

# Farelerde Morfinin Oluşturduğu Analjezik Etkide Santral Histaminerjik Sistemin Rolü

Turhan DOST<sup>1</sup>, Dikmen DÖKMECİ<sup>2</sup>, Meryem AKPOLAT<sup>1</sup>, Çetin Hakan KARADAĞ<sup>3</sup>,  
Ahmet ULUGÖL<sup>3</sup>

## ÖZET:

**Amaç:** Farelerde morfinin analjezik etkilerine aracılık eden histaminin kaynağının santral histaminerjik nöronlarından salınan histamin mı, yoksa mast hücrelerinin içерdiği histamin mı olduğu araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu amaçla ince morfinin analjezik etkisi çalışıldı, daha sonra çalışmamızda kullanılan histamin  $H_1$  ve  $H_2$  reseptör blokörlerinin ağrı üzerine ne tür etki yaptıkları ölçüldü. Analjezi ölçümü için hot plate analjezimetre kullanıldı.

**Bulgular:** Dimetinden, feniraminin (histamin  $H_1$  reseptör blokörleri) ve ranitidinin ( $H_2$  reseptör blokörü) analjezik etkilerinin olmadığı istatistiksel olarak gösterildi. Morfin ile histamin antagonistlerinin aralarında etkileşim olup olmadığını anlamak için histamin antagonistlerinin uygulanan tüm dozları, morfin (10 ve 30 mg/kg) ile kombine verilerek hot plate ölçümleri yapıldı. Dimetinden ve feniraminin morfinin etkisinde anlamlı bir değişiklik meydana getirmeden, ancak dimetindenin (100 mg/kg) kullanılan dozlarının en yükseğinde morfinin etkisini potansiyalize ettiği görüldü. Ranitidin ise hem i.p. hem de i.c.v. uygulandığında morfinin (10 ve 30 mg/kg, i.p.) analjezik etkisini antagonize etti. Bu sonuçlara göre morfinin analjezik etkisine histamin  $H_2$  reseptörleri aracılık etmektedir. Morfinin analjezik etkisinde histaminin kaynağını belirlemek için hem i.p. hem de i.c.v. olarak 48/80 maddesi kullanıldı. Bu şekilde mast hücreleri degranüle edildikten sonra morfin uygulandığında elde edilen sonuçlar mast hücreyi sağlam farelerden alınan sonuçlar ile karşılaştırıldığında, mast hücreleri degranüle edilmiş farelerde morfinin analjezik etkisinin devam etmesine karşın, istatistiksel olarak azaldığı belirlendi.

**Sonuç:** Çalışmamız morfinin analjezik etkisine histamin  $H_2$  reseptörlerinin aracılık ettiğini ve bu etkide nöronal histamine ek olarak mast hücrelerinin de rolü olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Morfin, histamin, mast hücreleri, analjezi.

## SUMMARY:

### THE ROLE OF CENTRAL HISTAMINERGIC SYSTEM IN THE ANALGESIC EFFECT OF MORPHINE IN MICE

**Purpose:** We investigated the source of histamine contributing to the analgesic effect of morphine in mice; whether it is secreted from histaminergic neurons or mast cells.

**Methods:** First, we studied the analgesic effect of morphine, then evaluated the effects  $H_1$  and  $H_2$  receptor blockers on pain. To measure analgesia, we used hot plate analgesimeter.

**Results:** With these tests we demonstrated that  $H_1$  (dinethindene and pheniramine) and  $H_2$  receptor blockers (ranitidine) had no statistically significant analgesic effects. In order to determine whether there is an interaction between histamine antagonists and morphine, hot plate measurements were performed, combining morphine (10 and 30 mg/kg) with histamine antagonists. Dimethindene and pheniramine didn't make any significant change in the effect of morphine; however dimethindene (100 mg/kg), with its highest dose, augmented the analgesic effect of morphine. On the other hand, both i.p. and i.c.v. administrations of ranitidine antagonized the analgesic effect of morphine. We concluded that histamine  $H_2$  receptors mediate the analgesic effect of morphine. In order to determine the source of histamine in the analgesic effect of morphine, compound 48/80, a selective mast cell degranulator was administered i.p. and i.c.v. After mast cells were degranulated, control measurements were taken and then morphine was applied (10 and 30 mg/kg). When these results were compared with the results obtained from mice which had intact mast cells, the analgesic effect of morphine was found to be attenuated in mice whose mast cells were degranulated.

**Conclusion:** These results show that the analgesic effect of morphine is mediated by histamine  $H_2$  receptors; moreover, besides central histaminergic system, mast cells' histamine content might also play role in the analgesic effect of morphine.

**Key Words:** Morphine, histamine, mast cells, analgesi.

## GİRİŞ

Opioid ve histaminerjik sistem arasındaki anatomič ve fizyolojik bağlantılarla ilgili bilgiler henüz yetersiz olmasına karşın, yapılan çalışmalarla bu iki sistem arasındaki

etkileşim açıklanmaya çalışılmaktadır. Morfinin çeşitli etkilerinin histamin uygulanması ile ortaya çıkarılması, bu etkileşimi kuvvetle düşündürmektedir (1,2). Buna ek olarak, morfinin çeşitli santral etkilerine de

<sup>1</sup> Araş. Gör. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji A.D.

<sup>2</sup> Yrd. Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji A.D.

<sup>3</sup> Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji A.D.

(antikonvülsan etki, termoregülatuvar etki, analjezik etki) histaminerjik sistemin aracılık ettiği bilinmektedir (3-5). Histaminin santral uygulanması analjeziye neden olup (5), aynı zamanda morfin analjezisini de potansiyalize etmektedir (6). Ayrıca histamin H<sub>1</sub> reseptör blokörlerinin (tripelenamin, klorfeniramin) morfinin yaptığı analjeziyi potansiyalize ettiği ve opioid antagonistı nalokson tarafından antihistaminiklerin bu etkilerinin bloke edildiği gösterilmiştir (7-9). Sıçanlarda şiddetli ayak şokuna bağlı (elektriksel stimülasyon) analjezinin beyinde histaminerjik sistemin aktivasyonu sonucuoluştuğu da ileri sürülmüştür (10). Bu durum opioidler ile histaminin analjezik etkide yakın ilişkili olduğunu göstermektedir.

Beynde histamin sadece histaminerjik nöronlarda değil, aynı zamanda mast hücreleri içinde de bulunur ve morfinin mast hücrelerinden histamin serbestleştirici etkisi vardır (3, 4, 11). Mast hücrelerinden histamin salınımına neden olan 48/80 maddesinin, farelere akut uygulandığı zaman morfinin LD<sub>50</sub> değerini düşürdüğü, kronik uygulandığı zaman ise bu değerin yükseldiği, böylece morfinin akut toksik etkisinde mast hücrelerinden histamin salınımının önemli rolü olduğu gösterilmiştir (12).

Bu çalışmada, morfinin analjezik etkisine aracılık eden histaminin bu kaynaklardan hangisine ait olduğu incelenecaktır.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

**Deney Hayvanı:** Deneye 25-30 gr. ağırlığında BALB/C türü fareler kullanıldı. Her kafeste 10 fare olacak şekilde kafelere alındı. Beslenmeleri serbest bırakılarak oda ısısında ve 12 saat karanlık-12 saat aydınlik ortamda tutuldular. Deneye başlamadan 24 saat önce test ortamına alınarak adaptasyonları sağlandı. Tüm fareler analjezik etki ve termal uyarıya cevaptaki günlük ritimlerinde farklılık olmaması için 09:00-15:00 saatleri arasında çalışıldı ve genç fareler (2-6 ay) kullanıldı.

**Deneyde kullanılan gereçler:** Deneylerde analjezi ölçümü için Hot Plate (MAY, AHP9601) analjezimetre kullanıldı. Hot plate ölçümleri 55 ± 0.5°C'de yapıldı ve cut-off time 60 saniye olarak alındı. İtraseserebroventriküler uygulama için stereotaksi cihazı kullanılarak, eter anestezisi altında bregmadan 2 mm kaudale, orta hattan 2 mm laterale gidilerek 2 mm derinliğe yerleştirilen kanüllere Hamilton mikroenjektörü ile ilaç uygulandı. Kanülün doğru yerde olup olmadığını anlamak için çalışma bitiminde kanülden

mürekkep enjekte edildi ve daha sonra fareler dekapite edilerek beyinleri çıkarıldı. Beyinler derin dondurucuda bir süre bekletildikten sonra kesit alınarak verilen mürekkebin doğru yerde olduğu tespit edildi.

**Deney protokolü:** Deney hayvanları ilaçların kullanılan doz sayısına göre, her grupta 10 fare olacak şekilde alt gruplara ayrılarak hot plate yanıtları alındı. Gruplar şu şekilde sınıflandırıldı;

Grup I: kontrol;

Grup II: morfin (0.1, 1, 10, 30, 60 ve 100 mg/kg, i.p.);

Grup III: dimetinden (0.05, 0.1, 1, 10, 50 ve 100 mg/kg, i.p.);

Grup IV: feniramin (1, 10, 20, 30 ve 50 mg/kg, i.p.);

Grup V: ranitidin (1, 4, 10, 25, 50 ve 100 mg/kg, i.p.);

Grup VI: morfin (10, 30 mg/kg, i.p.) + dimetinden (0.05, 0.1, 1, 10, 50 mg/kg, i.p.);

Grup VII: morfin (10, 30 mg/kg, i.p.) + feniramin (1, 10, 20, 30 ve 50 mg/kg, i.p.);

Grup VIII: morfin (10, 30 mg/kg, i.p.) + ranitidin (1, 4, 10, 25, 50 ve 100 mg/kg, i.p.);

Grup IX: i.c.v. ranitidin (10, 25, 50 mg);

Grup X: morfin (10, 30 mg/kg, i.p.) + i.c.v. ranitidin (10, 25, 50 mg);

Grup XI: Kronik 48/80 maddesi uygulamasında 5 gün ardarda sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez i.p. 48/80 verildi (70): 1. gün: 0,5 mg/kg; 2. gün: 1 mg/kg; 3. gün: 2 mg/kg; 4. gün: 3 mg/kg; 5. gün: 4 mg/kg;

Grup XII: Kronik 48/80 uygulaması sonrası morfin (0.1, 1, 10, 30, 60 ve 100 mg/kg, i.p.)

Grup XIII: i.c.v. 48/80 maddesi uygulamasında 2 kez 48/80 (1 mg/5 ml) verilerek beyin mast hücreleri degranüle edildi (65);

Grup XIV: i.c.v. 48/80 uygulaması sonrası morfin (0.1, 1, 10, 30, 60 ve 100 mg/kg, i.p.)

Ölçümler, ilaç uygulamalarından 30 dakika sonra yapıldı. Rezeptör antagonistleri ile morfin birlikte kullanılacağı zaman rezeptör antagonistı morfinden 5 dakika önce uygulandı.

**Veri Analizi:** Gruplar arasında anlamlılık parametrik test varsayımlarının karşılandığı durumlarda ANOVA (post hoc Student-Newman-Keuls ve Dunn testi), parametrik test varsayımlarının karşılanamadığı durumlarda Kruskal Wallis Varyans analizi (post hoc Mann-Whitney-U testi) kullanılarak test

edildi. Bu testlerde  $p < 0.05$  olasılık değeri anlamlı olarak kabul edildi<sup>(34)</sup>.

**İlaçlar:** Tüm ilaçlar distile suda çözülerek uygulandı. Morfin (morphine HCl®, 0.01gr., Galen, İstanbul, Türkiye), Feniramin (pheniramin maleate, Avil® amp., Hoechst-Marion-Roussel, İstanbul, Türkiye), Dimetinden (dimethindene maleate, Novartis, İstanbul, Türkiye), Ranitidin (ranitidine HCl, 50 mg., Ranitab® amp., Deva, İstanbul, Türkiye) ve 48/80 maddesi (compound 48/80, Sigma, St. Louis, MO, USA) distile suda çözülerek uygulandı.

### BULGULAR

Morfin 10, 30, 60 ve 100 mg/kg dozlarında kontrole göre anlamlı olarak analjezik etki oluştururken (Şekil 1); dimetinden, feniramin ve ranitidin tek başlarına kullanıldıklarında belirgin bir etkinlik göstermediler; sadece dimetindenin 100 mg/kg dozunda analjezik etkisi olduğu gözlendi. Rota rod testi kullanılarak sadece bu dozda motor koordinasyonu bozucu etkisinin saptanmasından sonra, diğer ölçümelerde dimetinden 100 mg/kg dozda kullanılmadı.

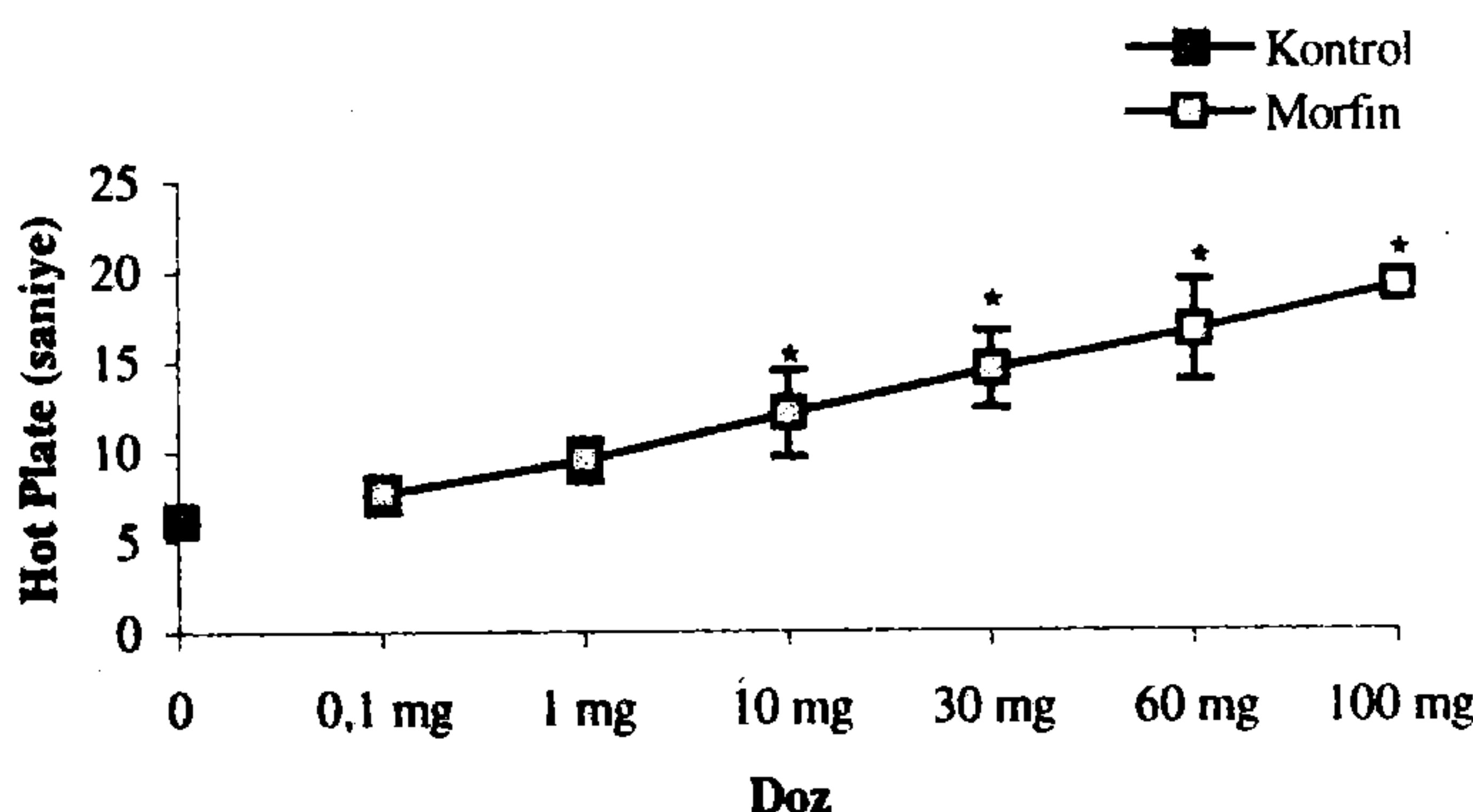
Bundan sonraki aşamalarda histamin  $H_1$ - ve  $H_2$  reseptör blokörü ilaçlar, morfinin analjezik etki gösterdiği 10 ve 30 mg/kg dozu ile kombine edilerek uygulandı ve morfinin hot plate testinde histamin  $H_1$ - ve  $H_2$  reseptörleri ile

etkileşimi araştırıldı.  $H_1$  reseptör antagonistleri olan dimetinden ve feniramin, morfin (10 ve 30 mg/kg) ile kombin edildiklerinde morfinin analjezik etkisini değiştirmediler. Ranitidin ise, morfinin oluşturduğu analjezik etkiyi önledi (Şekil 2).

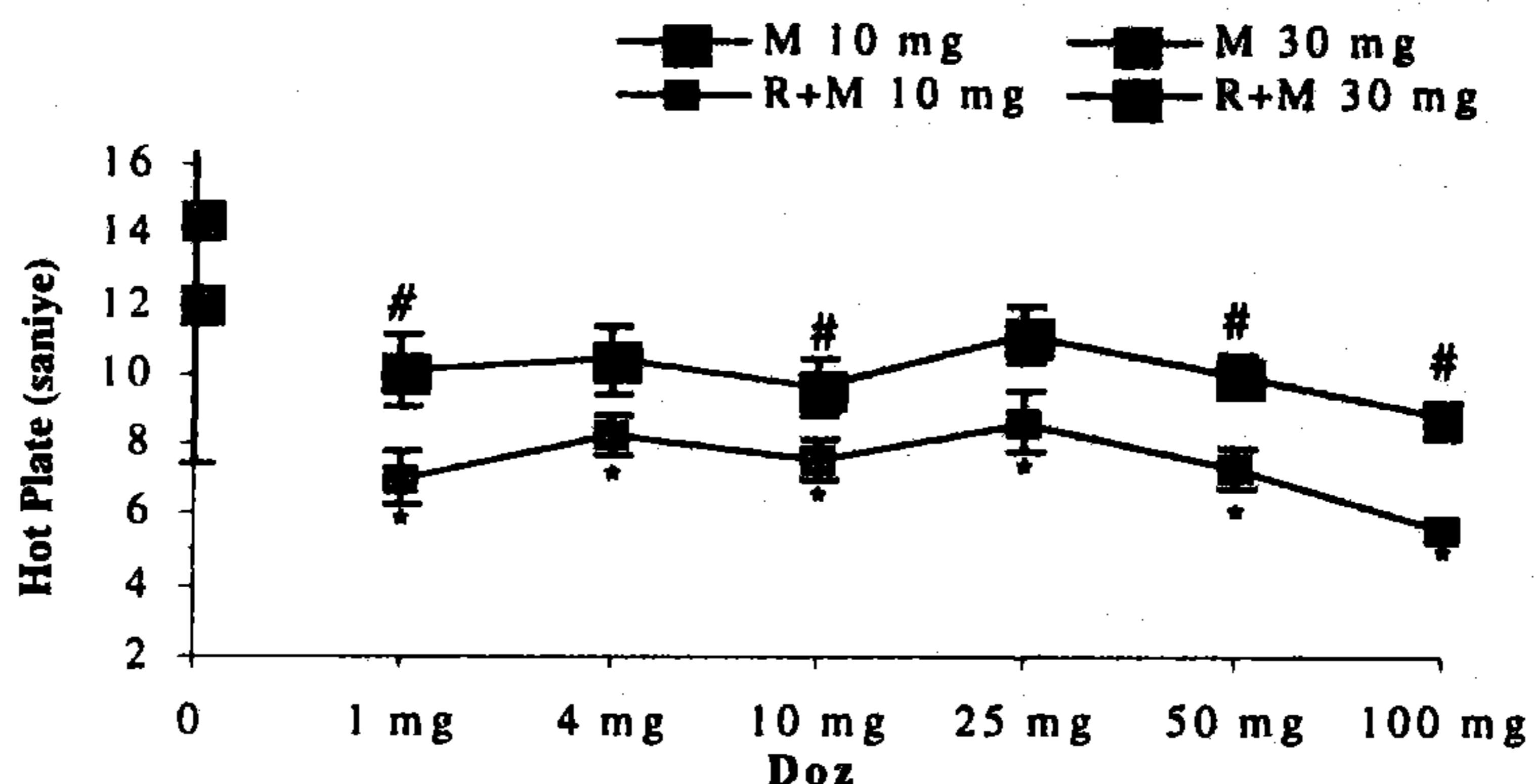
Ranitidinin santral sinir sistemine geçiş iyi olmadıdan, 10, 25 ve 50 µg dozlarda i.c.v. olarak da uygulandı ve bu uygulama ile ağrı eşiğini düşürdüğü saptandı (Şekil 3). Aynı zamanda, i.c.v. uygulanan ranitidinin tüm dozları ile morfinin (10 ve 30 mg/kg, i.p.) oluşturduğu analjeziyi de önlediği görüldü (Şekil 4).

Kronik olarak 48/80 maddesi uygulandıktan sonra ise morfinin 10, 30, 60 ve 100 mg/kg dozlarında analjezik etkisinin devam ettiği görüldü. 48/80 öncesi alınan kontrol ve morfin ölçümleri, kronik 48/80 uygulandıktan sonraki ölçümler ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmeli (Şekil 5).

Çalışmanın son aşamasında ise mast hücre degranülatörü olan 48/80 maddesi i.c.v. verilerek, beyin mast hücreleri degranüle edildi. Daha sonra morfin i.p. uygulandığında analjezik etkisinin 1, 10, 30, 60 ve 100 mg/kg devam ettiği, ancak 48/80 maddesi (i.c.v.) uygulanmadan önceki ve uygulandıktan sonraki morfin değerleri karşılaştırıldığında 0.1, 1, 10, 60 ve 100 mg/kg. dozlarında etkisinin azaldığı görüldü (Şekil 6).

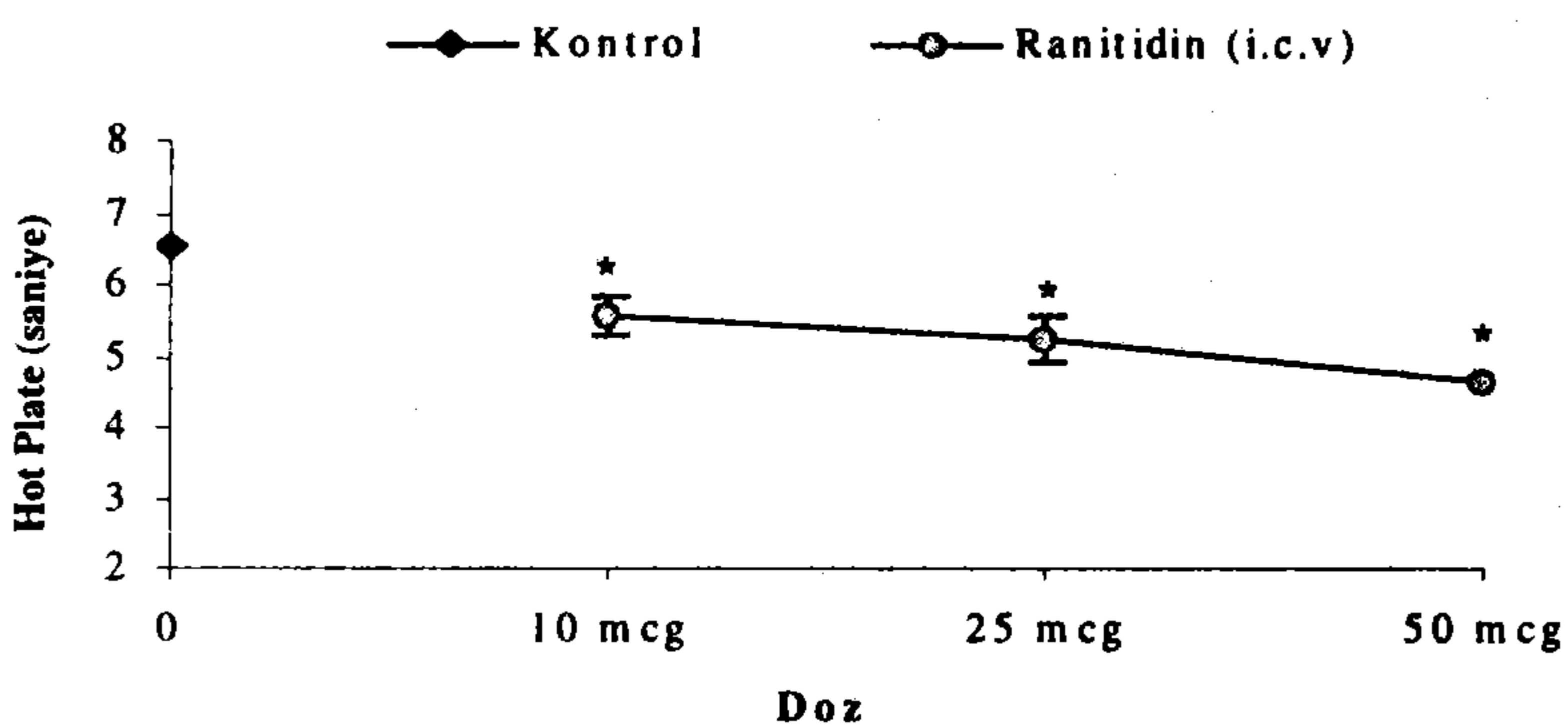


Şekil-1: Kontrol ve Morfinin hot plate analjezimetre ile alınan ölçüm sonuçları.  
(\* p < 0.05 olup, kontrole göre anlamlı olarak kabul edilmiştir)



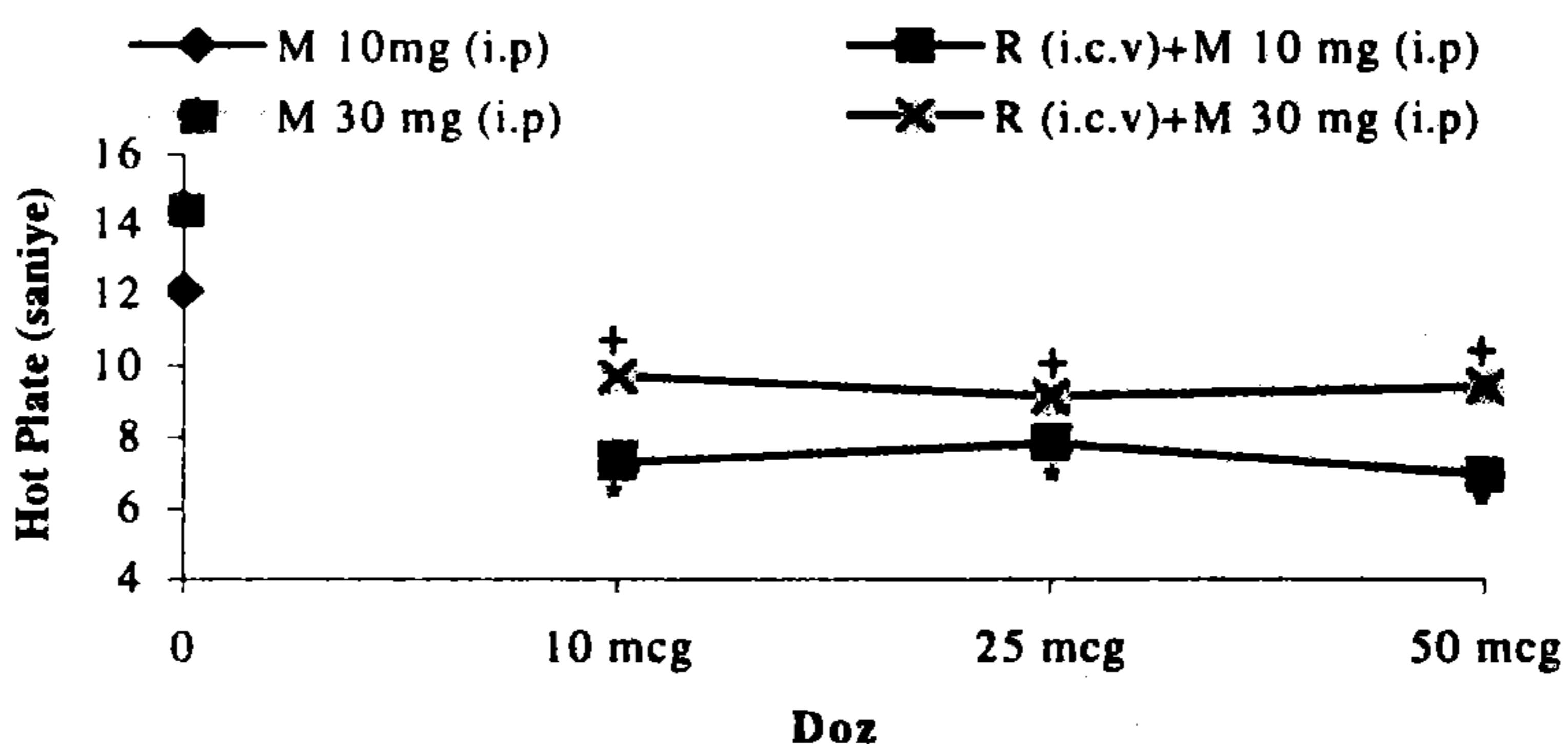
Şekil-2: Ranitidin+Morfinin hot plate analjezimetre ile alınan ölçüm sonuçları.

(\* p < 0,05 olup, 10 mg/kg morfine göre anlamlı olarak kabul edilmiştir; # p < 0,05olup, 30 mg/kg morfine göre anlamlı olarak kabul edilmiştir)

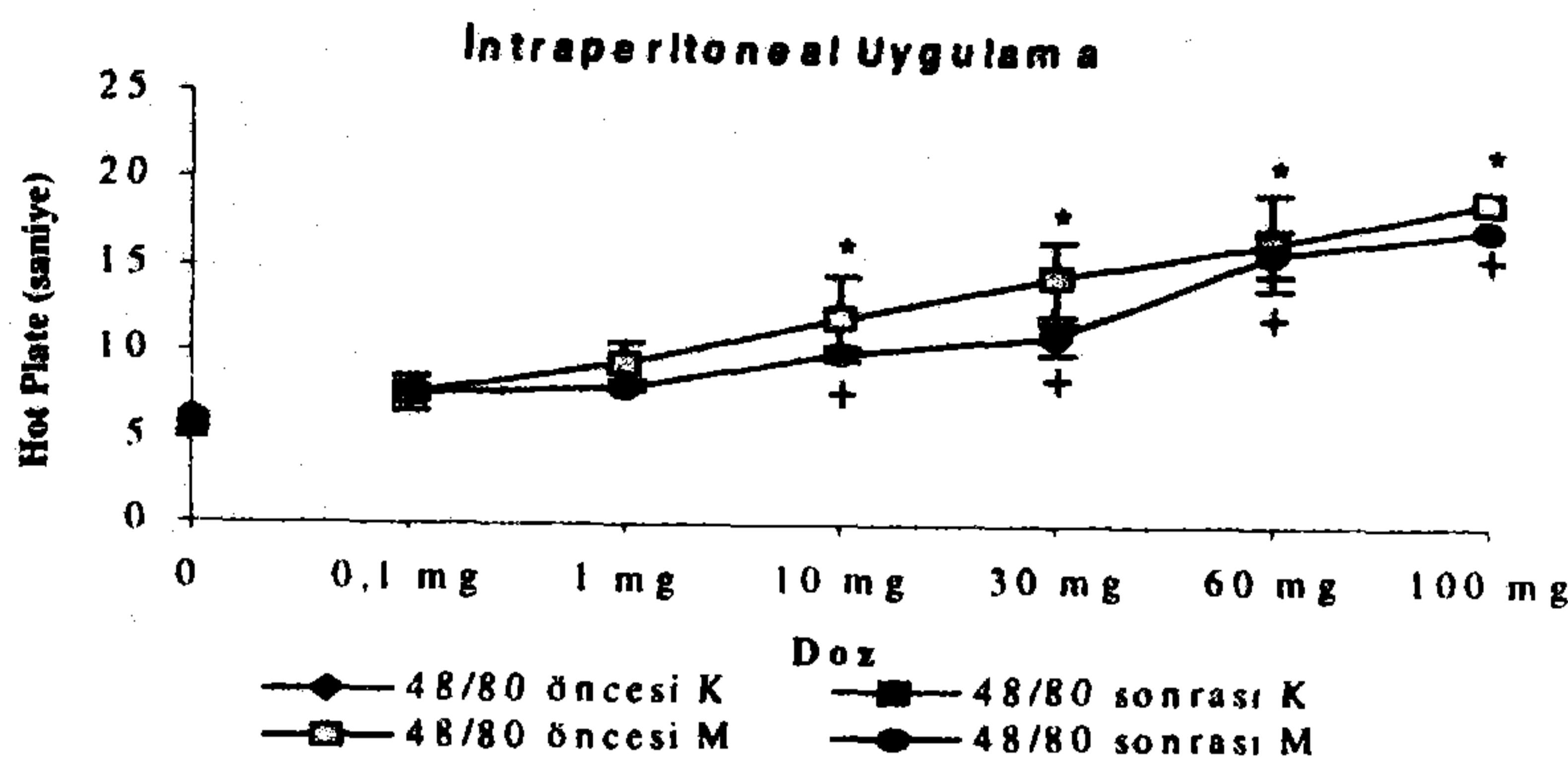


Şekil-3: Kontrol ve Ranitidinin (i.c.v) hot plate ölçüm sonuçları.

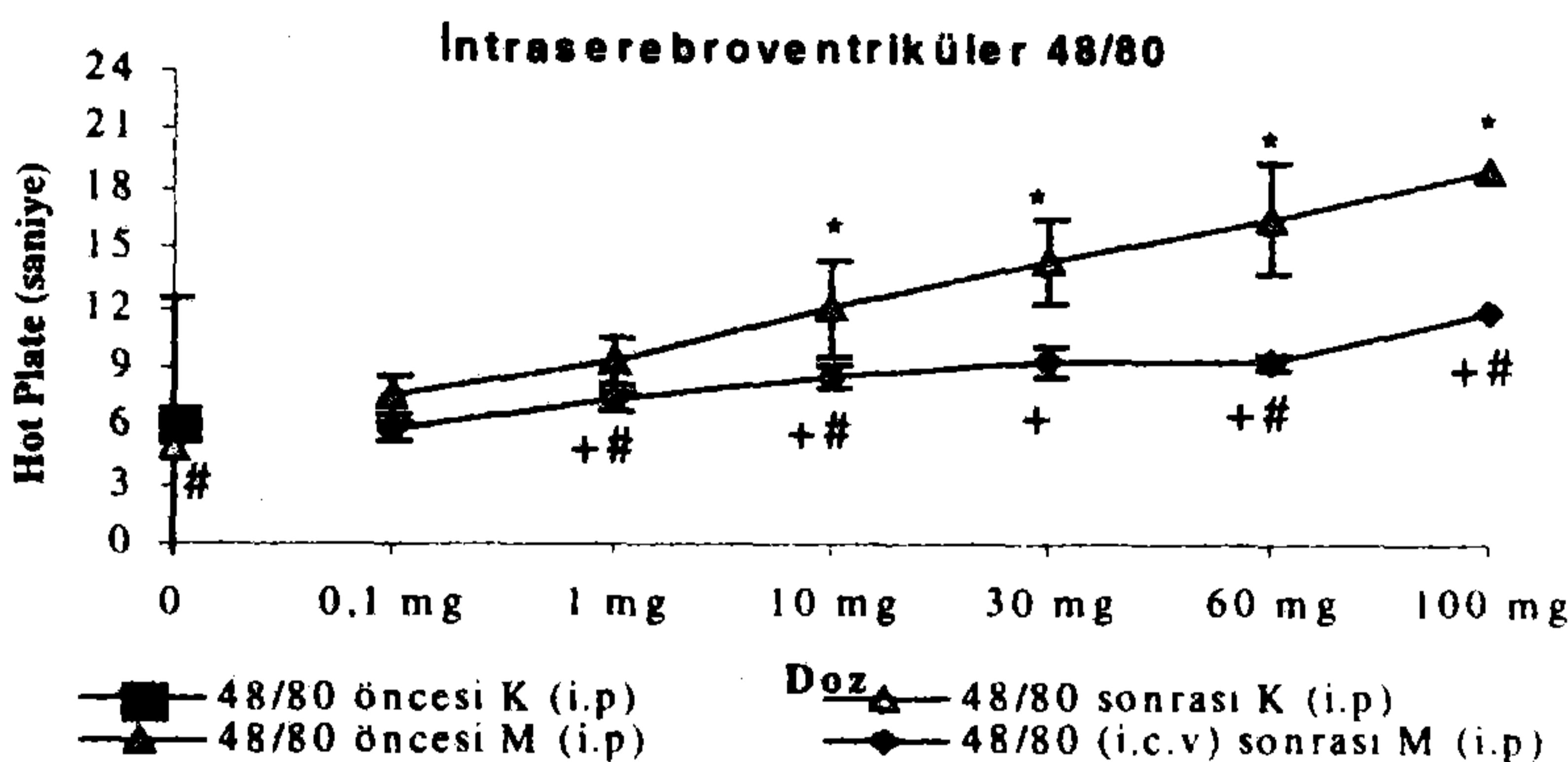
(\* p< 0,05 olup, kontrole göre anlamlı kabul edildi)



Şekil-4: Ranitidin (i.c.v.) + Morfinin (10-30 mg/kg) hot plate analjezimetre ile alınan ölçüm sonuçları  
(M: morfin, R: ranitidin).(\* p < 0,05 olup, 10 ve 30 mg/kg morfine göre anlamlı kabul edilmiştir)



Şekil-5: 48/80 maddesi uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra kontrol ve morfinin hot plate analjezimetre ile alınan ölçüm sonuçları (K: kontrol, M:morfin). (\*, + p < 0,05 olup, kontrole göre anlamlı olarak kabul edilmiştir)



Şekil-6: 48/80 maddesi uygulanmadan önce ve i.c.v. uygulandıktan sonra alınan kontrol ve morfinin hot plate ölçüm sonuçları (K: kontrol, M: morfin). (\*, +; p < 0,05 olup, kontrole göre anlamlı kabul edilmiştir. #: p < 0,05 olup, önceki doz ile arasında anlamlılık olduğu kabul edilmiştir)

### TARTIŞMA

Santral sinir sisteminde transmiter ya da modülatör olarak kabul edilen histaminin antinosisepsiyonda rol oynadığı ileri sürülmektedir. Leza JC ve arkadaşları kronik olarak histamin  $H_1$  reseptör blokörlerinin (tripelenamin, klorfeniramin ve difenhidramin) kullanılmasının analjeziyi artırdığını ileri sürmüştürlerdir (1). Buna karşılık, Hui FW ve arkadaşları, Haffner's tail clamp testi ile histamin  $H_1$  reseptör blokörlerinin antinosisepsiyon oluşturduğunu bildirmiştirlerdir (8). Tagashira E ve arkadaşları da ilaç uygulandıktan 20 dakika sonra hot plate testi ile alınan ölçümlede, özellikle

tripelenaminin tek başına uygulandığında doza bağımlı olarak antinosisepsiyon oluşturduğunu belirtmişlerdir (9). Rumore MM ve arkadaşları ise histamin  $H_1$  reseptörlerinin ağrının hem fasilitasyonunda hem de inhibisyonunda etkili olduğunu öne sürmüştürlerdir (5). Çalışmamızda gerek feniramin gerekse dimetinden ile analjezik etki elde edilemedi. Bu farklılık histamin  $H_1$  reseptör blokörlerinin kronik uygulanmasına ya da farklı zamanlarda farklı testlerle ölçüm alınmasına bağlı olabilir. Ayrıca deney hayvanlarının cinsi, yaşı ve deney ortamı da bu farklılıkta rol oynayabilir.  $H_2$  reseptör blokörleri ile ilgili olarak ise, Leza JC ve arkadaşları ile

Abacıoğlu N ve arkadaşları çalışmalarında ranitidinin antinotisepstif etkili olmadığını bulmuşlardır ki (1, 13), bu sonuç bizim bulgularımızla uyumludur.

Morfinin oluşturduğu analjezik etkide histaminerjik sistemin aracılık ettiği ve opioid analjezisinin düzenlenmesinde histaminin H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> reseptörlerinin rolü olduğu ileri sürülmektedir (1, 2, 14). Çeşitli çalışmalarla H<sub>1</sub> antagonistlerin opioid analjezisinde modülasyon ya da potansiyalizasyon yaptıkları ifade edilmiştir (9, 15, 13). Bizim çalışmamızda ise H<sub>1</sub> resptör blokörleri morfinin analjezik etkinliğini değiştirmemişlerdir. Ayrıca birçok çalışmada morfin analjezisine histamin H<sub>2</sub> reseptörlerinin aracılık ettiği öne sürülmüştür (1, 2, 16, 17). Biz çalışmamızda santral sinir sistemine geçiş iyi olmamasına rağmen ranitidinin tüm dozları ile gerek i.p. gerekse i.c.v. uygulamalarında morfinin etkisini bloke ettiğini belirledik. Belirtilen çalışmalar bizim bulgularımızla paralellik göstermektedir ve histamin H<sub>2</sub> reseptörlerinin morfin antinotisepsyonunda rol oynadığı, H<sub>2</sub> antihistaminiklerin morfinin bu etkisini bloke ettiğini görüşünü desteklemektedir.

Histamin hem histaminerjik nöronlardan hem de mast hücrelerinden salınır ve opioidler beyin histamin seviyesinin artmasına neden olurlar (6, 10, 11, 18, 19). Kronik olarak morfin kullanımı dışında mast hücrelerinden sürekli histamin salarak histamin seviyesinin azalmasına neden olabilir (20). Itoh Y ve arkadaşları (21) ile Barke KE ve Hough LB (22) morfinin mast hücrelerine oranla nöronlar üzerine etkisinin daha fazla olduğunu ve nöronlardan daha fazla histamin salınımına neden olduğunu bildirmiştir. Orr EL ve Pace KR da genotipi farklı farelerde (mast hücrelerinden yoksun) yaptıkları çalışmada, beyin histamin düzeylerinin normal farelerden çok farklı olmaması nedeniyle beyin histamin düzeyleri için mast hücrelerinin önemli bir kaynak olmadığını ve histaminin önemli bir kısmının nöronal orijinli olduğunu bildirmiştir (23).

Goldschmidt RC ve arkadaşları tarafından beyin mast hücrelerinin özellikle talamusta yaygın olarak lokalize olduğu ve histamin içerdikleri bildirilmiştir (24). Ancak histamin içerikleri peritoneal mast hücrelerinin histamin içeriğinden önemli ölçüde az olduğu, buna rağmen beyindeki histamin düzeylerinin tümünün % 50'den fazlasına, talamustaki histaminin ise % 90'dan fazlasına talamik mast hücrelerinin katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca, 48/80 maddesinin i.c.v. uygulandığı zaman, mast hücrelerinin degranülasyonu sonucu beyinde histamin konsantrasyonunun özellikle korteks, cerebellum, orta beyin, medulla oblongata, pons ve hipotalamusta anlamlı olarak azaldığını bildirmiştir (25). Leza JC ve arkadaşları da mast hücrelerinin parçalanmasını önleyen maddelerin (kromolin sodyum gibi) morfin benzeri etkilere sahip olduklarını belirtmişlerdir; çünkü kromolin sodyumun hot plate testindeki etkisi, opioid antagonisti olan nalokson ile önlenmiştir (26). Morfin ile birlikte kromolin sodyum verilmesi ise morfinin analjezik etkisinin potansiyalize olmasına neden olmuştur. Bu durum morfinin analjezik etkisinde mast hücreleri ile ilişkisinin önemli olduğunu göstergesidir.

Çalışmamızda 48/80 maddesi i.p. uygulandıktan sonra morfinin analjezik etkisinin devam ettiği ve 48/80 maddesi verilmeyen farelerdeki kadar analjezik etki yaptığı görüldü. İ.c.v. 48/80 maddesi aynı dozda (1 µg/ 5 µl) iki kez uygulandıktan sonra ise analjezik etki devam etmesine karşın, 48/80 maddesi uygulanmayan farelerdeki analjezik etkisi ile karşılaşıldığında etkinin anlamlı olarak azaldığı belirlendi. Ayrıca, 48/80 maddesi i.c.v. verildikten sonra uygulanan morfinin, kontrole göre anlamlı analjezik etki oluşturmaya devam ettiği tespit edildi. Böylece morfinin analjezik etkisinde histaminin H<sub>2</sub>-reseptörleri aracılığıyla rol oynadığı ve bu etkiye nöronal histaminin yanısıra, mast hücreleri histamin içeriğinin de katkıda bulunduğu sonucuna varıldı.

## KAYNAKLAR

- Leza JC, Lizasoain I, Lorenzo P: H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub>-histamine receptor blockers and opiate analgesia in mice. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1990; 12: 671-678
- Gogas KR, Hough LB, Eberle NB, Lyon RA, Glick SD, Ward SJ, Young RC, Parsons ME: A role for histamine and H<sub>2</sub> receptors in opioid antinociception. *J. Pharmacol. Ther. Exp. Ther.* 1989; 250: 476-484
- Karadağ ÇH, Uluğöl A, Dökmeci D, Dökmeci İ: The role of histamine H<sub>1</sub> receptors in the anticonvulsive effect of morphine against maximal electroconvulsive shock in mice. *Jpn. J. Pharmacol.* 1996; 71: 109-112

4. Ulugöl A, Karadağ ÇH, Dökmeci D, Balık Y, Dökmeci İ: The role of histamine H<sub>1</sub> receptors in to the thermoregulatory effect of morphine in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; 308: 49-52
5. Rumore MM, Schlichting DA: Analgesic effects of antihistaminics. *Life Sci.* 1985; 36: 403-416
6. Chung YH, Miyake M, Kamei C, Tasaka K: Analgesic effect of histamine induced by intracerebral injection into mice. *Agents Action.* 1984; 15: 137-142
7. Bhattacharya SK, Parmar SS: Antinociceptive effect of intracerebroventricularly administered histamine in rats. *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1985; 49: 125-136
8. Hui FW, Sun CJ, Tocus EC, Hanig JP: The effect of tripeleannamine alone and in combination with opiates to produce antinociception in mice. *Life Sci.* 1983; 32: 1531-1538
9. Tagashira E, Kachur JF, Carter WH, Dewey WL: Potentiation of narcotic-induced antinociception by tripeleannamine in morphine tolerant and drug-naïve mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1984; 229: 214-217
10. Yamatodani A, Inagaki N, Panula P, Itowi N, Watanabe T, Wada H: Structure and functions of the histaminergic neurone system. In: Unvas B. (Ed) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Germany: Springer-Verlag, 1991: 243-283
11. Licata SP, Nalwalk JW, Hough LB: Actions of morphine on histamine dynamics in the mouse brain: a strain comparison. *Biochem. Pharmacol.* 1990; 39: 978-981
12. Dökmeci İ, Akcasu A.: The role of mast cell depletion on the acute toxicity of morphine in mice. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 1986; 3: 3-10
13. Abacıoğlu N, Bediz A, Çakıcı I, Tunçtan B, Kanzık I: Antinociceptive effects of H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-antihistaminics in mice. *Gen. Pharmacol.* 1993; 24: 1173-1176
14. Owen SM, Sturman G, Freeman P: Modulation of morphine-induced antinociception in mice by histamine H<sub>3</sub> receptor ligands. *Agents Actions.* 1994; 41: C62-63
15. Freeman P, Sturman G: Potentiation of morphine-induced antinociception in mice by centrally but not peripherally acting histamine H<sub>1</sub> antagonists. *Br. J. Pharmacol.* 1989; 97: 486P
16. Yoshitomi I, Itoh Y, Oishi R, Saeki K: Brain histamine turnover enhanced by footshock. *Brain Res.* 1986; 362: 195-198
17. Yoshitomi I, Oishi R, Saeki K: Involvement of opioid and non-opioid mechanisms in footshock-induced enhancement of brain histamine turnover in mice. *Brain Res.* 1986; 398: 57-62
18. Ennis M, Schneider C, Nehring E, Lorenz W: Histamine release induced by opioid analgesics: A comparative study using porcine mast cells. *Agents Action.* 1991; 33: 20-22
19. Barke KE, Hough LB: Morphine-induced increases of extracellular histamine levels in the periaqueductal grey in vivo: a microdialysis study. *Brain Research.* 1992; 572: 146-153
20. Risdahl JM, Hether MJ, Gustafson KV, Molitor DW: Morphine alteration of histamine release in vivo. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995; 373: 161-168
21. Itoh Y, Oishi R, Nishibori M, Saeki K: Involvement of Mu receptors in the opioid-induced increase in the turnover of mouse brain histamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; 244: 1021-1026
22. Barke KE, Hough LB: Simultaneous measurement of opiate-induced histamine release in the periaqueductal gray and opiate antinociception: An in vivo microdialysis study. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 266: 934-942
23. Orr EL, Pace KR.: The significance of mast cells as a source of histamine in the mouse brain. *J. Neurochem.* 1984; 42: 727-732
24. Goldschmidt RC, Hough LB, Glick SD.: Rat brain mast cells: Contribution to brain histamine levels. *J. Neurochem.* 1985; 44: 1943-1947
25. Lewis SJ, Quinn MJ, Fennedy MR, Jarrott B: The effects of intracerebroventricular administration of compound 48/80 on behavioral and regional brain amine concentrations in the rat. *Neurosci. Letter* 1986; 65: 84-88
26. Leza JC, Lizasoain I, Martin-Clark OS, Lorenzo P: Role of sodium cromoglycate on analgesia, locomotor activity and opiate withdrawal in mice. *Psychopharmacology.* 1992; 107: 595-600.