

HİSTAMİNİN ENFLAMASYONDAKİ ROLÜ, ANTİHİSTAMİNİK BİLEŞİKLERİN ENFLAMASYONA KARŞI VE ANTIENFLAMATUVAR BİLEŞİKLERİN HİSTAMİNE KARŞI ETKİLERİ

Dr.Esin ŞENER
Dr. İsmail YALÇIN
(A.Ü.Eczacılık Fakültesi)

ÖZET: Histaminin enflamasyondaki rolü araştırılmış ve antihistaminik bileşiklerin enflamasyondaki etkileri, anti-enflamatuvar bileşiklerin de histamine karşı etkileri derlenmiştir.

Histaminin enflamasyon oluşumunda etkisinin bulunduğu, antihistaminik bileşiklerin enflamasyona karşı, anti-enflamatuvar bileşiklerin de histamine karşı etkilerinin olduğu saptanmıştır (47 literatür).

THE ROLE OF HISTAMINE IN INFLAMMATION, ACTIVITY OF THE ANTIINFLAMMATORY COMPOUNDS AGAINST HISTAMINE

SUMMARY: The role of histamine in inflammation, antiinflammatory activity of the antihistaminic compounds and activity of the antiinflammatory compounds against histamine were active against histamine (47 references).

KEYWORDS: Histamine, Antiinflammatory Activity.

Etki mekanizması henüz tamamen aydınlığa kavuşmamış olan anti-enflamatuvar etki çalışmaları, günümüze dek süregelmektedir. Bu konuda bir çok görüş ileri sürülmektedir. Bu görüşlere yer vermeden önce, kısaca enflamasyonun safhalarını gözden geçirmekte yarar vardır.

İlk uyarı ile enflamasyon başladıktan sonra, hemen histamin, serotonin ve bradikinin gibi mediyatörler ortama salıverilirler. Mediyatörler salıverildikten sonra, vazodilatasyon ve vasküler permeabilitede artmadan dolayı ödem ve şişme görülür. Daha

sonra lökosit göçü başlar ve fagositoz görülür. Bu safhaları, incinen yerin onarılması için fibroblastların artarak, yeni bağ dokusunun oluşması nedeniyle iyileşme veya kronik ve dejeneratif enflamasyon takip eder (1,2).

Bu safhalardan oluşan enflamasyon, çeşitli mekanizmalar ile açıklanabilmektedir. Enflamasyonun hücresel düzeyde oluşumundaki olaylar Şekil 1'de verilmektedir. (3). Uzun yıllar boyunca prostaglandinlerin sentezinin inhibisyonu ile anti-enflamatuvar etkinin ortaya çıkabileceği görüşü benimsenmiştir. Bu konu ile ilgili bir çok çalışma mev-

cuttur (4-9). Özellikle, asit özellikteki nonsteroid antienflamatuvar bileşiklerin (NSAID) etki şekilleri buna bağlanmaktadır. Farmakologlar, prostaglandinler üzerinden olan antienflamatuvar etki mekanizmasının, 2 şekilde olabileceği görüşündedirler. Bu görüşlerden birisi, etki mekanizmasının prostaglandinleri antagonize ederek olduğu, diğeri ise prostaglandin sentezini inhibe etmek suretiyle olduğudur (6). Ancak, 2. yolun daha geçerli olacağı görüşü savunulmaktadır (6).

1970'li yıllardan sonra antienflamatuvar etki mekanizmasının prostaglandinlerin yanısıra, siklik AMP üzerinden olduğu görüşü de benimsemeğe başlanılmıştır (10-13). Siklik AMP'nin enflamasyondaki rolünü gösterir şemalar Şekil 2 (10) ve Şekil 3 (14)'de verilmiştir. Siklik AMP üzerine etki 3', 5'-siklik AMP fosfodiesterazı inhibe etmek suretiyle olabilmektedir (12, 13). Böylelikle siklik AMP seviyesinin düşmesinin önüne geçilebilmektedir. Histaminin de 3', 5'-siklik AMP fosfodiesteraz (13) ve siklik AMP seviyesi (10) ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

Şekil 1'de de görüldüğü gibi histaminin önemli bir enflamasyonmediyatörlerinden birisi olmasının ve siklik AMP ile ilişkisinin bulunmasının (10, 13) yanısıra, enflamasyon esnasında dilatasyon yaparak kapiller permeabiliteyi de arttırdığı bilinmektedir. (14). Enflamasyon esnasında histidin dekarboksilazın (HD) aktivitesi arttığından histamin oluşumu da artmaktadır. Bu nedenlerden dolayı histaminin enflamasyondaki rolünü ve an-

tenflamatuvar etki ile olan ilişkisini araştırarak derlemeyi tasarladık.

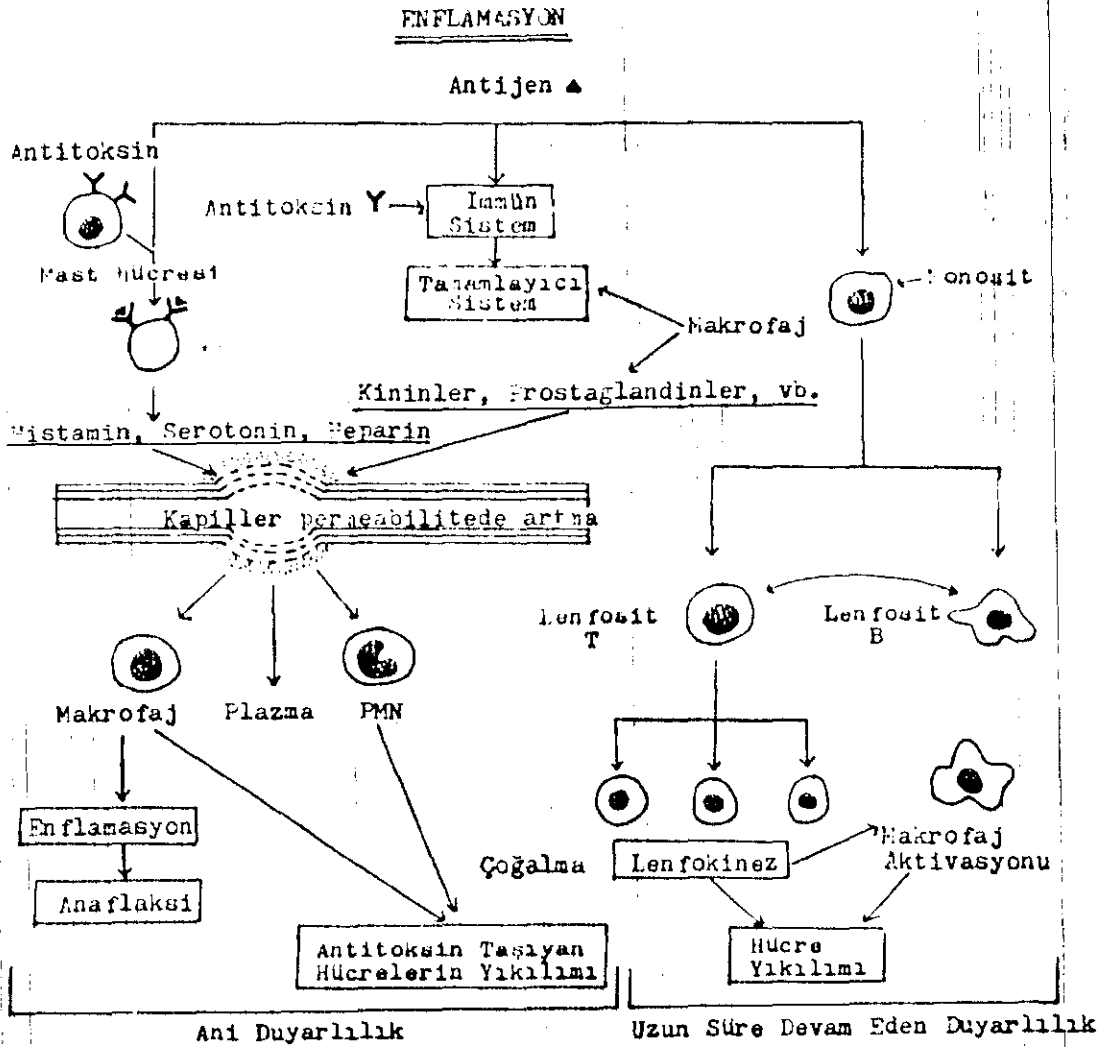
HİSTAMİNİN ENFLAMASYONDAKİ ROLÜ:

Histaminin enflamasyondaki rolünü ve antienflamatuvar etki ile olan ilişkisini açıklayabilmek için bugüne kadar bir çok çalışma yapılmıştır. histaminin oluşturduğu Lewis'in üçlü cevabı ortaya çıktığından beri histaminin bir enflamasyon mediyatörü olduğu görüşü ortaya çıkmıştır (15).

Bhatt ve Sanyal aseptik enflamasyon esnasında, histamin içeren mast hücrelerinin karakteristik değişimlere uğradıklarını saptamışlar ve sıçanlarda yaralar açarak meydana getirilen enflamasyonda histaminin etkilerini incelemişlerdir (16). Bir grup sıçandan operasyonla histamin çıkarılmış, diğeri bir grup ise kontrol olarak kullanılmıştır. Histamin içermeyenlerde, ilk 24 saatteki enflamasyon oranı, kontrol grubuna göre % 25 az olmuştur. Yine, fare ve sıçanlardaki deri ve iç organ aseptik enflamasyonları esnasında, histamin seviyesinin arttığı gözlenmiştir (17).

Stern ve ark. da sıçanlarda histamin dokusu çıkarıldıktan sonra oluşturulan enflamasyonun, normal şartlarda meydana gelen enflamasyona göre farklı olduğunu belirtmişler ve normal enflamasyona göre daha az nekroz ve ödem oluştuğunu, dokunun kendisini daha kolay yenileyebildiğini saptamışlardır (18).

Genellikle mast hücrelerinde depolanmış halde bulunan histaminin, az miktarda da mikrosirküler sistemin çok yakınında bulunan HD tarafından

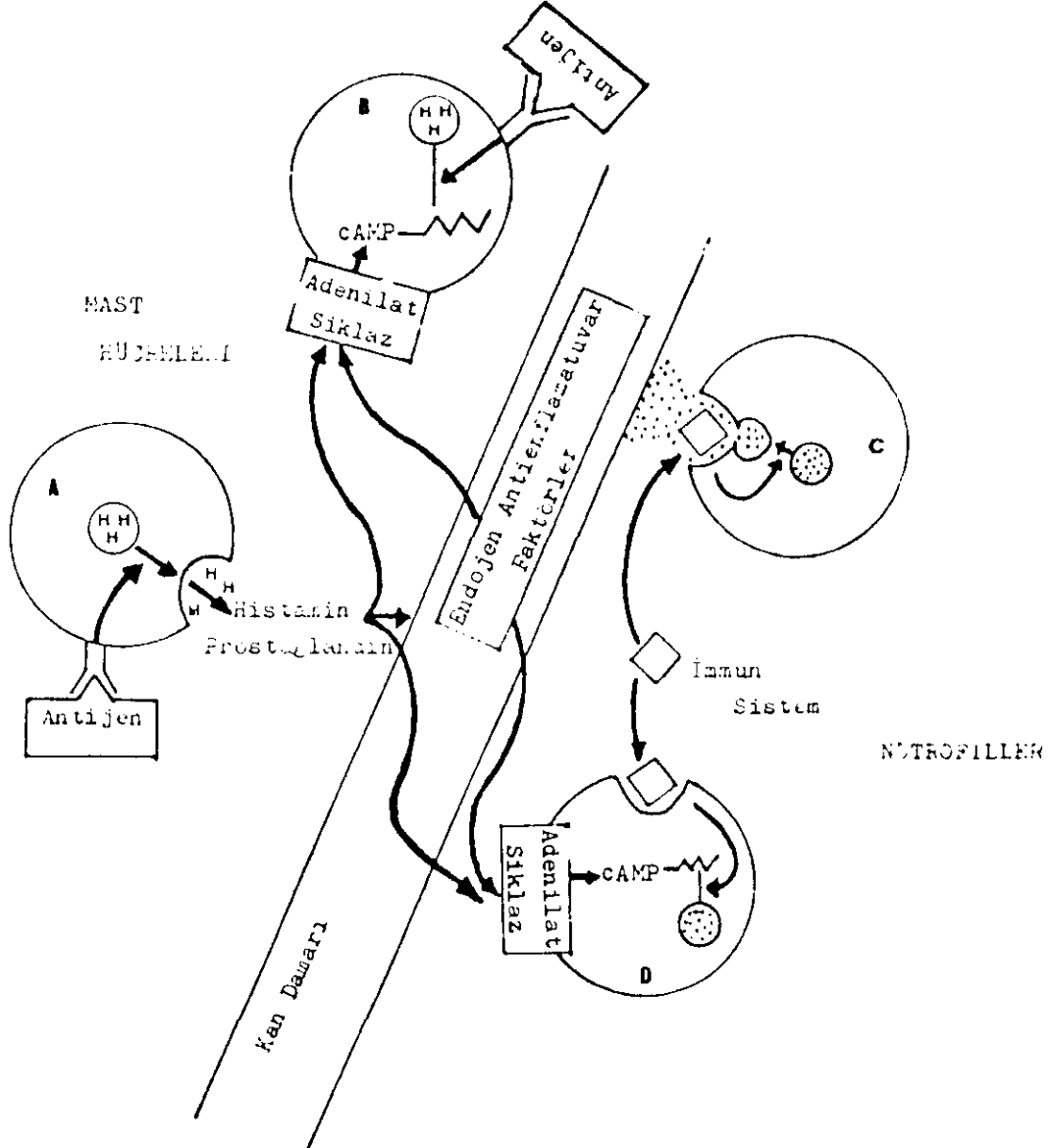


Şekil 1: Enflamasyonun hüresel düzeyde oluşumu (3).

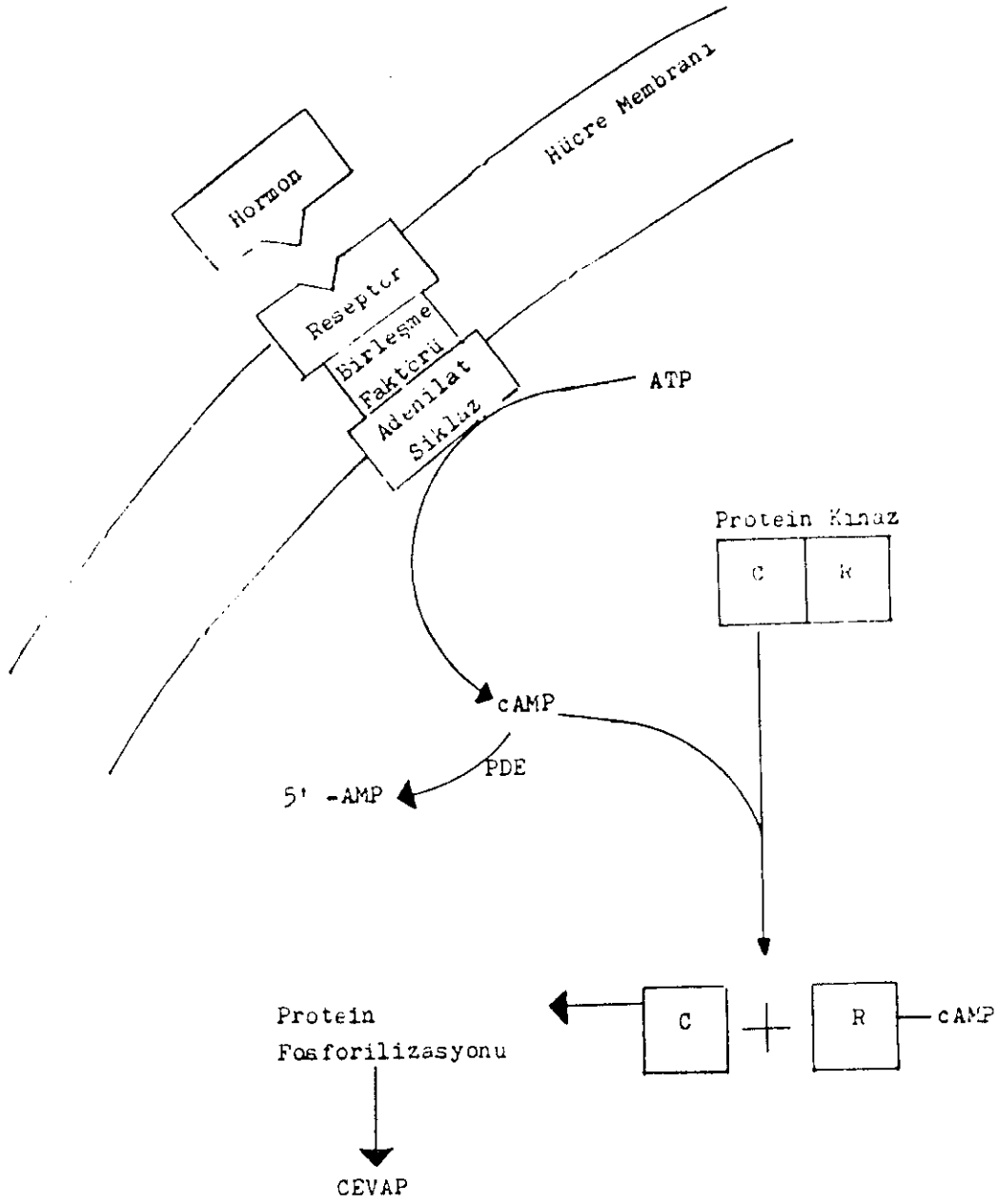
sentezlenerek küçük kan damarlarının dokularında ya da yakınlarında, dokuların gereksinim gösterdikleri kanı sağlamak amacıyla serbest halde buldukları saptanmıştır (19). Bu histaminin, enflamasyonun yavaş fazı olarak seyreden ilk fazında oluşan mikrosirküler değişikliklere neden olan, ana mediyatör olduğu belirtilmiştir. Mikrosirküler değişiklikler olarak kılcal damarların açılması, dilatasyonun geçici olarak geniş damarları etkilemesi, kateşolaminlere damar kaslarının duyarsız kalması, kendi kendine damar çapının

daralması, su, elektrolit ve proteinlere karşı geçirgenliğin artması, endotelin şişmesi ve bu tabakada çatlakların oluşması gibi olaylar sıralanmaktadır. Oluşan bütün bu değişikliklerin, histamin seviyesinin artması ile paralel gittiği belirtilmektedir.

Benflamasyonda oluşturdukları etki de araştırılmış ve bradikinin ile histaminin kapiller permeabiliteye olan etkilerinin additif olduğu, mediyatörlerden herhangi birisinin saliverilmesinin kapillerlere zarar verdiği, bu durumun



Şekil 2: Siklik AMP'nin enflamasyondaki rolü (10).



C: Katalitik birimi.
R: Regulator birimi.

Şekil 3: Siklik AMP'nin enflamasyondaki rolü (14).

diğer mediyatörün saliverilmesine uyarı olduğu, da ortaya konulmuştur (18). Bradikinin ve histamin karşılaştırıldığında, bradikininin histaminden daha fazla vazodilatasyon yaptığı, buna karşılık histaminin bradikinininden daha çok kapillerlere zarar verdiği bulunmuştur.

Antienflamatuvar etkide histaminin rolünün tam olarak açıklığa kavuşabilmesi için, yıllardır bir çok araştırmacı antihistaminik bileşiklerin enflamasyona etkilerini ve antienflamatuvar bileşiklerin histamine karşı etkilerini incelemiştir.

ANTİHİSTAMİNİK BİLEŞİKLERİN ENFLAMASYONA KARŞI ETKİLERİ

Antihistaminik bileşiklerin enflamasyondaki rolünü incelemek amacıyla, Haley ve ark. Tripelamin, Klorosiklizin, Antergan, Neoantergan, Antistin (Fenazolin), Antallan, Fenegan, Kloroprofenpiridamin, Benadril ve Linadril gibi bir çok antihistaminik bileşiği ele almış ve bu bileşiklerin kılcal damarların önünü tamamen kapatarak, histaminin etki yapmasını engellediklerini ileri sürmüşlerdir (20, 21). Bu bileşikler arasında Antalan, Kloroprofenpiridamin ve Antergan lokal olarak oldukça etkili bulunmuşlardır. (21)

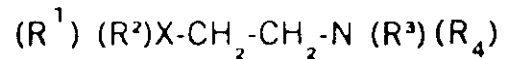
Aynı zamanda adrenerjik blokaj ajanı olan B-haloaminlerden Dibenamin gibi bazı antihistaminikler kılcal damarları büzmektedirler (18). Kılcal damarları büzen bileşikler, genellikle damar kaslarına da etki etmelerine rağmen, antihistaminiklerin böyle bir duruma sebebiyet veremedikleri saptanmıştır (19).

Enflamasyon testlerinden olan Trypan testinde antihistaminik bileşikler kısmen ya da tamamen etkili olabilmektedirler (22). Lokal olarak histamin verildiği zaman eozinofil lökositlerde artış olduğu gözlenmiştir (23). Allerji nedeniyle oluşan iltihaptaki sızıntıda ise bazofillerin arttığı dikkati çekmektedir. Mast hücreleri ve bazofil lökositlerde bulunan histamin salıverildiğinde, doku eozinofilinde artış meydana gelmektedir. Ekzamlı hastalarda kantaridin ile oluşturulan kabarcıklarda, bol miktarda eozinofil ve bazofil görülmüştür. Histaminin de eozinofil ve bazofilleri arttırdığı saptanmıştır. Eozinofillerin artışı bazı antihistaminiklerle inhibe edilmeye çalışılmış, ancak olumlu sonuç vermemiştir (23, 24).

Bolam ve ark. karagen ile oluşturulan ödemde, Mepiramin ve Metilserjit karışımının etkili olduğunu bulmuşlardır (25).

Maling ve ark. histaminin ödem oluşumunda etkili olduğunu belirtmişlerdir (26). Formaldehit ile oluşturulan ödemde ve urat ödeminde de antihistaminik bileşiklerin etkili oldukları bulunmuştur (26, 27).

48/80 bileşiği ile oluşturulan ödem Prilamin, Tripelamin, Antazolin ve Prometazin ile inhibe edilebilmektedir (26). Bu bileşiklerin genel yapıları aşağıdaki şekildedir:



Bu yapıda etilamin grubu bulunduğu yapı olarak histamine benzediği görülmektedir, bu nedenle de histamin ile yarıştığı düşünülmektedir.

Tripirolidin ve Klorfeniraminde X yerinde C olduğundan histamine karşı spesifik etki göstermektedirler. Histamin ve serotoninin birlikte inhibe etmeleri açısından etilendiamin türevleri (N = N), diğerlerinden (X = C, O) daha potenttirler. 1-İsoproterenol ve Epinefrin de histaminin oluşturduğu ödemi inhibe etmektedirler. 1-İsoproterenolün, çok az miktarda kullanılarak bazı hücre ve dokularda siklik AMP seviyesini arttırdığı da görülmüştür (26, 28, 29). Mediyatörlerin saliverilmesi azaldıkça siklik AMP seviyesi de artmaktadır (26).

Church ve ark. histamin tarafından oluşturulan enflamasyonun H_1 reseptör blokörleri ile inhibe edilebileceğini, H_2 reseptör blokörlerinin ise etkisiz olduklarını ileri sürmüşlerdir (30). Bu çalışmada, Siproheptadinin histamin ile oluşturulan ödemde etkili olduğu ortaya konulmuştur. Buna karşılık, Woodward ve ark. H_2 reseptör blokörlerinden Simetidin ve H_1 reseptör blokörlerinden Mepiraminin kobay kulağında karagen ile oluşturulan ödemdeki etkilerini incelemişler ve Simetidin ile Mepiraminin gerek tek başlarına, gerekse de karışım halinde vasküler değişimlerde etkisiz olduklarını gözlemişlerdir (31). Ancak, kobay kulağında karagen ile yapılan deneylerde birçok steroid ve nonsteroid antienflamatuvar bileşik de etki göstermemiştir. Simetidin, Mepiramin ve İndometazin ile karışım halinde verildiğinde çok az da olsa etki gösterdiği bulunmuştur. Aynı zamanda, Hrakova ve ark. da H_2 reseptör blokörlerinin ödem oluşumunda etkisiz olduğu saptamışlardır (32). Buna karşılık Owen ve ark. 48/80 bileşiği ile oluşturulan enflamasyonda

Simetidin ve Mepiraminin etkili olduklarını ortaya koymuşlardır (33). Di Rosa ve ark. da histamin antagonistlerinin, karagen ile oluşturulan ödemde kobaylarda etkili olmadıkları halde, sıçanlarda etkili olduklarını bulmuşlardır (34). Bu verilerden de histamin antagonistlerinin enflamasyonun yaratılış tekniği ile kullanılan canlıların cinsine bağlı olarak etki gösterdikleri ortaya çıkmaktadır.

ANTIENFLAMATUVAR BİLEŞİKLERİN HİSTAMİNE KARŞI ETKİLERİ:

Antienflamatuvar etkili bileşiklerin de histamine karşı etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla Skidmore ve ark. antienflamatuvar etkili İbuprofen, Fenilbutazon, İndometazin, Flufenamik Asit ve Salisilik Asit türevlerinin HD'a etkileyerek, histamin oluşumunu engellediklerini ortaya koymuşlardır (35). Birçok nonsteroid antienflamatuvar bileşik, invitro olarak histamin oluşumunu inhibe etmektedirler (35).

Bir HD inhibitörü olan NSD 1055, Antiflojistik etki göstermektedir (36). Sıçanda oluşturulan enflamasyonda histamin miktarı azaltıldıktan sonra NSD 1055 verildiğinde, bu bileşiğin antiflojistik etkisinin artmış olduğu görülür. Buradan da dokudaki histamin miktarı azaldıkça enflamasyonun da azaldığı sonucu çıkmaktadır.

Whitehouse ve Skidmore, Salisilik Asit, Fenilbutazon gibi bazı nonsteroid antienflamatuvar ilaçların (NSAIDS) invivo olarak HD'ın aktivitesini inhibe ettiklerini belirtmişler ve bu bileşiklerin antienflamatuvar etkilerini bu yolla gösterdiklerini savunmuşlardır (38). Bu bulgular üzerine Radwan ve

West NSAIDS'dan olan Salisilik Asit, İndometazin, Fenilbutazon, Flufenamik Asit, Mefanamik Asit, NSD 1055 HD'ı inhibe ederken, diğer bileşikler etkisiz kalmışlardır. Midenin pilora bölgesinde NSD 1055 % 54 oranında inhibisyon göstermiş, indometazin yüksek konsantrasyonda etkili olmuştur. Sıçandan alınan fetal ekstresinde de konsantrasyonlarına bağlı olarak tüm bileşikler, HD'ı inhibe etmişlerdir.

Histamin verilmesi ile meydana getirilen trake basıncının azalması NSAIDS'dan Fenilbutazon, Amidopirin, Fenazon ve Sodyum Salisilat ile inhibe edilebilmektedir (38). Petillo ve ark. invitro olarak İndometazin, Fenilbutazon, Asetilsalisilik Asit, Flufenamik Asit gibi asidik özellikteki bazı NSAIDS'ın HD'ı inhibe ettiklerini saptamışlardır (39). Asidik özellikte anti-eflamatuvar bir bileşik olan İndometazinin etkisini prostaglandin sentezini inhibe etmek suretiyle gösterdiği bulunmuştur. Bunun yanısıra kısmen histamin saliverilmesini de önlediği gözlenmiştir (10).

Antijen ve 48/80 bileşiği gibi uyarıcılar tarafından mast hücrelerinden histamin saliverilmesini NSAID'lar verilen dozlarına bağlı olarak inhibe etmektedirler (13, 40, 41). Bu etkinin mast hücrelerindeki fosfodiesterazın inhibisyonu ile siklik AMP seviyesinin yükselmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (13).

Ayrıca, NSAIDS invitro olarak ATP içeriğine etdiklerindendolayı histaminin saliverilmesine engel oldukları ileri sürülmektedir (40). Histamin saliverilmesinin önlenmesi, ATP seviyesinin azalması ile paralel gitmektedir. NSAIDS'ın invivo olarak, invitrodan da-

ha etkili oldukları da bu çalışmada ortaya konulmuştur.

Kobay ile umunda histamin ile oluşturulan kasılma da İndometazin, Flufenamik Asit Bufeksamak ile önlenmektedir (42-44). İndometazinin bu etkisi prostaglandin E₁, E₂ ve F₂ ile azaltılabilmektedir (42-45).

Stendahl ve ark. da Dapsonun dermatitis herpetiformisdeki, Sulfasalazinin ülseratif kolitistideki etkilerinin deride ve mukoz dokuda bulunan mast hücrelerinden histamin saliverilmesini inhibe etmek suretiyle olduğunu ortaya koymuşlardır (46).

Daha bir çok NSAIDS önemli bir enflamasyon mediatörü olan histamin ya da histamin ile oluşturulan ödemini inhibe edebilmektedirler (47). Ancak, antihistaminik etkili bileşikler NSAIDS'a oranla daha fazla inhibisyon yapmaktadırlar (42).

SONUÇ VE TARTIŞMA:

Enflamasyonun ilk fazında histamin ortama saliverilmektedir. Histamin saliverilmesi sonucu vazodilatasyon ve vasküler permeabilitede artış görülür (2, 18). Enflamasyon mekanizmaları olarak prostaglandinlerin sentezlerinin inhibisyonu (4-9) ve siklik AMP üzerine etki (11-13), dolaylı olarak enflamasyonda da etkili olmaktadır. Bu nedenle enflamasyonda histaminin rolü araştırılmıştır.

Yapılan çalışmalarda histaminin organizmada bulunmadığı hallerde enflamasyon şiddetinin daha az olduğu saptanmıştır (16, 18). Böylelikle histaminin enflamasyon oluşumunda etkisinin bulunduğu ortaya çıkmaktadır.

Antienfamatuar etkide histaminin rolünün tam olarak açıklanabilmesi için bir çok araştırmacı, antihistaminik bileşiklerin enflamasyona karşı antienflamatuvar bileşiklerin de histamine karşı etkilerini incelemiş ve antihistaminik bileşiklerin enflamasyonda (22, 25-27, 30, 34), antienflamatuvar bileşiklerin de histamin karşısında (10, 14, 35-44) genellikle etkili oldukları saptanmıştır.

Bütün bunlardan da histaminin, özellikle enflamasyon esnasında ortama salıverdiği başlangıç fazında etkisinin bulunduğu, antienflamatuvar bileşiklerin aynı zamanda histaminin oluşturduğu enflamasyonda da etkili olabildikleri, antihistaminik bileşiklerin ise enflamasyonun tedavisinde kullanılabileceği sonucu çıkmaktadır.

KAYNAKLAR :

1. Shen, T.Y., "nonsteroidal Antiinflammatory Agents", Wolff, M.E. (ed), **Burger's Medicinal Chemistry**, New York-Chichester-Brisbane-Toronto, John Wiley and Sons, III, 1206, 1980.
2. Coyne, W.E., "Nonsteroidal Antiinflammatory Agents and Antipiretics", Burger, A. (ed), **Medicinal Chemistry**, New York-London-Sydney-Toronto, Wiley-Interscience, II, 953-975, 1970.
3. Shen, T.Y., "Nonsteroidal Antiinflammatory Agents", Wolff, M.E. (ed), **Burger's Medicinal Chemistry**, New York-Chichester-Brisbane-Toronto, John Wiley and Sons, III, 1208, 1980.
4. Bowmann, W.C., Rand, M.J., "The Immune System and Inflammatory Mechanisms", **Textbook of Pharmacology**, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 13, 18-20, 1980.
5. Bowmann, W.C., Rand M.J., "Prostaglandins", **Textbook of Pharmacology**, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 12, 39-40, 1980.
6. Flower, R.J., "Drugs Which Inhibit Prostaglandin Biosynthesis", **Pharmacol. Rev.**, 25 (1), 33-63, 1974.
7. Graf, P., Glatt, M., Brune, K., "Acidic Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs Accumulating in Inflamed Tissue", **Experientia**, 31 (8), 951-953, 1975.
8. Yoshimoto, T., Yamamoto, S., Hayaishi, O., "Selective Inhibition of Prostaglandin Endoperoxide Thromboxane Isomerase by 1-Carboxyalkyl-imidazoles", **Prostaglandins**, 16 (1), 529-539, 1978.
9. Shen, T.Y., "Toward More Selective Antiarthritic Therapy", **J. Med. Chem.**, 24(1), 1-5, 1981.
10. Melmon, K.L., Bourne, H.R., "Mechanisms of Inflammation", **Clin. Pharmacol. Ther.**, 16 (5 Part 2), 886-891, 1974.
11. Caprino, L., Borelli, F., Fualchetti, R., "Effect of 4,5 - Diphenyl - 2 - bis - (2-hydroxyethyl) aminoxazol (Ditazol) on Platelet Aggregation, Adhesiveness and Bleeding Time", **Arzneim. -Forsch. (Drug Res.)** 23 (9), 1277-1282, 1973.

12. Novinson, T., Hanson, R., Dimmitt, M.K., Simon, L.N., Robins, R.K., O'Brien, D.E., "3 - Substituted 5,7 - Dimethylpyrazolo (1,5-) pyrimidines, 3',5'-Cyclic-AMP Phosphodiesterase Inhibitors", *J. Med. Chem.*, 17(6), 645-648, 1974.
13. Whittle, B.J.R., "Calcium and the Inhibition of Histamine Release from Rat Peritoneal Mast Cells by Non-steroid Antiinflammatory Agents." *Br. J. Pharmacol*, 58(3), 446, 1976.
14. Meyer, B.R., "Analogues of Cyclic Nucleotides", Wolff, M.E. (ed), *Burger's Medicinal Chemistry*, New York - Chichester - Brisbane - Toronto, John Wiley and Sons, II, 1202, 1980.
15. Radwan, A.G., West, G.B., "The Effect of Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs on Histamine Formation in the Rat", *Br. J. Pharmac. Chemother.*, 33, 193-198. 1968.
16. Bhatt, K.G.S., Sanyal, R.K., "Association of Histamine and 5-Hydroxy-tryptamine with the Inflammatory Processes", *J. Pharm. Pharmacol.*, 15, 78-79, 1963
17. Bhatt, K.G.S. Sanyal, R.K., "The Role of Histamine and 5-Hydroxy-Tryptamine in Inflammatory Processes", *J. Pharm. Pharmacol.*, 16, 385-393, 1964.
18. Stern, P., Nikulin, A., Ferluga, J., "The Role of Histamine and Bradykinin in the Inflammatory Process", *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 140, 528-538, 1962.
19. Schayer, R.W., "Histamine and Autonomous Responses of the Microcirculation; Relationship to Glucocorticoid Action", *Ann. New York Acad. Sci.*, 116, 891-898, 1964.
20. Haley, T.J., Harris, D.H., "The Effect of Topically Applied Antihistaminic Drugs on the Mammalian Capillary Bed", *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 95, 293-302, 1949.
21. Haley, T.J., Andem, M.R., "The Effect of Several New Antihistaminic Drugs Upon the Mammalian Capillary Bed", *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 100, 393-397, 1949.
22. Silva, M.R., "Chemical Mediators of the Acute Inflammatory Reaction", *Ann. New York Acad. Sci.*, 116, 899-904, 1964.
23. Juhlin, L., Baekken, T., "Histamine Induced Increase of Basophil and Rosinophil Leukocytes in Inflammatory Exudates", *Acta dermat.-venereol.* 45, 349-354, 1965.
24. Eidinger, D., Raff, M., Rose, B., "Tissue Eosinophilia in Hypersensitivity Reactions as Revealed by the Human Skin Window", *Nature*, 196, 683, 1962
25. Bolam, J.P., Elliott, P.N.C., Ford-Hutchinson, A.W., Smith, J.H., "Histamine, 5-Hydroxytryptamine, Kinins and the Antiinflammatory Activity of Human Plasma Fraction in Carrageen - Induced Paw Oedema in the Rat", *J. Pharm.*

- Pharmac.* 26, 434-440, 1974.
26. Maling, H.M., Webster, M.E. Williams, M.A., Saul, W., Anderson, W., "Inflammation Induced by Histamine, Serotonin, Bradykinin and Compound 48/80 in the rat: Antagonists and Mechanisms of Action", *J. Pharmacol, Exp. Ther.*, 191(2), 300-310, 1974.
 27. Brown, J.H., Mackey, H.L., Rig-gilo, D.A., Schwartz, N.L., "Studies on the acute Inflammatory Response. II. Influence of Anti-histaminics and Catecholamines on Formaldehyde Oedema", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 160, 243-248, 1968.
 28. Baxter, J.H., "Histamine Release from Rat Mast Cells by Dextran. Effects of Adrenergic Agents, Theophylline and Other Drugs", *Proc. Soc. Exp. Biol, Med.*, 141, 576-581, 1972.
 29. Tauber, A.I., Kaliner, M., Stech-schulte, D.J., Austin, K.F., "Im-munological Release of Histami-ne and Slow Reacting Substances of Anaphylaxis from Human Be-ings", *J. Immunol*, 111, 27-32, 1973.
 30. Church, M.K., Miller, P., "Simp-le Models of Histamine and 5-Hydroxy-tryptamine induced Inflammation using the mouse pinna", *Br. J. Pharmacol.* 55(2), 315, 1975.
 31. Woodward, yD.F. Pipkin, M.A., Raval, P., Owen, A.A., "Effect of Histamien H_1 -and H_2 -Receptor Antagonists, Steroidal and Nons-teroidal Antiinflammatory Agents on Carrageenin-Induced Inflam-mation of the Guinea-Pig Ear", *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 257, 295-306, 1982.
 32. Harokava, Z., Bayer, B.M., Alme-dia, A.P. Beaven, M.A., "Eviden-ce that Histamine does not Parti-cipate in Carrageenin-Induced Pleurisy in Rats", *Europ. J. Phar-macol.*, 62, 17-25, 1980.
 33. Owen, D.A., Poy. E., Woodward, D.F. "Evaluation of the Role of Histamine H_1 -and H_2 -receptors in Cutaneous Inflammation in the Guinea-pig Produced by Histami-en and Mast Cell Dgranulation", *Br. J. Pharmacol.*, 69, 615-623, 1980.
 34. Di Rosa, M., Dunn, C.J., Yama-moto, S., Willoughby, D.A., Giro-ud, J.P., "Further Studies on Carrageenin-induced Pleurisy in Rats", *J. Path.*, 116, 117-124, 1975.
 35. Skidmore, I.F., Whitehouse, M.W. "Inhibition of Histamine Formation Catalysed by Substrate -Specific Mammalian Histidine Decarboxylases. Drug Antogonism of Aldhyde Binding to Protein Amino Groups", *Biochem. Phar-macol.* 15, 1965-1983, 1966.
 36. Nikulin, A., Stern, P., Zeger-Vidovic, Z., "The Significance of Histamine in the Inflammation Process", *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 166, 305-312, 1967.
 37. Whitehouse, M.W., Skidmore, I.F., "Concerning the Regulation

- of Some Diverse Biochemical Reactions Underlying the Inflammatory Response by Salicylic Acid, Phenylbutazon and Other Acidic Antirheumatic Drugs", *J. Pharm. Pharmac.*, 17, 668-671, 1965.
38. Aarson, P.N. "Effects of Bradykinin and Antiinflammatory Agents", *Acta Physiol. Pharmacol. Neerl.*, 15, 223-242. 1969.
 39. Petillo, J.J., Gulbenkian, A., Tabachnick, I.I. A., "Effects in vivo and in vitro of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Histidine Decarboxylase", *Biochem. Pharmacol.*, 18, 1784-1788, 1969.
 40. Champion, G.D., Day, R.O., Ray, J.E., Wade, D.N., "The Effect of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Adenosine Triphosphate Content and Histamine Release from Rat Peritoneal Cell Suspensions Rich in Mast Cells", *Br. J. Pharmac.* 59, 29-33, 1977.
 41. Yamasaki, H., Saeki, K., "Inhibition of Mast Cell Degranulation by Antiinflammatory Agents", *Arch. Int. Pharmacodyn.* 168, 166-179, 1967.
 42. Famaey, J.P., Fontaine, J., Reuse, J., "The Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Cholinergic and Histamine-Induced Contractions of Guinea-pig Isolated Ileum", *Br. J. Pharmac.*, 60, 165-171, 1977.
 43. Chong, E.K. Downing, O.A., "Selective Inhibition of Angiotensin-induced Contractions of Smooth Muscle by Indomethacin", *J. Pharm. Pharmac.*, 25, 170-171, 1977.
 44. Bennett, A., Eley, K.G. Stockley, H.L., "The Effects of Prostaglandins on Guinea-pig Isolated Intestine and their Possible Contribution to Muscle Activity and Tone", *Br. J. Pharmac.* 54, 197-204, 1975.
 45. Eckenfels, A. Vane, J.R. "Prostaglandins, Oxygen Tension and Smooth Muscle Tone", *Br. J. Pharmac.*, 45, 451-462, 1972.
 46. Stendahl, O., Molin, L., Lindroth., M., "Granulocyte-Mediated Release of Histamine from Mast Cells", *Int. Arch. Allergy appl. Immun.*, 70, 277-284, 1983.
 47. Schayer, R.W., "Evidence that Histamine is an Intrinsic Regulator of the Microcirculatory System", *Am. J. Physiol.*, 202, 66-67, 1962.