

Serotoninin Kobay İleumunda M-Reseptörleri Üzerinden Oluşturduğu Etkisinin Dihidroergotamin İle Antagonize Edilmesi*

Mustafa İLHAN
Hakan ORER

DIHYDROERGOTAMINE ANTAGONIZES THE
RESPONSES TO SEROTONIN VIA ACTION ON "M"
TYPE RECEPTORS IN GUINEA-PIG İLEUM

Geliş Tarihi: 3 Ağustos 1988

Kabul Tarihi: 7 Ekim 1989

Hacettepe Üniversitesi. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

• ÖZET

Kobay ileumunda dihidroergotaminin, serotonin (5-HT) ile oluşturulan kasılmalar üzerine olan etkisi incelendi. Dihidroergotamin 5-HT cevaplanm nonkompetitif olarak antagonize etti. Spesifik nöronal 5-HT reseptör (M) antagonisti ICS 205-930 ve spesifik 5-HT düz kas reseptör (D) antagonisti metiserjid kullanılarak ileumdaki 5-HT cevaplanndan nöronal 5-HT reseptörlerinin sorumlu olduğu gösterildi. Spesifik 5-HT reseptör antagonistleri ve dihidroergotamin birlikte kullanılarak bu antagonizmada D-reseptörlerin katkısının olmadığı, dihidroergotaminin kobay ileumunda M-reseptörlerin stimülasyonu ile gelişen serotonin etkisini nonkompetitif olarak antagonize ettiği gösterildi. Bulgular Ucumda serotonin etkisi ile ilgili klasik bilgiler ve son çalışmalar gözönünde bulundularak tartışıldı.

Anahtar Kelimeler:

T Kİ Tıp Bil Araş Dergisi C.8, S.3,1990, 265-272

GİRİŞ

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT)'in kobay ileumunda düz kasta bulunan D-reseptörleri ve intramural kolinerjik sinirlerde bulunan M-reseptörlerini stimüle ederek iki farklı mekanizma ile kasılmaya neden olduğu; M-reseptörlerinin morfin, kokain ve atropin ile, D-reseptörlerini ise dihidroergotamin dahil ergot alkaloidleri ve dibenzilin ile bloke edildikleri Gaddum ve Picarelli

*Bu çalışma, 1987 Sandoz Bilim Ödülleri Yarışması'nda birincilik kazanmıştır.

Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri ARAŞTIRMA Dergisi C.8, S.3, 1990
Turkish Journal of RESEARCH in Medical Sciences V.8, N.3, 1990

• SUMMARY

Antiserotonergic action of dihydroergotamine was studied on isolated segments of guinea-pig tenninal ileum.

Dihydroergotamine noncompetitively antagonized the contractile responses to serotonin. ICS 205-930, a specific 5-HT₁ receptor antagonist, and methysergide, a specific serotonin "D" receptor antagonist, were used to block 5-HT receptors respectively, in order to account the contribution of each kind of receptor on the contractile response elicited by serotonin. After it has been concluded that the responses to serotonin were due to the activation of neuronal "M" receptors, dihydroergotamine was challenged against serotonin either in the presence, or in the absence of 5-HT₁ receptor antagonist ICS 205-930. According to data obtained, the antagonism elicited by dihydroergotamine was due to "M" receptor blockade. The results were discussed.

KeyWords: Serotonin, ICS 205-930, Dihydroergotamine, Guinea-pig İleum,

T J Research Med Sci V.8, N.3,1990, 265-272

(1957) tarafından bildirilmiştir. Serotoninin kobay ileumundaki kasıcı etkisinde D-reseptörleri ile ilgili komponentin varlığının bildirildiği çalışmalar (Giaddum ve Picarelli, 1957) yanında D-reseptörleri ile ilgili komponentin gözlenmediğini bildirir çalışmalar (Day ve Vane, 1963; Buchheit ve diğ., 1985) da vardır. Bugün için serotoninin D- ve M-reseptörleri için elimizde spesifik ve etkin antagonistler vardır (Mctiserjid ve ICS 205-930 gibi) Bradley ve diğ., 1986). Ergot alkaloidlerinin, 5-HT'in damar dışı düz kaslarda

(Sıçan uterusu, sıçan midesi, kobay ileumu gibi) oluşturduğu etkileri antagonize ettikleri bilinmektedir (Müller-Schweinitzer ve Weidmann, 1978).

Çalışmanın amacı, D-reseptörler üzerinde antagonistik etkisi olduğu bildirilen ve bir ergot alkaloidi olan dihidroergotaminin spesifik D-reseptör antagonisti metiserjid (Chand, 1981; Van Nueten ve diğ., 1982; Bradley ve diğ., 1986) ve spesifik M-reseptör antagonisti ICS 205-930 (Donatsch ve diğ., 1984) kullanarak kobay ileumundaki antiserotonin etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dihidroergotaminin antiserotonin etkisi kobay ileumları kullanılarak değerlendirildi. Bir gece önceden aç bırakılan her iki cinsten (3000-350 g) kobaylar kafalarına vurulduktan sonra boyunları kesilerek öldürüldüler. İleum segmentleri (1,5-2,5 cm uzunluğunda) çekumun 10 cm üzerinden alındı ve Edinburgh "Staff" (1970)'in tanımladığı şekilde hazırlandı. Besleyici solüsyon olarak Tyrode solüsyonu (mM olarak: NaCl:136.8; KC1:2.7; MgCl₂:1.1; CaCl₂:1.8; NaH₂PO₄:0.4; NaHCO₃:11.9; Glukoz:5,6) kullanılan deneylerde, solüsyon 37 C sabit sıcaklıkta tutularak %95 O₂ + %5 CO₂ ile gazlandırıldı. Grass Model FT 03 "forcedisplacement" transdüsörü kullanılarak ileumun izometrik kasılmaları Grass Model 7B poligrafa kaydedirildi. Deneylerde 20ml'lik organ banyoları kullanıldı. Preparatlara 1 gramlık istirahat gerimi uygulandı. Otuz dakikalık dengelenme süresinden sonra nonkümülatif olarak 1 Log aralığında uygulanan 5-HT konsantrasyonları ile kontrol 5-HT konsantrasyon cevap eğrisi alındı. Nonkümülatif uygulamada, banyoya konan her farklı 5-HT konsantrasyonuyla preparat 30-40 saniye temasta bırakıldı. Konsantrasyonlar arasında en az 2 kez yıkama uygulanarak, 10⁻⁸ M'den düşük konsantrasyonlarda 5 dakika, daha yüksek konsantrasyonlarda ise 10 dakika beklendi. Her bir 5-HT konsantrasyonu için en az iki eşit cevap elde edilmeden bir diğer konsantrasyona geçilmedi. Serotonin konsantrasyonları yüksek konsantrasyonlar (10⁻⁵ -3x10⁻⁶ M) dışında randomize olarak uygulandı. Yüksek konsantrasyonlar desensitizasyon oluşturabileceğinden randomizasyona dahil edilmedi. Kontrol 5-HT konsantrasyon cevap

eğrisi alındıktan sonra solüsyona antagonist ilave edildi. Antagonist içeren solüsyonla en az 5 kez yıkandı, son yıkamadan 30 dakika sonra 5-HT konsantrasyon cevap eğrisi yukarıda tanımlandığı şekilde tekrarlandı. Her deneyde bir antagonistin 3 farklı konsantrasyonu kullanıldı. Asetilkolin ve atropin kullanılarak yapılan deneylerde de aynı protokol uygulandı.

Kobay ileumunda 5-HT ile elde edilen kasılmalar maksimum kontrol cevabın yüzdesi olarak belirtildi. Sonuçlar Ortalama ± S.H. (Standart Hata) şeklinde ifade edildi. pA₂ ve pD₅₀ değerleri verilirken, parantez içinde %95 güvenlik sınırları da belirtildi. Ortalamalar arası farkın önemini kontrol için "paired" ve "unpaired" t testi kullanıldı. p<0.05 ise karşılaştırılan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Konsantrasyon cevap eğrilerinden maksimum cevabın %50'sini oluşturan 5-HT konsantrasyonları (EC₅₀) bulundu ve doz oranları hesaplandı. Kompetitif antagonizmada antagonistin pA₂ değeri Arunlakshana ve Schild (1959)'in tanımladığı şekilde hesaplandı. Nonkompetitif antagonizmada ise antagonistin pD₅₀ değeri hesaplandı (Van den Brink, 1977).

Şekilde ortalama değerlere tekabül eden noktalar üzerindeki dikey çizgiler standart hatayı, bu çizgiler üzerindeki yıldızlar ise kontrol değerinden anlamlı olarak farklı (P<0.05) olduklarını ifade etmektedir.

Deneylerde kullanılan ilaçlar: Serotonin kreatinin sülfat (Fluka), ICS 205-930 (Sandoz), Metiserjid hidrojensmaleat (Sandoz), Dihidroergotamin mezilat (Sandoz), Asetilkolin hidroklorür (Merck), Atropin sülfat (Merck).

SONUÇLAR

Bir ergot alkaloidi ve serotoninin D-reseptörlerinin spesifik antagonisti olan metiserjid (3x10⁻⁷ -3x10⁻⁶ M) serotoninin kobay ileumundaki konsantrasyon cevap eğrisini değiştirmede (Şekil 1-A). Oysa serotoninin M-reseptörlerinin spesifik antagonisti olan ICS 205-930 (3x10⁻⁸ -3x10⁻⁷ M) serotoninin konsantrasyon cevap eğrisini maksimumu deprese etmeksizin konsantrasyona bağımlı olarak paralel bir şekilde sağa kaydırıldı (Şekil 1-B). ICS 205-930'un pA₂ değeri 7.85 ± 0.27

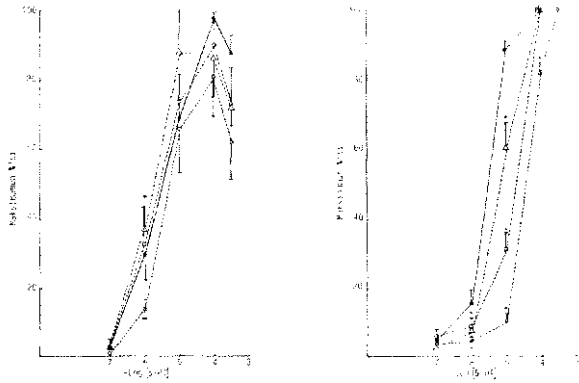
(7.00-8.70) (n=5) olarak hesaplandı. Schild grafiğinde ele edilen doğrunun eğimi (-m = 1.07 ± 0.21) 1'den farklı bulunmadı.

ICS 205-930 (3×10^{-7} M) ve metiserjid (10^{-6} M) varlığında 5-HT konsantrasyon cevap eğrisinde elde edilen sağa kaymanın, tek başına ICS 205-930 (3×10^{-7} M) ile elde edilen kaymadan daha fazla olmadığı aksine daha az olduğu saptandı (Şekil 2).

Dihidroergotamin (3×10^{-6} - 3×10^{-5} M) 5-HT'in konsantrasyon cevap eğrisini konsantrasyona bağımlı olarak maksimum cevabı deprese ederek sağa kaydırıldı (Şekil 3). Bu nonkompetitif dihidroergotamin için pD₂ değeri 4.87 ± 0.09 (4.62-5.11) (n=6) olarak hesaplandı.

Ortamda ICS 205-930 (3×10^{-7} M) varlığında dihidroergotamin 5-HT'e karşı nonkompetitif antagonizma gösterdi (Şekil 4-A). Bu durumda dihidroergotaminin pD₂ değeri 5.12 ± 0.04 (5.00-5.25) (n=5) olarak hesaplandı.

Ortamda metiserjid (10^{-6} M) varlığında dihidroergotaminin düşük konsantrasyonu ile (3×10^{-6} M) belirgin antagonizma elde edilemezken daha yüksek konsantrasyonları ile (10^{-5} M ve 3×10^{-5} M) nonkompetitif antagonizma elde edildi (Şekil 4-B). Bu durumda dihidroergotaminin pD₂

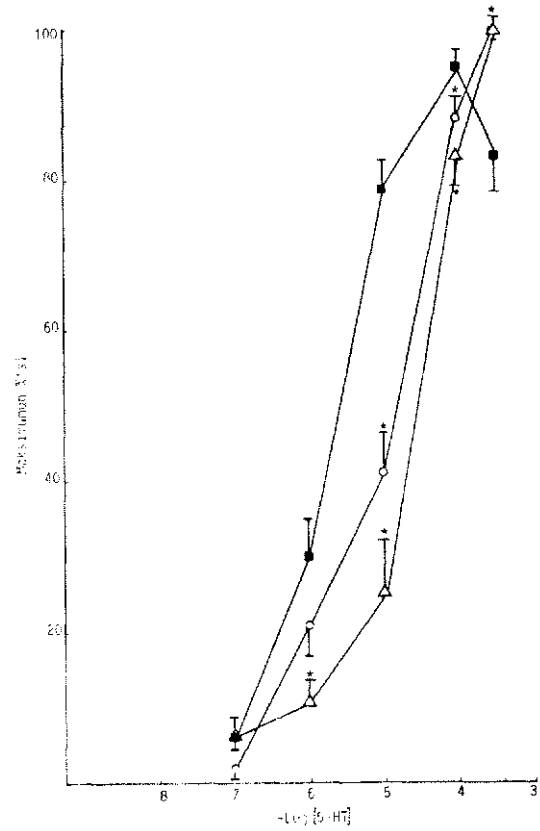


Şekil 1. Kobay ileumunda serotonin cevapları üzerine metiserjid ve ICS 205-930'un etkisi. A) Serotonin cevapları üzerine metiserjidin etkisi (n=10). •—• Kontrol; — Metiserjid varlığında (A—A 3×10^{-6} M; D—D 10^{-6} M ve O—O 3×10^{-6} M). B) Serotonin cevapları üzerine ICS 205-930'un etkisi (n=5). •—• Kontrol; — ICS 205-930 varlığında (A—A 3×10^{-7} M; O—O 10^{-7} M ve O—O 3×10^{-7} M).

değeri 4.61 ± 0.10 (4.40-4.84) (n=10) olarak hesaplandı. Bu değer ortamda ICS 205-930 (3×10^{-7} M) varlığında dihidroergotamin için hesaplanan pD₂ değeri olan 5.12 ± 0.04 (5.00-5.25)'den anlamlı olarak farklı bulundu.

Ortamda ICS 205-930 (3×10^{-7} M) + metiserjid (10^{-6} M) varlığında 5-HT'a karşı dihidroergotamin ile elde edilen nonkompetitif antagonizmada (Şekil 4-C) dihidroergotaminin pD değeri 5.10 ± 0.13 (4.69-5.52) (n=5) olarak hesaplandı.

Dihidroergotamin 3×10^{-6} M konsantrasyonda kobay ileumunda asetilkolinin 10^{-5} M'a kadar olan cevaplarını antagonize etmezken 10^{-5} M'den yüksek asetilkolin ile elde edilen cevaplarını potansiyalize etti. Dihidroergotamin 10^{-5} M konsantrasyonda, asetilkolinin düşük konsantrasyonları ile elde edilen cevaplarla anlamlı bir değişiklik oluşturmazken 10^{-6} M ve 3×10^{-6} M asetilkolin



Şekil 2. Kobay ileumunda serotonin konsantrasyon cevap eğrisinin ICS 205-930 ve ICS 205-930 + metiserjid tarafından değiştirilmesi. —•—• Kontrol (n=25) O—O ICS 205-930 (3×10^{-7} M) + metiserjid (10^{-6} M) varlığında (n=6) A—A ICS 205-930 (3×10^{-7} M) varlığında (n=11).

asetilkolin açığa çıkarıcı etkisinin fizyolojik antagonistidir (Dingledine ve Goldstein, 1976).

Ergot alkaloidlerinin farmakolojisinde alfa adrenoseptörler, dopamin reseptörleri ve 5-HT reseptörleri önemli rol oynarlar. Bir ergot alkaloidi olan dihidroergotaminin kobay ileumunda 5-HT etkisini düz kastaki D-reseptörleri üzerinden antagonize ettiği Gaddum ve Picarelli (1957) tarafından bildirilmiştir. Cerletti ve Doepfner (1958), dihidroergotaminin sıçan uterusunda D-reseptörlerini bloke ederek 5-HT etkisini antagonize ettiğini bildirmişlerdir. LSD (d-liserjik asid dietilamid)'in sıçan uterusunda kuvvetli antiserotonin etkisi olduğu halde, kobay ileumunda çok az etkin oluşu (Gaddum ve Hameed, 1954), veya etkisiz oluşu (Sollero ve diğ., 1956) bu iki dokudaki D-reseptörlerinin farklı olduğunu göstermektedir. Dihidroergotaminin kobay İleumunda antiserotonin etkisi yanında antikolinergik ve antihistaminik etkilerinin de olduğu bildirilmiştir (Radulovic ve diğ., 1983). Kobay ileumunda dihidroergotaminin antiserotonin etkisini değerlendirmeye yönelik olarak yaptığımız çalışmanın sonuçları aşağıda belirtilen nedenlerle 5-HT etkisinden esas olarak nöronal (M) reseptörler üzerinden olan etkinin sorumlu olduğunu ve dihidroergotaminin yaptığı nonkompetitif antagonizmanın M-reseptör aktivasyonu ve buna bağlı olarak gelişen olaylar üzerinden olabileceğini göstermektedir.

Serotoninin D-reseptörlerinin spesifik antagonist! olarak bilinen (Bradley ve diğ., 1986) ve 5-HT reseptör tipleri ile ilgili çalışmalarda söz konusu reseptörleri bloke etmek için kullanılan metiserjid (Fozard ve Mobarok Ali, 1978; Fozard ve diğ., 1979; Buchheit ve diğ., 1985; Richardson ve diğ., 1985; Saxena ve diğ., 1985) sunduğumuz çalışmada 5-HT cevaplarını antagonize etmedi. Oysaki nöronal serotonin reseptörlerinin spesifik antagonist! olan ICS 205-930 (Donatsch ve diğ., 1984) 5-HT cevaplarını kompetitif olarak antagonize etti. Bulunan pA₂ değeri diğer araştırmacıların bulduğu pA₂ değerlerinden (Donatsch ve diğ., 1984; Buchheit ve diğ., 1985; Richardson ve diğ., 1985) farklı değildir. Serotonin konsantrasyon cevap eğrisinde ICS 205-930 + metiserjidle elde edilen sağa kayma tek başına ICS 205-930 ile elde edilen sağa kaymadan fazla değildir ve hatta daha azdır.

Metiserjidin ileumda 5-HT cevaplarını değiştir-memesi, ICS 205-930'un kompetitif antagonizma göstermesi, ICS 205-930 + metiserjidin tek başına ICS 205-930 ile elde edilen antagonizmadan daha fazla antagonizma oluşturmaması yanında 5-HT cevaplarının atropin ile ileri derecede azaltılması bizim çalışma koşullarımızda elde edilen 5-HT cevaplarından esas olarak nöronal komponentin sorumlu olduğunu, düz kas 5-HT reseptörlerinin (D-reseptörleri) katkısının olmadığını göstermektedir. Benzer şekilde kobay ileumunda 5-HT etkisinin nöronal reseptörler üzerinden olduğunu bildiren çalışmalar vardır (Day ve Vane, 1963; Buchheit ve diğ., 1985). Kobay ileumunda 5-HT etkisinde D-reseptörlerinin katkısı olduğunu bildiren çalışmanın (Gaddum ve Picarelli, 1957) sonuçları ile olan çelişkiyi açıklamak zordur. Hernekadar Costa ve Furness (1979) ileumda 5-HT etkisinde nöronal komponentin katkısının çalışılan segmente göre değişiklik gösterebileceğini bildirmişlerse de, kullandığımız ileum segmentinin lokalizasyonu nedeniyle konuya bu şekilde açıklama getiremiyoruz. Bizim sonuçlarımız ve çeşitli araştırmacılar tarafından D-reseptörleri ile ilgili olarak bildirilen farklı sonuçlar kullanılan kobayların yaşı ile ilgili olabilir. Buchheit ve diğ. (1985) genç hayvanlarda (vücut ağırlığı 200g'dan az) metiserjide duyarlı komponentin görüldüğünü, yaşlı hayvanların ileum longitudinal kasındaki 5-HT reseptörlerinin 5-HT'e affinitesinin genç hayvanlarınkine göre daha düşük olduğunu ve bu düşük affiniteli düz kas 5-HT reseptörlerinin normal fizyolojik koşullarda 5-HT'in oluşturduğu kasıcı etkiye anlamlı bir katkıda bulunmadıklarını bildirmişlerdir. Bağlanma çalışmaları ile yapılan araştırmalar da ileumda D-reseptörlerinin varlığını gösterememiştir. Metiserjid 5-HT₁ reseptörlerinin nonselektif antagonisti ve 5-HT₂ reseptörlerinin selektif antagonistidir (Bradley ve diğ., 1986). İleumda yapılan bağlanma çalışmalarında ³H-5-HT bağlanma yerinin 5-HT₁ ve 5-HT₂ reseptörlerine uymadığı, 5-HT₃ reseptörlerine uyduğu gösterilmiştir (Gershon ve diğ., 1985; Bradley ve diğ., 1986). Selektif bir 5-HT₂ reseptör ligandı olan ketanserinin (Leysen ve diğ., 1981) kobay ileumunda 5-HT etkisini antagonize etmediği bildirilmiştir (Kilbinger ve Pfeuffer-Friederich, 1985). Serotoninin adrenerjik ve kolinerjik sinirlerde bulunan eksitatör reseptörleri 5-HT₃ reseptörleridir (Richardson ve Engel, 1986). Adrenerjik sinir ucunda bulunan ve

noradrenalin salıverilmesinin hızlandırılmasından sorumlu olan 5-HT₃ reseptörleri de 5-HT₃ antagonistlerine dan affiniteleri bakımından farklılık gösterirler (Fozard, 1980; Richardson ve diğ., 1985).

Dihidroergotaminin kobay ileumunda 5-HT'e karşı gösterdiği nonkompetitif antagonizmanın derecesinin ortamda nöronal 5-HT reseptör antagonisti ICS 205-930 varlığında artması beklenir. Nitekim bu durumda dihidroergotamin için bulunan pD_a değerinin ortamda ICS 205-930 yokken bulunan pD₂ değerinden anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (unpaired "t" testi ile değerlendirildiğinde). Ancak her iki pD₂ değeri için bulunan %95 güvenlik sınırlarının çakışması nedeniyle bu iki değer arasındaki farkı anlamlı olarak kabul edemiyoruz.

Ortama ICS 205-930 ve metiserjidin birlikte konulması durumunda dihidroergotaminin gösterdiği antagonizmanın gücünün ortamda yalnız ICS 205-930 varken gözlenen antagonizmadan daha az olduğu, her iki durumdaki dihidroergotamin pD₂ değerleri arasındaki farkın anlamlı olmasından anlaşılmaktadır. Bu da muhtemelen metiserjidin salıverilen asetilkolin etkisini potansiyalize etmesine (Glögg ve Turner, 1971) bağlı olabilir.

Kobay ileumunda dihidroergotaminin 5-HT cevaplarını antagonize etmesinde antiasetilkolin (Radulovic ve diğ., 1983) etkisi kısmen sorumlu olabilir, fakat dihidroergotaminin antagonistik etkisinden tamamen sorumlu tutulamaz. Çünkü serotonin cevapların da belirgin antagonizma gösteren dihidroergotamin, asetilkolin konsantrasyon cevap eğrisinde konsantrasyona bağlı tam bir antagonizma gösterecek değişiklik yapmadığı gibi asetilkolinin maksimum cevaplarını da potansiyalize etmiştir. Dihidroergotaminin, asetilkolinin maksimum cevabını potansiyalize etmesi, ergot alkaloidlerinin düz kaslarda asetilkolin etkilerini artırıcı (Müller-Schweinitzer ve Weidmann, 1978) aktivitelerinin olması ile bir ölçüde açıklanabilir. Dihidroergotaminin asetilkolin cevaplarını antagonize etmemesi ve atropinin serotonin cevaplarını ileri derecede deprese etmesi, dihidroergotaminin M-reseptörler üzerinden olan antiserotonin etkisinde antiasetilkolin etkisinin katkısının önemli olmadığını göstermektedir.

Kobay ileumunda 5-HT, nöronal reseptörleri stimüle ederek asetilkolin açığa çıkardığı (Vizi ve

Vizi, 1978) ve bu şekilde etki ettiği bildirilmiştir (Gaddum ve Picarelli, 1957; Day ve Vane, 1963). Son zamanlarda, kobay ileumunda 5-HT'in nöronal reseptörleri uyarması sonucu asetilkolin ile birlikte salıverilen P maddesi (Substans P) 'nin, serotoninin barsak düz kasını kasıcı etkisinden sorumlu olabileceği üzerine çalışmalar artmaktadır (Franco ve diğ., 1979; Chahl, 1982; Buchheit ve diğ., 1985) ileri sürülen teoriye göre, P maddesi içeren nöronlardaki 5-HT reseptörlerinin uyarılması ile salıverilen P maddesi kolinerjik nöronlardan asetilkolin açığa çıkarmakta, bu şekilde salıverilen P maddesi ve asetilkolin birlikte barsak düz kasını kasmaktadır (Buchheit ve diğ., 1985). Kobay ileumunda 5-HT ile oluşturulan atropine duyarlı cevaplardan P Maddesi sorumlu tutulmaktadır (Chahl, 1983). Çalışmamızın sonuçlarına göre 5-HT cevaplarını belirgin olarak antagonize eden dihidroergotaminin, asetilkolin cevaplarını fazla etkilememesi gözönüne alınırsa dihidroergotaminin serotonine karşı oluşturduğu antagonizmada M-reseptörleri düzeyinde bir etkileşme ve/veya P maddesinin salıverilmesi ve/veya düz kas düzeyinde P maddesi ile olabilecek bir etkileşme düşünülebilir.

Serotoninin ağrı oluşturucu etkisini D-reseptör antagonisti metiserjidin etkilememesi, fakat ICS 205-930 tarafından inhibe edilmesi, 5-HT'in bu etkisinden nöronal M-reseptörlerinin aktivasyonunun sorumlu olduğunu göstermektedir (Richardson ve diğ., 1985). Serotonin bradikininin oluşturduğu ağrıyı potansiyalize etmekte ve bu potansiyalizasyon ICS 205-930 ile ortadan kaldırılmaktadır (Richardson ve diğ., 1985). İnsanlarda ve sıçanlarda ICS 205-930 ile ortadan kaldırılmaktadır (Richardson ve diğ., 1985). İnsanlarda ve sıçanlarda ICS 205-930 ile yapılan çalışmalar, deride ve kalbin sağ ventrikülündeki sinir uçlarında M-reseptörlerinin varlığını göstermiştir (Richardson ve diğ., 1985). Bu bulgular, P maddesi ile ağrı arasındaki ilişki ve dihidroergotaminin M-reseptörler üzerinden oluşan 5-HT etkilerini kobay ileumunda antagonize etmesi, ister istemez dihidroergotaminin antimigren etkisinde M-reseptörler üzerinden gelişen olayları antagonize edici bir etkisinin de bulunabileceği gibi bir spekülasyona götürmektedir ve P maddesi ile ilişkinin araştırılmasında yarar vardır.

KAYNAKLAR

1. Arunlakshana, O. ve Schild, H.O: Some quantitative uses of drug antagonists. *Brit. J. Pharmacol.* 14,48-58,1959.
2. Bradley, P.B., Engel, G., Feniuk, W., Fozard J.R., Humprey, P.P.A., Middlemiss, D.N., Mylecharane, E.J., Richardson, B.P. ve Saxena, P.R.: Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacol.* 25,563-576,1986.
3. Buchheit, K.H., Engel, G., Mutschler, E. ve Richardson, B.: Study of the contractile effect of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the isolated longitudinal muscle strip from guinea-pig ileum. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 329, 36-41, 1985.
4. Cerletti, A. ve Depfner, W.: Comparative study on the serotonin antagonism of amide derivatives of lysergic acid and of ergot alkaloids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 122, 124-136,1958.
5. Chahl, L.A.: Evidence that the contractile response of the guinea-pig ileum to capsaicin is due to substance P release. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 319, 212-215, 1982.
6. Chahl, L.A.: Substance P mediates atropine-sensitive response of guinea-pig ileum to serotonin. *European J. Pharmacol.* 87,485-189, 1983.
7. Chand, N.: Reactivity of isolated trachea, bronchus and lung strips of cats to carbachol, 5-hydroxytryptamine and histamine: Evidence for the existence of methysergide sensitive receptors. *Brit. j. Pharmacol.* 73, 853-857,1981.
8. Costa, M. ve Furness, J.B.: The sites of action of 5-hydroxytryptamine in nerve-muscle preparations from the guinea-pig small intestine and colon. *Brit. J. Pharmacol.* 65, 237-248,1979.
9. Day, M. ve Vane, J.R.: An analysis of the direct and indirect actions of drugs on the isolated guinea-pig ileum. *Brit. J. Pharmacol.* 20,150-170, 1963.
10. Dingle, R. ve Goldstein, A.: Effect of synaptic transmission blockade on morphine action in the guinea-pig myenteric plexus. *J.Pharmacol. Exp. Ther.* 196, 97-106,1976.
11. Donatsch, P., Engel, G., Richardson, B.P. ve Stadler, P.: ICS 205-930: A highly selective and potent antagonist at peripheral neuronal 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors. *Brit. J. Pharmacol.* 81, 34P, 1984.
12. Edinburgh "Staff: Pharmacological Experiments in isolated Preparations. 1st. Edition. LondonChurchill Livingstone, 1970.
13. Fozard, J.R.: differences between receptors for 5-hydroxytryptamine on autonomic neurones. *Brit. J. Pharmacol.* 70,143P-144P, 1980.
14. Fozard, J.R., Mobarok Ali, A.T.M.: Receptors for 5-hydroxytryptamine on the sympathetic nerves of the rabbit heart. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 301, 223-235. 1978.
15. Fozard, J.R., Mobarok Ali, A.T.M. ve Newgosh, G.: Blockade of serotonin receptors on autonomic neurones by (-) -cocaine and some related J. *Pharmacol.* 59, 195-210, 1979.
16. Franco, R., Costa, M. ve Furness, J.B.: Evidence for the release of endogenous substance P from intestinal nerves. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 306, 195-201, 1979.
17. Gaddum, J.H. ve Hameed, K.A.: Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharmacol.* 9, 240 - 248, 1954.
18. Gaddum, J.H. ve Picarelli, Z.P.: Two kinds of tryptamine receptor. *Brit. J. Pharmacol.* 12,323-328,1957.
19. Gershon, M.D., Takaki, M., Tamir, H. ve Branchek, T.: The enteric neural receptor for 5-hydroxytryptamine. *Experientia* 41,863-868, 1985.
20. Glegg, A.M. ve Turner, P.: Cholinergic interactions of methysergide and cinanserin on isolated human smooth muscle, *arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 191, 301-309, 1971.
21. Kilbinger, H. ve Pfeuffer-Friederich, I.: Two types of receptors for 5-hydroxytryptamine on the cholinergic nerves of the guinea-pig myenteric plexus. *Brit. J. Pharmacol.* 85, 529-539, 1985.
22. Leysen, J.E., Awouters, f., Kennis, L., Laduron, P.M., Vandenberg, J. ve Janssen, P.A.J.: Receptor binding profile of R 41468, a novel antagonist at 5-HT2 receptors. *Life Sci.* 28,1015-1022, 1981.
23. Muller-Schweinitzer, e. ve Weidmann. II. Basic pharmacological properties. *Ergot Alkaloids and Related Compounds'da.* Ed. Berde, B. ve Schild, H.O. S:87-232 Berlin: Springer-Verlag, 1978.
24. Radulovic, S., Djordjevic, N.ve Kazic, T.: The effect of ergot alkaloids ergosinine, dihydroergosine and dihydroergotamine on neurotransmission and contractility of the isolated ileum of the guinea-pig. *J.Pharm. Pharmacol.* 36,814-819, 1983.
25. Richardson, B.P. ve Engel, G.: The pharmacology and function of 5-HT3 receptors. *TINS* 9,424-428,1986.
26. Richardson, B.P., Engel, G., Donatsch, P. ve Stadler, P.A.: Identification of serotonin M-receptor subtypes and their specific blockade by a new class of drugs. *Nature* 316, 126-131,1985.
27. Rocha e Silva, M., Valle, J.R. ve Picarelli, Z.P.: A pharmacological analysis of the mode of action of serotonin (5-hydroxytryptamine) upon the guinea-pig ileum. *Brit. j. Pharmacol.* 8,378-388,1953.
28. Saxena, P.R., Heiligers, J., Mylecharane, E.J. ve Tio, R.: Excitatory 5-hydroxytryptamine receptors in the cat urinary bladder are of the M-and 5-HT2-type. *J.Auton.PHarmacol.* 5,101-107,1985.

29. Sollero, L., Page, I.II, ve Salmoiraghi, G.C. : Brom-lysergic acid diethylamide: A highly potent serotonin antagonist. J. Pharmacol. Exp. Ther. 117, 10-15,1956.
30. Van den Brink, E.G.: General theory ofdrug-receptor interactions. Kinetics of Drug Action'da. Ed.Van Rossum, J.M. s: 179-254, BerlimSpringer-Verlag, 1977.
31. Van Nueten, J. M., Leysen, I.E., Vanhoutte, P.M. ve Janssen, P A : Serotonergic responses in vascular and non-vascular tissues. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 256,331-334,1982.
32. Vizi, V.A. ve Vizi, E.S.: Direct evidence of acetylcholine releasing effect of serotonin in the Auerbach plexus. J. Neural Transmission 42,127-128,1978.