

TROMBO-EMBOLİK TIP SEREBROVASKÜLER OLAYLARDA HİSTAMİN METABOLİZMASINDA DEĞİŞMELER

Mehmet Özmenoğlu* Hasan Gürhan** Ş.Ş. Komsuoğlu***

Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Beyin kan damarlarını tutan patolojik olayların yol açtığı hastalıklar serebrovasküler hastalık olarak tanımlanmaktadır. Serebrovasküler hastalıkların bir bölümü trombüs veya emboli sonucunda gelişmekte, olaydan beynin çeşitli bölümleri etkilenmektedir. 40 yaşın üstü ve 65 yaşın altındaki kişilerde hastalık insidansı anlamlı olarak fazlalasmaktadır (19,23,2,18).

Dolaşım homeostasisi, periferik damarların sinirsel ve hümorale uyarılara karşı, dengeli cevaplar vermeleriyle sağlanmaktadır. Sinirsel uyarılar, özellikle büyük damarlar (Arterler) için önemlidir. Buna karşılık daha küçük damarlarda (örneğin, arterioller) ve kan-dokümadde geçişinin yapıldığı fonksiyonel damarlar bölümünde (kapillerler) özellikle hümorale mekanizmalar önem kazanmaktadır. Organizmada, adı geçen geçişin yapıldığı damar bölümü çok büyük bir alanı kaplamaktadır. Bu alanın kontrolü için hümorale mekanizmalar kullanılması, sinirsel kontrole oranla tercih edilir (14). Hümorale kontrolde iki tip farklı özellikli ajan kullanılmaktadır. Organizmada büyük bölgeleri ilgilendiren homeostatik dengelenmeler için hormonlar, küçük bölgeleri ilgilendiren lokal değişimler için ise otakoid'ler (doku hormonları) fonksiyon görmektedirler.

Çeşitli otakoidlerin (bazı katekolaminler, peptid yapısında hormonlar, yağ asidi yapısında prostaglandinler ve amin yapısında bazı maddeler seretonin, histamin) bu kontrol mekanizmasında etkili oldukları bilinmektedir (20,21).

* K.Ü. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

** K.Ü. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanı.

*** K.Ü. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Doçenti.

Bu maddeler içinde özellikleri iyi bilinen histamindir. Histamin, terim olarak doku amini anlamındadır (10). Bütün dokularda histaminin varlığı, sentezi, yıkımı ve reseptörlerinin olduğu bilinmektedir. Bu şekilde histamin depolanması ve reseptörleri damar yataklarında dikkati çekmektedir (7,1,3).

Schayer'e göre, histamin esas fonksiyonunu mikrosirkülasyonun düzenlenmesinde yapmaktadır (21). Ateroskleroz gibi, damarda yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açan durumlarda, bu mikrosirkülasyon mekanizma işleyişi bozulmaktadır. Bu durumda doku perfüzyonu da olaydan etkilenmekte ve meydana gelen ödem perfüzyonu daha da bozarak dokuların beslenmesindeki aksamanın yanısıra, damarların beslenmesini de aksatmakta ve olay damarda giderek artan yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olmaktadır. Bu zeminde yapısı bozulan damarlarda kanın pıhtılaşma eğilimi artmakta ve lokal veya daha büyük bölgeleri ilgilendiren infarktlar gelişebilmektedir.

Yukarıda tanımlanan mekanizmalar göz önüne alındığında, vasküler homeostasisin bozulmasına paralel olarak yukarıda adı geçen hümmoral maddelerin ve bu arada histaminin etkilerinde ve sentez hızında değişiklikler olabileceği beklenir.

Kahlson ve Rosengren grubu, yaptıkları çalışmalarla çeşitli hayvanlarda organizmadaki histamin sentez hızıyla idrar histamin çıkışı arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (11). Aynı tür ilişki, insan için de söz konusudur. Örneğin, allerjik olayların görüldüğü veya mastositomali kişilerde de idrarla histamin çıkışı artmaktadır (4,17). Bu çalışmalarda, tromboembolik tip serebro-vasküler olay geçiren hasta grubunda, mikrosirkülasyonda etkisi olan histaminin metabolizmasındaki farklılıkların araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

1- Trombo-embolik olayın saptanmasında olgular Nöroloji kliniğimizden toplanmış olup, hasta grubunda 24 kişi incelenmiş, kontrol grubunda ise 14 sağlıklı kişi değerlendirilmiştir. Hasta grubunda geçici iskemik atakla seyredip, nörolojik defisiti 1-2 saatte veya 24 saatten az bir sürede düzelen olgu grubu değerlendirilmiştir. Grupların öyküsünde bir veya birkaç kez geçici iskemik atak varlığına özellikle dikkat edilmiştir. Hastaların allerjik öyküsünün bulunmasına ayrıca özen gösterilmiştir. Çalışma komada olmayan hastalar-

da yapılmıştır. Olguların tam fizik ve nörolojik muayeneleri yapılmış, gereken hastalara lomber ponksiyon (LP), elektroansefalografi (EEG), arteriografi (karotid, aksiller ve femoral) ve sınırlı olarak bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) uygulanmıştır (Tablo I).

Tablo I : Olgu bulguları (8,12)

OLGU NO	CİNSİYET	KAN BASINCI (mm Hg)	YAŞ	DİG EKZAMINLARI		HİP TANSİYON SİBELİ		EKG BULGULARI	EEG	LP	ARTERİOGRAFI	BBT (BİLİGSİZARLI BEYİN TOMOG.)
				1	2+	<2	2+					
1	K	130/80	40					N (Normal)	N	N		
2	E	160/100	55	*		*		N	N	N		
3	E	160/90	56					N	N	N	sol arteriog. yetersiz olma	
4	E	150/100	58	*		*		non-specific ST değ.	N	N		
5	E	160/95	55					N	N	N		
6	K	215/115	86					ayrık atrial fibrilasyon	voltaj depresyonu	N		
7	E	150/90	69		*	*		N	N	N	sol karotid A. arteriograf. kolesterosklerozis, damla 2.	
8	E	175/105	70					atrial fibrilasyon	N	N		
9	E	220/110	60		**			N	N	N	sol karotid A. arteriograf. damla 2.	
10	E	140/95	63					N	N	N		
11	E	145/90	61					N	N	N		
12	E	170/120	60					seyrek ventriküler ve atrial extrasistolik	c-temporal bölgede sığda 50.000. z.a. birleşim.	N		
13	K	160/100	55	*		*		N	N	N	sol karotid A. arteriograf. yetersizlik	
14	E	120/70	49	*	*	*		N	N	N	orta düzeyde bsp. baskı	
15	E	150/105	56	*	*	*		N	N	N		beyin sınıp infarkta
16	E	180/90	60	*	*	*		eski inferior duvar MI		N	femoral arteriog. yetersiz	sol karotid A. arteriograf. yetersizlik
17	E	140/90	71					geçirilmiş MI	N	N		
18	E	115/60	70	*	*	*		geçirilmiş MI	N	N		
19	K	190/100	51					N	N	N		
20	K	110/65	70	*	*	*		N	N	N		
21	E	130/80	55	*	*	*		inferior duvar MI	N	N		
22	K	130/90	53	*	*	*		yaygın ön duvar miyokard iskemisi	sol c-temo-por bölge yaygın orta düzeyde baskı	N		sol-krone temp. infarkta
23	K	170/100	57					sol vent. hipertrofi	N	N		
24	E	190/110	65	*	*	*		N	sol krone temp. hipotansiyon	N		sol parietalde infarkta

(MI : myokard infarktüsü, c : sentro, z.a. : Zemin aktivitesi, hpv (1) : hiperventilasyon)

2- Hasta ve kontrol grubunda yaş, arteriel kan basıncı açlık kan şekeri (AKŞ), total lipid ve kolesterol düzeyleri kriter olarak seçilip, değerlendirilmiştir (Tablo II, III).

3- İdrar örnekleri, hastaların ataktan sonra hastaneye müracaat ettikleri anda tedavî edilmemiş ve herhangi bir ilaç kullanmamışken alınmıştır. Histamin tayini, ion değiştirme kromatografisi metodu ile Dowex kolonlarında saflaştırıldıktan sonra spektrofotometrik metodla tayin edilmiştir (24). Değerler aynı kolonlarda, aynı işlemlerle elde edilen standart histamin değerleriyle karşılaştırılmıştır.

4- Kreatinin tayini Folin ve Wu metoduna göre (9) tayin edilmiş olup, histamin çıkışı kreatinin çıkışına oranlı olarak hesaplanmıştır.

Tablo II : Kontrol grubu (n=14) yaş, cinsiyet, akş, plazmada total lipid, kolesterol ile idrarda histamin, kreatinin ve histamin/kreatinin değerleri.

OLGU NO	CINSİYET	YAŞ	AKŞ %mg (açlık kan şekeri)	TOTAL LİPID (% mg)	KOLESTEROL (% mg)	HİSTAMİN (ng/ml)	KREATİNİN (µg/ml)	HİST/KREAT.
1	E	53	85	574	188	31.3	160.4	0.19
2	E	54	89	640	190	18.4	46.4	0.39
3	K	50	78	565	176	24.4	140.0	0.17
4	K	44	84	700	185	14.3	48.5	0.29
5	K	45	76	680	194	11.3	51.9	0.21
6	E	65	80	585	178	11.9	131.3	0.09
7	E	53	94	614	160	18.9	82.3	0.22
8	K	50	96	578	175	13.6	107.7	0.12
9	E	48	85	695	186	10.8	87.3	0.12
10	K	48	94	486	170	25.3	147.6	0.17
11	E	50	79	650	200	18.2	95.8	0.18
12	K	67	80	675	180	10.4	83.2	0.12
13	E	43	83	418	186	18.4	115.0	0.16
14	E	54	90	578	175	9.9	255.3	0.03
		517±1.88	85.2±1.73	602.7±21.5	181.6±2.76	16.9±1.73	110.9±14.79	0.17±0.02

BULGULAR

1- Hasta ve kontrol grubunun klinik, laboratuvar değerleri Tablo I, II, III'de gösterilmiştir. Olgu grubu total lipid düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir. ($p<0.0005$) Olgu grubu total lipid düzeyleri yönünden ikiye ayrılarak lipid düzeyi yüksek olan ve olmayan grup olarak tekrar değerlendirildiğinde, bunların histamin/kreatinin oranları karşılaştırılmış ve her iki grupta da istatistiksel açıdan, bu oran kontrol grubundan yüksek bulunmuş ve anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p<0,05$).

2- Olgu ve kontrol grubunda yaşla orantılı olarak histamin/kreatinin ve total lipid düzeyleri değerlendirildiğinde, arada bir korelasyon kurulamadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

3- Erkek ve kadınlarda kontrol grubu ile olgu grubu arasındaki histamin/kreatinin değerlerinin karşılaştırılmasında, gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark

gözlenmemiştir (Tablo IV : $p>0,05$). Kontrol ve hasta grupları olarak değerlendirmeye alındığında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir. (Tablo IV : $p>0,05$).

Tablo III : Hasta grubu (n=24) akş, plazmada total lipid, kolesterol ile idrarda histamin, kreatinin, histamin/histamin/kreatinin değerleri.

OLGU NO	AKŞ %mg (açlık kan şekeri)	TOTAL LİPİD(%mg)	KOLESTEROL (%mg)	HİSTAMİN (ng/ml)	KREATİNİN (µg/ml)	HİST/KREAT.
1	69	832	182	15.7	117.0	0.13
2	149	576	155	20.9	134.7	0.15
3	72	800	180	15.2	106.16	0.14
4	90	885	224	37.8	63.5	0.59
5	84	738	197	29.8	61.8	0.48
6	122	915	210	11.1	84.9	0.13
7	94	1024	192	17.5	26.3	0.66
8	127	896	177	12.9	71.4	0.18
9	90	926	232	8.5	65.3	0.13
10	94	815	200	23.0	137.4	0.16
11	84	630	195	25.8	117.2	0.22
12	122	1088	255	20.7	92.8	0.22
13	100	1290	320	18.4	59.2	0.31
14	80	1120	255	41.4	148.5	0.27
15	98	441	178	39.2	92.9	0.42
16	102	573	200	27.4	162.4	0.16
17	90	915	441	25.6	126.5	0.20
18	94	672	147	21.2	76.0	0.27
19	90	620	380	14.9	33.3	0.44
20	80	756	211	17.7	52.4	0.33
21	110	926	232	19.4	88.9	0.21
22	84	644	180	24.8	121.7	0.20
23	96	1100	213	21.9	80.8	0.27
24	94	721	190	30.4	167.9	0.18
	96.4 ± 3.7	829.2 ± 41.82	222.7 ± 14.0	23.8 ± 2.54	95.4 ± 7.9	0.27 ± 0.03

Tablo IV : Erkek ve kadınlarda kontrol grubu ile hasta grubu arasındaki Histamin/Kreatinin değerlerinin karşılaştırılması.

	Erkek H/K	Kadın H/K	
Kontrol Grubu	0.173 ± 0.04	0.180 ± 0.03	$p>0.05$
Hasta Grubu	0.273 ± 0.04	0.258 ± 0.04	$p>0.05$
	$p>0.05$	$p>0.05$	

TARTIŞMA

Histamin organizmada yaygın olarak bulunan bir doku hormonudur (10,5). Histaminin özellikle kapiller damar yatağında, arteriöl ve venül gibi küçük damarlarda, büyük damarlarda ve ayrıca kalpte etkileri olduğu gösterilmiştir. Dale'li izleyen araştırmacılar, özellikle 1930'larda başlayarak Fransa'da sentez edilen histamin reseptör antagonistlerinden yararlanarak, histaminin söz konusu vasküler etkilerini, özel reseptörleri aracılığıyla yaptığını göstermişlerdir (3). Bu bulgular dolaşım sisteminde H1 ve H2 - reseptörlerinin birlikte bulunduğunu göstermektedir. Yapılan araştırmalar büyük damarlardan 70 mikron çapındaki arteriöllere kadar, H1 - reseptörlerinin uyarılmasının damarlarda vasokontriksiyona, H2 - reseptörlerinin uyarılmasının vazodilatasyona neden olduğunu göstermiştir. 70 mikronun altındaki küçük damarlarda her iki reseptörün uyarılmasının vasodilatasyona yol açtığı gösterilmiştir (3). Bu küçük damarlarda histamin uygulaması vazodilatasyonun yanısıra, damarlardan interstisyer bölgeye sıvı geçmesine de neden olmaktadır. Damarlardan dokuya madde geçişinin fazla olduğu bölgelerde histamin metabolizmasından sorumlu enzimlerin fazla miktarda bulunduğu gözlenmiştir (13). Bu tür enzimlere (özellikle histaminaz) barsak, karaciğer, plasenta damarlarında fazla miktarda rastlanmaktadır. Bu bulgular histaminin kalpten kapillerlere kadar bütün dolaşımında kan akımının düzenlediğini ve ayrıca dokuların gereksinmesine bağlı olarak madde transferini kontrol ettiğini düşündürmektedir.

Histaminin organizmadaki fonksiyonu sadece dolaşımın ve madde alışverişinin düzenlenmesinde değildir. Mast hücrelerinde ve bazofil lökositlerde bulunan histamin farklı niteliktedir ve bu histaminin antijen-antikör bileşimi sonucunda dolaşıma karışması, allerjik anafktik reaksiyonlardan sorumlu tutulmuştur. Ayrıca midede perietal hücrelerde bulunan histamin, mide asidinin salgılanmasından sorumludur. Santral sinir sisteminde nöronlarda bulunan histamin ise nöromediatör olarak fonksiyon yapmaktadır (6).

Vasküler histamin konusunda 1950'lerden beri yapılan çalışmalarda (1,7,21) histaminin vasküler fonksiyonlarda sorumlu bir etken olduğu, bu fonksiyonlardaki bir aksamada refleks olarak artmasına neden olacağı beklenir. Organizmada histamin sentez hızıyla, idrarla histamin çıkışı arasında ilişki vardır. Dolayısıyla böyle bir sentez artışı idrar histaminini inceleyerek gösterilebilir.

Çalışmamızda akut serebral trombo-embolik infarkt geçirmiş veya geçici iskemik atakla gelen 24 vakada idrar histamin düzeyleri ölçülmüş ve aynı yaş grubundan sağlıklı kişilerle karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda serebral infarkt'ı izleyen dönemlerde idrarla histamin çıkışından anlamlı bir fark olduğu görülmektedir. Daha önce belirttiğimiz gibi, organizma histaminin çeşitli kaynakları vardır. Olasılıkla en büyük iki kaynak vasküler histaminle, mast hücresi histaminidir. Bu iki kaynak dinamik olarak incelendiği zaman belirli farklılıklar göstermektedir. Mast hücresi histamini, yavaş sentez edilen ve özellikle allerjik anaflaktik olaylarda hızla boşaltılan bir histamin kaynağıdır. Bu boşalan kaynağın yerine konması uzun süre almaktadır (yarı ömrü yaklaşık 7 gün) (15). Vasküler kaynaklı histamin sentez dinamiği farklıdır. Bu kaynaktan gelen histamin, hızla sentez edilmekte ve devamlı olarak salgılanmaktadır.

Bu özellikler nedeniyle mast hücresi kaynağından gelen bir histamin artışının kısa sürede yükselip düşmesi, buna karşılık vasküler kaynaklı histaminin yavaş yükselip, düzeylerini uzun süre devam ettirmesi beklenir ve olaydan sonra geçen zaman içindeki idrar örneklerinde, histamin idrar düzeylerinin zaman içindeki değişimi incelenirse kaynağı hakkında fikir edinmek mümkün olabilir (24). Çalışmamızda idrar örnekleri hastalığın başlangıcından sonra farklı zamanlarda alınmıştır. Geçen süre ile idrar histamini düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığı zaman 24 saatlik bir dönemde, zamanla idrar histamini arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

Bu bulgu gözlemlenen histamin artışının vasküler kaynaktan geldiğini düşündürmektedir.

İncelenen hasta ve kontrol grubunda idrar histaminin düzeylerinin dağılımı oldukça dar bir sınır içinde saptanmaktadır. Literatürde, mast hücresi kaynaklı histaminin söz konusu olduğu allerjik olaylarda incelenen histamin düzeylerinin dikkati çekici bir şekilde arttığı bildirilmektedir (16). İncelenen gerek hasta, gerekse kontrol grubunda bir allerji hikayesi yoktur ve idrar histamininin gruplar içinde dağılımının dar sınırlar içinde olması, allerji bağımlı histaminin gözlemlenen değişikliklerde etikili olmadığını düşündürmektedir.

Özellikle hasta grubunda yaş oldukça geniş sınırlar içinde değişmektedir. Fakat yapılan incelemelerde, yaşla histamin düzeyleri arasında da anlamlı bir fark görülmemiştir.

Sonuç olarak, akut serebral trombo-embolizm olgularında idrar histamininin kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yükseldiği görülmektedir. Yukarıda belirtilen özellikleri nereniyle bu ölçülen idrar histamininin organizmadaki histamin sentezini yansıttığı ve vasküler kaynaklı histaminin yükselmeden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Olay, serebral infarkt sonucunda kanlanamayan bölgelerden kalkan reflex uyarılarla, histamin sentezinin artması şeklinde yorumlanabilir.

Diğer organ infarktüslerinde de aynı şekilde vasküler histamin sentezinde artma beklenir. Bütün bu histamin sentez artışları idrara yansımaktadır. Öte yandan, beyin histamin sentezinin idrardan önce beyin omurilik sıvısına (BOS) yansması ve serebral infarktten sonra BOS'ta belirgin histamin düzeyi yükselmeleri beklenebilirdese, BOS'taki histamin düzeylerinin normalde kullanılan yöntemlerle ölçülebilirlik sınırının altında oluşları nedeniyle bu şekilde bir değerlendirme mümkün olmamıştır.

Histaminin vasküler fonksiyonlardaki, yukarıda belirtilen rolü göz önüne alındığı zaman bu maddenin her iki tip reseptör antagonistlerinin, bu fonksiyonlarda etkili olması beklenir. Bu özellik nedeniyle trombo-embolizm insidanısının gerek profilaksisinde, gerekse olaydan sonra, piyasada giderek artan bu histamin reseptör antagonistlerinin kullanılmasına dikkat edilmesi gerekecektir.

ÖZET

Bu çalışmada, akut trombo-embolik tip serebrovasküler olaylarda idrarda histamin çıkışı ölçülmüş ve sonuçlar aynı yaştaki normal kontrol grubu ile karşılaştırılmış, histaminin mikrosirkülasyon üzerindeki etkisi ve histamin metabolizmasındaki çeşitli farklılıklar tartışılmıştır.

SUMMARY

Change in Histamine Metabolism in the Thrombo-Embolic Type of Cerebrovascular Disease

Histamine excretion in urine in patients with thrombo-embolic type of acute cerebrovascular disease is measured and results are compared with same age normal control subjects. The effect of histamine on the microcirculation is studied and the various differentiations are discussed in histamine metabolism.

KAYNAKLAR

1. Adams, M.D., Hodgins, P.M. : Characteristics of histamine disposition in vascular smooth muscle, *Pharmacology*, 14 : 330-338, 1976.
2. Adams, R.D., Victor, M. : Principles of Neurology, Third Edition, 569-640, 1985.
3. Altura, B.M., Haevy, S. : Cardiovascular actions of histamine. *Handbook of Experimental Pharmacology* Ed. M. Rocha Silva, 1-40, 1978.
4. Beall, G.N. : Histamine in human urine, *Int. Arch. Allergy*, 26 : 1-17, 1965.
5. Dale, H.H., Laidlaw, P.P. : The Physiological action of beta iminazolyetylamine, *J. Physiol.*, 41 : 318-344, 1910.
6. Douglas, W.W. : Histamine and antihistaminics; 5-hydroxy triptamine and antagonists, *The Pharmacol. Basis of Therapeutics* Ed. L.S. Goodman, A. Gilman, V. 606, 1975.
7. El-Ackad, T.M., Brody, M.J. : Evidence for non-mast cell histamine in the vascular wall, *Blood Vessels*, 12 : 181-191, 1975.
8. Fieschi, C., Angoli, A., Battistini, N., Bozzao, L., Principe, M. : Derangement of regional cerebral blood flow and its regulatory mechanisms in acute cerebrovascular lesions, *Neurology*, 18 : 1166-1179, 1968.
9. Gradwohl, R.B.H. : *Clinical Laboratory methods and diagnosis*, Fifth Edi. ,141-142, 1956.
10. Jones, R.G. : Chemistry, isolation and occurrence of histamine. *Handbook of Exper. Pharma.*, 18/1, 1966.
11. Kahlson, G., Rosengren, E. : Biogenesis and physiology of histamine, 21-30, 1971.
12. Marshall, J., Kaeser, A.C. : Survival after non-haemorrhagic cerebrovascular accidents, *Brith. Med. Journ.*, II, 73-77, 1961.
13. Maslinski, C.Z. : Histamine and Its metabolism in mammals., 5 : 183, 1975.
14. Mellader, S., Johansson, B. : Control of resistance, exchange and capacitance functions in the peripheral circulation, *Pharm. Rev.*, 20 : 117-196, 1968.
15. Mota, I. : Release of histamine from mast cells. *Handbook of Exper. Pharm.*, XVIII/2, 569-636, 1966.
16. Myers, G.B.S., Donlon, M., Kaliner, M. : Measurement of urinary histamine, *J. Aller. Clin. Immunol.*, 305-311, 1981.
17. Pelletier, G., Desjardins, L. : Estimation of natural antihistamine activity in the urine and blood of man, *J. Lab. Clin. Med.*, 77 : 786-792, 1971.
18. Rowland L.P.M.D. : *Merritt's Textbook of Neurology*, Seventh Edition, 145-206, 1984.

19. Russell, R.W.R. : Cerebral arterial disease, *Churc. Liv.*, 1-23 ,304-305, 1976.
20. Schayer, R.W. : Evidence that induced histamine is an intrinsic regulator of the microcirculatory system, *Am. J. Phys.*, 202 : 66-72, 1962.
21. Schayer, R.W. : Histamine and circulatory hemeostasis, *Fed. Proc.*, 24 : 1295-1297, 1965.
22. Schayer, R.W. : Histamine and microcirculation, *Life Sc.*, 15 : 391-401, 1974.
23. Toole, J.F., Patel, A.N. : *Cerebrovascular disorders*, McGraw-Hill Comp., 1974.
24. Zengil, H., Özmenoğlu, M., Bökesoy, T.A. : Histidine yüklemelerinin sıçanda histamin metabolizması üzerine etkisi, *TÜBİTAK VI. Bil. Kong., Tıp Araş. Grb. Tebliđleri*, Ankara, 325-332, 1979.