-HT hayvanlar (akrep ve eşek arısı venomu) ve bitkiler aleminde (ısırgan otu gibi) yaygın olarak bulunan bir indolamindir. İnsanda

toplam miktarının 10 mg olduğu ve bunun 4-8 mg'ının GİS'deki enterokromafin (EK) hücrelerde bulunduğu tespit edilmiştir<sup>(2)</sup>.

### 5-HT Metabolizması

5-HT, esansiyel bir aminoasid olan triptofandan iki basamakta sentez edilir. Birinci basamakta triptofan, triptofan hidroksilaz tarafından hidroksillenir ve 5-hidroksitriptofan oluşur. Burada ko-faktör olarak tetrahidrobipteridin ve oksijen kullanılır. Oluşan 5-hidroksitriptofan, aromatik-L-aminoasid dekarboksilaz enzimi tarafından dekarboksillenerek 5-hidroksitriptamin oluşturulur. Bu sırada ko-faktör olarak B6 vitamini kullanılır.

5-HT, monoaminoksidaz (MAO) enzimi ta-

rafından 5-hidroksi-indol-asetaldehite dönüştürülerek metabolize edilir. Oluşan 5-hidroksi-indol-asetaldehit, ya aldehit dehidrojenaz tarafından 5-hidroksi-indol-asetikasid (5-HİAA) ya da aldehit redüktaz tarafından 5-hidroksitriptofole dönüştürülür. Eğer oluşan 5-HT, 5-hidroksitriptamin-N-asetilaz tarafından asetillenirse, N-asetil- 5-hidroksitriptamin oluşur. Bu da hidroksi-indol-O-metiltransferaz tarafından melatonine dönüştürülür. 5-hidroksitriptofolün fonksiyonel bir önemi yoktur. 5-HİAA, 5-HT'nin beyindeki metabolizması sonucu oluşur. 5-HİAA böbrekler, 5-hidroksitriptofol ise glukuronil konjugasyonu ile karaciğerden itrah edilir.

MAO enziminin MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki önemli izoformu mevcuttur. Bu enzimin her iki formu da klonlanmıştır<sup>(3)</sup>. MAO-A, 5-HT ve noradrenalin metabolize eder. Klorjilin bu enzimin spesifik inhibitörüdür. MAO-B -feniletilamin ve benzilamini substrat olarak kullanır. Selejilin bu enzimin spesifik inhibitörüdür. Dopamin ve triptamin her iki enzim tarafından da yıkılır. Nöronlarda MAO enziminin her iki formu da mitokondri membranında yerleşmiştir.

5-HT sodyuma bağımlı taşıyıcılar tarafından serotonerjik akson terminallerine geri taşınır. Taşıyıcı Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> adenosin trifosfata bağımlıdır. Trombositler içine 5-HT sadece bu yolla alınır. Çünkü trombositler içinde 5-HT sentezi için gerekli enzimler yoktur. 5-HT kan beyin engelini geçemezken prekürsörü olan triptofan geçebilir.

### **5-HT'nin Fizyolojik Önemi ve Reseptörleri**

#### **5-HT Reseptörleri**

Yapılan çalışmalarda 5-HT'nin farklı işlevlerinin görülmesi ve farklı farmakolojik özellikler sergilemesi birden fazla 5-HT reseptörünün varlığını akla getirmiştir. 5-HT reseptörlerinin cDNA'larının klonlanması bu hipotezi desteklemiştir. 5-HT reseptör alt tipleri farklı alt tipler olarak ifade edilse de sıklıkla birbirleri ile örtüşebilirler. Bunlar farklı transmembranal sistemler kullanırlar.

5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>4-7</sub> reseptör familyaları G proteinine kenetli reseptör süperfamilyasına aittirler ve 7 transmembranal segment içerirler. 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri ise Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> kanalına bağlı iyon kapılı reseptörlerdir ve topografik olarak nikotinik tip kolinerjik reseptörlere benzerler. Parasempatik sinir uçlarından asetilkolin salınmasını stimüle ederler. 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri nikotinik reseptörler, GABA<sub>A</sub>, glisin, glutamat, NMDA reseptörleri gibi iyon kanalının intrinsik kısmını oluştururlar. 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri membranda Na<sup>+</sup> kanalı ile direkt olarak kenetlenmişlerdir. Başka bir deyişle kanal molekülünün bir parçasıdır. 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin aktivasyonu Na<sup>+</sup> kanalını açarak nöronlarda ve sinir uçlarında hızlı depolarizasyon yapar. Diğer 5-HT reseptörleri membranda G-proteini aracılığı ile genellikle ikinci ulak sentez eden enzimlerle kenetlenirler. Ancak 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri bazı nöronlarda G -proteininin aracılığı ile K<sup>+</sup> iyon kanalına indirekt olarak kenetlenirler.

Radyoligand bağlanma yöntemleri ile yapılan çalışmalarda, 5-HT<sub>1</sub> reseptörlerinin [<sup>3</sup>H]-5-HT'ye, 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin ise sipiperona yüksek afinite gösterdiklerini bulunmuş ve reseptör klasifikasyonu bu strateji üzerine kurulmuştur. Örneğin koroid pleksustaki 5-HT<sub>1C</sub> reseptörü 5-HT'ye yüksek afinite gösteren 3. 5-HT reseptörüdür.

#### **Gastrointestinal Sistem;**

GİS, vücuttaki 5-HT'nin %80'inin bulunduğu yerdir. 5-HT GİS'de EK hücreler ve daha düşük oranda mukozada depolanır<sup>(4-7)</sup>. 5-HT, EK hücrelerden vagal stimülasyonla, mukozadan ise lümen basıncının artışına sekonder olarak salgılanır; adenilat siklazı aktive ederek etki gösterir<sup>(7)</sup>. Bu hücrelerden salgılanan 5-HT, portal ven aracılığı ile karaciğere taşınır ve orada MAO-A enziminin metabolize edilir<sup>(1)</sup>.

GİS'de 5-HT'nin etkileri ve bunlara aracılık eden reseptörleri ile ilgili olarak pek çok çalışma yapılmış ve 5-HT'nin GİS'de oynadığı fizyolojik olaylar aydınlatılmaya çalışılmıştır. 5-HT GİS mukozası ve submukozasında lokal bir hormon, Meissner ve Auerbach pleksuslarında ise bir nörotransmitter gibi davranmaktadır.

GİS'de vagal yol ile intraluminal basıncı yükseltirken mukozal afferentler yolu ile peristaltik refleksi artırır. GİS'deki iyon transportunda ve sekretomotor mekanizmaların regülasyonunda 5-HT önemli roller üstlenir<sup>(8,9)</sup>.

GİS'deki 5-HT reseptörleri ilk defa 1957 yılında Gaddum ve Picarelli tarafından sınıflandırılmıştır. Bu çalışmacılar izole kobay ile umunda yaptıkları çalışmalarda iki 5-HT reseptör alt tipini saptamışlardır. Morfin tarafından bloke edilebilene M, dibenzilin tarafından bloke edilebilene de D reseptörü adını vermişlerdir<sup>(10)</sup>. Günümüzde bu sınıflandırma doğru olarak kabul edilmemektedir. Çünkü ne morfin ne de dibenzilin 5-HT reseptörlerini bloke edememektedir. Morfin, asetilkolin (ACh) salıverilmesine engel olarak 5-HT'nin neden olduğu kontraksiyona engel olurken dibenzilin düz kas cevabını nonspesifik olarak inhibe etmektedir<sup>(11)</sup>. Barsakta etkinlik gösteren pekçok lokal hormon ve nörotransmitter gibi, 5-HT'nin de etkisini meydana getiren son ürün ACh'dir. Çeşitli 5-HT reseptörleri ACh salıverilmesini azaltarak ya da artırarak, GİS'de gevşeme ya da kasılmalara neden olurlar<sup>(12,13)</sup>.

5-HT'nin GİS'deki etkisi oldukça karmaşıktır ve reseptör alt tiplerine göre çeşitlilik gösterir<sup>(14)</sup>. 5-HT'nin GİS'de yaptığı stimülatör etkiden, sinir uçlarında longitüdinale ve sirküler kaslarda bulunan 5-HT<sub>4</sub> reseptörleri, ayrıca post sinaptik hücrelerde ve enterik gangliyonlarda bulunan 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri sorumludur. 5-HT'nin GİS'de yaptığı inhibitör etkiden 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri sorumludur ve etkileri direkt etki şeklindedir<sup>(15)</sup>.

### **GİS'deki 5-HT Reseptörlerinin Sınıflandırılması**

#### **5-HT<sub>1</sub> Reseptörleri**

GİS'de nöronlar üzerinde ve düz kaslarda bulunan ve serotonerjik aktiviteyi modüle eden reseptörlerdir. Düz kaslarda ve miyenterik nöronlarda hiperpolarizasyonla inhibisyona neden olurlar. Barsakta ACh salıverilmesini inhibe ederek inhibitör etkiye neden olurlar<sup>(16,17)</sup>. Buna bağlı olarak mide fundusunda 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> ve 5-HT<sub>1C</sub> reseptör antagonist-

leri 5-HT'nin midede meydana getirdiği kasılmayı antagonize etmezler<sup>(18,19)</sup>. 5-HT<sub>1A</sub> antagonistleri, 5-HT ile meydana getirilen kontraksiyonların kuvvetini ve sıklığını artırır<sup>(20)</sup>. 5-HT<sub>1A</sub> agonisti olan buspiron mide ve barsak distansiyonunu azaltır<sup>(21)</sup>.

5-HT, 5-HT<sub>1-benzeri</sub> reseptörler aracılığı ile doza bağımlı olarak intragastrik basıncı artırır<sup>(22)</sup>. Eksitasyona ve peristaltik hareketlerin artmasına neden olan 5-HT<sub>1P</sub> reseptörleri, barsakta enterik sinir sistemine ait nöronlarda bulunurlar<sup>(23)</sup>.

#### **5-HT<sub>2</sub> Reseptörleri**

Barsak düz kaslarında bulunurlar ve serotoninin direkt kasıcı etkisine aracılık ederler<sup>(2)</sup>. 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> alt tipleri mevcuttur. Bunlar içinde GİS'de kasıcı etkiden sorumlu olan 5-HT<sub>2B</sub> reseptörüdür<sup>(24,25)</sup>. Bu reseptörün insan ince barsağında m-RNA'sı klonlanmıştır.

Mezenterik vasküler kaslarda bulunan 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin aktivasyonu vazokonstriksiyona neden olur<sup>(26)</sup>.

#### **5-HT<sub>3</sub> Reseptörleri**

5-HT reseptörlerinin 5-HT<sub>3</sub> alt tipi direkt olarak nöronal dokuda lokalize olmuştur. Nöronal depolarizasyon sonucunda GİS'de kontraksiyona neden olurlar<sup>(27)</sup>. Gaddum ve Picarelli'nin sınıflandırmasındaki M reseptörlerinin karşılığıdır. Bu reseptör alt tipi direkt olarak katyon kanalına bağlıdır. Radyoligand bağlanma yöntemi ile enterik nöronların sitoplazma membranında bulunduğu gösterilmiştir<sup>(28)</sup>. 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri GİS'de kontraksiyon ve sekresyonun düzenlenmesinde önemli roller üstlenmişlerdir<sup>(29,30)</sup>. 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistleri gastrik fazdaki motor aktiviteyi inhibe eder<sup>(31)</sup>. Tirotropin-saliverici-hormon'un meydana getirdiği gastrik motilite artışı 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin uyarılması ile daha da kuvvetlenir<sup>(32)</sup>.

Barsaklarda yapılan çalışmalarda 5-HT'nin meydana getirdiği kontraksiyonun ACh düzeyindeki artış ile paralel olduğu, 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin barsakta ACh salıverilmesi ile kontraksiyona neden olduğu gösterilmiştir<sup>(33)</sup>.

5-HT<sub>3</sub> reseptör aktivasyonu, hem kolinerjik

hem de non-kolinerjik sekretomotor nöronları aktive ederek, sekretomotor aktiviteyi artırır<sup>(36)</sup>. Klinikte 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistleri, karsinoid sendrom tedavisinde ve kemoterapiye bağlı emezisde başarılı sonuçlar sağlamaktadırlar<sup>(37)</sup>. Ayrıca radyoterapi uygulanan hastalarda görülen bulantı ve kusmaların tedavisinde de etkinliği gösterilmiştir<sup>(38)</sup>.

#### 5-HT<sub>4</sub> Reseptörleri

5-HT<sub>4</sub> reseptörleri myenterik pleksusun düz kas tabakalarında ve sinir terminallerinde lokalizedirler<sup>(39)</sup>. G-proteini ile kenetli reseptör süperfamilyasına aittirler<sup>(40)</sup>. 5-HT<sub>4</sub> reseptörü stimülasyonu ile adenilat siklaz aktivasyonu ve siklik adenzin monofosfat artışı meydana gelir. GİS'de yapılan in vitro deneylerde, 5-HT<sub>4</sub> reseptör aktivasyonunun enterik nöronlardan ACh saliverilmesine yol açarak kobay ileum ve kolonunda kasılmaya neden olduğu ortaya konulmuştur<sup>(41,42)</sup>. Kobay ileumu ve maymundan alınan izole barsak preparatlarında 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerinin uyarılması, peristaltik refleks

ve sensitiviteyi artırır<sup>(43,44)</sup>. Peristaltik refleksin kolaylaşması 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerinin agonisti olan benzamid türevlerinin prokinetik etkisini açıklar<sup>(45-52)</sup>. Ayrıca 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerinin uyarılmasının sıçanlarda mide boşalmasını hızlandırdığı ve farelerde 5-HT'nin indüklediği defekasyon ve diyare ile ilgisi olduğu gösterilmiştir<sup>(53)</sup>. GİS mukozasındaki sekresyon artışının 5-HT<sub>4</sub> reseptörleri aracılığı ile olduğu bildirilmiştir<sup>(54,55)</sup>.

5-HT<sub>4</sub> reseptör agonistleri veya antagonistleri GİS motilitesinin düzenlenmesinde tek başlarına etkili değillerdir<sup>(56)</sup>. GİS motilitesinin artırılmasına ek olarak 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerinin uyarılması, sıçan özofagus ve terminal ileumunda gevşemeye neden olmuştur<sup>(57)</sup>. İnsan intestinal düz kasında ve kolonunda spontan aktivitenin düzenlenmesine 5-HT<sub>4</sub> reseptörleri katkıda bulunurlar<sup>(58)</sup>.

5-HT reseptör alt tiplerinin çeşitli hücre/dokulardaki etki/işlevleri Tablo'da görülmektedir.

**Tablo.** Gastrointestinal Sistemdeki 5-HT Reseptörleri ve İşlevleri.

Hücre / Doku	Etki / İşlev	Reseptör
EK hücreler	5-HT saliverilmesinde artış 5-HT saliverilmesinde azalma	5-HT <sub>3</sub> 5-HT <sub>4</sub>
Presinaptik enterik ganglion hücreleri	Asetilkolin saliverilmesinde artış Asetilkolin saliverilmesinde azalma	5-HT <sub>4</sub> 5-HT <sub>1A,1P</sub>
Postsinaptik enterik ganglion hücreleri	Hızlı depolarizasyon Yavaş depolarizasyon	5-HT <sub>3</sub> 5-HT <sub>1P</sub>
İntestinal düz kas	Kontraksiyon	5-HT <sub>3</sub>
Mide düz kası	Kontraksiyon	5-HT <sub>2B</sub>
Özofagus alt ucu düz kası	Dilatasyon	5-HT <sub>4</sub>

Geliş Tarihi : 07.04.2003

Yayına kabul tarihi : 04.07.2003

Yazışma adresi:

Dr. Esra SAĞLAM

Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Farmakoloji Anabilim Dalı

81530 Maltepe / İSTANBUL

#### KAYNAKLAR

- Sanders-Bush E, Mayer SE. 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) receptor agonists and antagonists. In: Goodman Gillman (ed.). Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. (10th ed). USA, The Mc Graw Hill Co, 2001; 249-263.
- Tuncer M. Serotonin agonist ve antagonistleri. Kayaalp

- SA (ed). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9.baskı. Ankara, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd.Şti, 2000; 1490-1499.
3. Shih JC. Molecular basis of human MAO-A and MAO-B. *Neuropharmacology* 1991; 4: 1-7.
  4. Nilsson O, Ericson LE, Dalstrom A, et al. Subcellular localization of serotonin immunoreactivity in rat enterochromaffin cells. *Histochemistry* 1985; 82: 351-355.
  5. Furness JB, Costa M. Neurons with 5-Hydroxytryptamine-like immunoreactivity in the enteric nervous system: their projections in the guinea-pig small intestine. *Neuroscience* 1982; 7: 341-349.
  6. Costa M, Furness JB, Cuello ACU, et al. Neurons with 5-hydroxytryptamine-like immunoreactivity in the enteric nervous system: their visualization and reactions to drug treatment. *Neuroscience* 1982; 7: 351-363.
  7. Plassat J-L, Amplaiky N, Hen R. Molecular cloning of mammalian serotonin receptor that activates adenylate cyclase. *Mol Pharmacol* 1993; 44: 229-236.
  8. Hendriks R, Bornstein JC, Furness JB. Evidence for two types of 5-hydroxytryptamine receptor on secretomotor neurons of the guinea-pig ileum. *Naunyn-Schmiedeberg's Archive of Pharmacology* 1989; 339: 409-414.
  9. Mori Y, Ando M. Regulation of ion and water transport across the eel intestine: effects of acetylcholine and serotonin. *J Comp Physiol* 1991; 161: 387-392.
  10. Drasmana MK, Zhu NY, Cruz LS, et al. Gastrointestinal effects of 5-hydroxytryptamine and related drugs. *Life Sciences* 1993; 93: 1651-1661.
  11. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, et al. VII. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev* 1994; 46: 111-229.
  13. Ramirez MJ, Rio JD, Cenarruzabeitia E, et al. On the nature of the 5-HT receptor subtype inhibiting acetylcholine release in the guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol* 1994; 113: 77-80.
  13. Tonini M, Coccini T, Onori L, et al. The influence of neuronal 5-hydroxytryptamine receptor antagonists on non-cholinergic transmission in the guinea-pig excitatory reflex. *Br J Pharmacol* 1992; 107: 5-7.
  14. Pasricha JP Prokinetic Agents, Antiemetics, and Agents Used in Irritable Bowel Syndrome. In: Goodman Gillman (ed.). *Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. (10<sup>th</sup> ed). USA, The Mc Graw Hill Co, 2001; 1025.
  15. Gershon MD. Serotonin: its role and receptors in enteric neurotransmission. *Adv Exp Med Biol* 1991; 294: 221-230.
  16. Small C, Brown MC, Redfern SW, et al. The guinea-pig preparation as a model for 5-HT<sub>1A</sub> receptors: anomalous effects with RS-30199-193. *Br J Pharmacol* 1991; 104: 519-525.
  17. Galligan JJ. Differential inhibition of cholinergic and noncholinergic neurogenic contractions by 5-hydroxytryptamine<sub>1A</sub> receptor agonists guinea pig ileum. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 306-312.
  18. Cohen M.L, Fludzinski L.A. Contractile serotonergic receptor in rat stomach fundus. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243: 264-269.
  19. Baez M, Yu L, Cohen ML. Pharmacological and molecular evidence that the contractile response to serotonin in rat stomach fundus is not mediated by activation of the 5-hydroxytryptamine<sub>1C</sub> receptor. *Mol Pharmacol* 1990; 38: 31-37.
  20. Burka JF, Blair RMJ, Hogan JE. Characterization of the muscarinic and serotonergic receptors of the intestine of the rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Can J Physiol Pharmacol* 1989; 67: 477-482.
  21. Tack JA. A placebo-controlled trial of buspirone, a fundus-relaxing drug in functional dyspepsia: effect on symptoms and gastric sensory and motor function. *Gastroenterol* 1999; 116: A325.
  22. Dhasmana KM, Villalon CM, Zhu YN, et al. Role of 5-HT<sub>1</sub>-like receptors in the increase in intragastric pressure induced by 5-hydroxytryptamine in the rat. *Eur J Pharmacol* 1992; 24: 213: 293-299.
  23. Gershon MD. Review article: roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 Suppl 2: 15-30.
  24. Borman RA, Burleigh DE. Functional evidence for a 5HT<sub>2B</sub> receptor mediating contraction of longitudinal muscle in human small intestine. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 1525-1527.
  25. Ramirez MJ, Cenarruzabeitia E, Rio DJ, et al. Involvement of neurokinins in the non-cholinergic response to activation of 5HT<sub>3</sub> and 5HT<sub>4</sub> receptors in guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol* 1994; 111: 419-424.
  26. Taylor EM, Kaumann AJ. Potentiation of response to sympathetic nerve stimulation and vasoconstrictor

- agents by SK&F 103829 in the feline mesenteric circulation. *Br J Pharmacol* 1994; 111: 264–270.
- 27.** Butler A, Elswood CJ, Burrige SJ, et al. The pharmacological characterization of 5-HT<sub>3</sub> receptors in three isolated preparations derived from guinea-pig tissues. *Br J Pharmacol* 1990; 10: 591–598.
- 28.** Steward LJ, Ge J, Bentley KR, et al. Evidence that the atypical 5-HT<sub>3</sub> receptor ligand, [<sup>3</sup>H]-BRL46470, labels additional 5-HT<sub>3</sub> binding sites compared to [<sup>3</sup>H]-granisetron. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 1781–1788.
- 30.** Eglen RM, Swang SR Walsh LKM et al. Characterization of 5-HT<sub>3</sub> and 'atypical' 5-HT receptors mediating guinea-pig ileal contractions in vitro. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 513–520.
- 30.** Champaneria S, Costall B, Naylor RJ, et al. Identification and distribution of 5-HT<sub>3</sub> recognition sites in the rat gastrointestinal tract. *Br J Pharmacol* 1992; 106: 693–696.
- 31.** Wilmer A, Tack J, Coremans G, et al. 5-Hydroxytryptamine-3 receptors are involved in the initiation of gastric phase-3 motor activity in humans. *Gastroenterology* 1993; 105: 773–780.
- 32.** Heitkemper MM, Bond EF, Gruver MK, et al. A possible 5-HT<sub>3</sub> component of thyrotropin-releasing hormone- induced increases in gastric motility in developing rats. *Dev Pharmacol Ther* 1992; 19: 57–61.
- 33.** Fox A, Morton IK. An examination of the 5-HT<sub>3</sub> receptor mediating contraction and evoked [<sup>3</sup>H]-acetylcholine release in the guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 553–556.
- 34.** Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs* 1998; 55: 173–189.
- 35.** Hesketh PJ. Comparative review of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist in the treatment of acute chemotherapy - induced nausea and vomiting. *Ancr Invest* 2000; 18:163–173.
- 36.** Johnson PJ, Bornstein JC, Furness JB, et al. Characterization of 5-hydroxytryptamine receptors mediating mucosal secretion in guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol* 1994; 111: 1240–1244.
- 37.** Farthing MJG. 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist. *Scandinavian journal of gastroenterology supp.* 1991; 188: 92–100.
- 38.** Tonini G, Vincenzi B, Santini D, et al. Prevention of radiotherapy-induced emesis. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22:17–22.
- 39.** Taniyama K, Makimoto N, Furuichi A, et al. Functions of peripheral 5-hydroxytryptamine receptors, especially 5-hydroxytryptamine<sub>4</sub> receptor, in gastrointestinal motility. *J Gastroenterol* 2000; 35: 575–582.
- 40.** Ramirez MJ, Rio JD, Cenarruzabeitia, et al. On the nature of the 5-HT receptor subtype inhibiting acetylcholine release in the guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol* 1994; 113: 77–80.
- 41.** Kilbinger H, Wolf D. Effects of 5-HT<sub>4</sub> receptor stimulation on basal and electrically evoked release of acetylcholine from guinea-pig myenteric plexus. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1992; 345: 270–275.
- 42.** Tuladher BR, Costall B, Naylor RJ. 5HT<sub>3</sub> and 5HT<sub>4</sub> receptor-mediated facilitation of the emptying phase of the peristaltic reflex in the marmoset isolated ileum. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 1679–1684.
- 43.** Bauras EP, Camilleri M, Burton DD, et al. Selective stimulation of colonic transit by the benzofluran 5-HT<sub>4</sub> agonist, prucalopride, in healthy humans. *Gut* 1999; 44: 682–686.
- 44.** Scott LJ, Perry CM. Tegaserod. *Drugs* 1999; 58: 491–496.
- 45.** Craig DA, Clarke DE. Peristalsis evoked by 5-HT and renzapride: evidence for putative 5-HT<sub>4</sub> receptor activation. *Br J Pharmacol* 1991; 102: 563–564.
- 46.** Buchheit KH, Buhl T. Prokinetic benzamides stimulate peristaltic activity in the isolated guinea pig ileum by activation of 5-HT<sub>4</sub> receptors. *Eur J Pharmacol* 1991; 205: 203–208.
- 47.** Costall B, Naylor RJ, Tuladhar BR. 5-HT<sub>4</sub> receptor mediated facilitation of the peristaltic reflex in the guinea-pig isolated ileum. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 1572–1578.
- 48.** Tuladhar BR, Costall B, Naylor RJ. Putative 5-HT<sub>4</sub> receptor involvement in the relaxations induced by 5-HT in the rat ileum. *Br J Pharmacol* 1991; 104: 151P.
- 49.** Meulemans AL, Schuurkes JAJ. Is the action of cisapride on the guinea-pig ileum mediated via 5-HT<sub>4</sub> receptors. *Eur J Pharmacol* 1992; 212: 51–59.
- 50.** Rizzi CA, Coccini T, Onori L, et al. Benzimidazolone derivatives: A new class of 5-HT<sub>4</sub> receptor agonists with prokinetic and acetylcholine releasing properties in the guinea pig ileum. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;

- 261: 412-419.
- 51.** Tonini M, Rizzi CA, Manzo L, et al. Novel enteric 5-HT<sub>4</sub> receptors and gastrointestinal prokinetic action. *Pharmacol Res* 1991; 24: 5-14.
- 52.** Banner SE, Smith MI, Bywater D, et al. 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonism by SB 204070 inhibits 5-HT-evoked defaecation in mice. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 17 P.
- 53.** Scott CM, Bunce KT, Spaggs CF. Investigation of the 5-HT receptor mediating the maintained short-circuit current response in guinea-pig ileal mucosa. *Br J Pharmacol* 1992, 106: 877-882.
- 54.** Bunce KT, Elswood CJ, Ball MT. Investigation of the 5-HT receptor mechanism mediating the short-circuit current response in rat colon. *Br J Pharmacol* 1991; 102: 811-816.
- 55.** Clayton NM, Gale JD. 5-HT<sub>4</sub> receptors are not involved in the control of small intestinal transit in the fasted conscious rat. *Neurogastroenterol Motil* 1996; 8: 1-8.
- 56.** Reeves JJ, Bunce KT, Humphrey PPA. Investigation into the 5-HT receptor mediating smooth muscle relaxation in the rat oesophagus. *Br J Pharmacol* 1991; 103: 1067-1072.
- 57.** Tuladhar BR, Costrall B, Naylor RJ. Pharmacological characterization of 5-HT receptor mediating relaxation in the rat isolated ileum. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 303-310.
- 58.** Mc Lean PG, Caupar IM, Molenaar PA. Comparative study of functional 5-HT<sub>4</sub> receptors in human colon, rat oesophagus and rat ileum. *Br J Pharmacol* 1995; 115: 47-56.