



DERLEME

MAST HÜCRELERİNİN ENFLAMASYONDAKİ ROLÜ: İNSAN VE DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ ÜZERİNDE YAPILAN ÇALIŞMALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Feriha Ercan, Şule Çetinel

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Kemik iliğinden köken alan mast hücreleri sadece allerjik ve immunolojik reaksiyonlarda değil enflamasyon olaylarında da rol alan hücrelerdir. Bundan dolayı mast hücreleri sadece IgE'ye bağlı aktivasyonunun yanı sıra nörotransmitterler, ve sitokinlerle de aktive olarak granül içeriklerini ya da yeni sentezledikleri medyatörleri hücre dışına vererek enflamasyon reaksiyonlarında da rol alırlar. İnterstisiyel sistit, iltihabi barsak hastalığı ve atopik dermatit gibi bazı nöroenflamatuar hastalıklarda mast hücrelerinin allerjik reaksiyon olmadan aktive olduğu ve bu hastalıkların etiolojisinde rol aldıkları düşünülmektedir. Bu derleme yazısında mesane, deri ve gastrointestinal sistemde insan ve deneysel hayvan modellerindeki enflamasyon reaksiyonlarında mast hücrelerinin rolü değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Mast hücresi, Enflamasyon, Deneysel

ROLE OF MAST CELLS IN INFLAMMATION: REVIEW OF STUDIES ON HUMAN AND EXPERIMENTAL ANIMAL MODELS

ABSTRACT

Mast cells derived from bone marrow have a pivotal role not only in allergic and immunologic reactions but also in inflammatory reactions. Hence, the mast cells besides the activation of IgE, are activated with neurotransmitters and cytokins. As a result of these reactions, the mast cells are activated and release the present granule contents or newly (de novo) synthesized mediators to extracellular environment, participating in the inflammatory reactions. Hence, in the pathogenesis of diseases such as interstitial cystitis, inflammatory bowel disease and atopic dermatitis where an allergic basis is not assumed, it was shown that mast cells are activated and play a role in the inflammation process. In this review, the leading role of mast cells in the urinary bladder, skin, and gastrointestinal system, is discussed and evaluated in human and animal models.

Keywords: Mast cell, Inflammation, Experimental

GİRİŞ

Mast hücreleri ilk kez Ehrlich tarafından (1878) Almanca “mastzellen-yiyen hücre” anlamında büyük granüllere sahip bağ doku hücreleri olarak tanımlanmıştır. Bu hücrelerin dolaşım kanındaki bazofillerle benzer yapısal özellikler göstermesinden dolayı mast hücrelerinin dokudaki bazofiller olduğu düşünülmüştür. Ancak her iki hücre kemik

iliğindeki farklı kök hücrelerinden köken alırlar. Yapılan çalışmalar her iki hücrenin CD34 molekülünü sentezlediğini ve IgE reseptör pozitif (FCεRI+) kemik iliği öncü hücrelerinden köken aldığını göstermiştir¹. Mast hücrelerinin gelişimi, farklılaşmasını, çoğalmasını, adhezyonunu, dokulara göçünü, aktivasyonunu ve canlılığını sürdürmesinde en etkili olan kemotatik faktör kök hücre

İletişim Bilgileri:

Dr. Feriha Ercan

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Haydarpaşa, İstanbul, Türkiye

e-mail: eferiha@hotmail.com

Marmara Medical Journal 2008;21(2):179-186



faktörü (Stem cell factor=SCF= c kit ligand) dür². Mast hücreleri alerjik reaksiyonlarda IgE yüzey reseptörlerinin (Fc ϵ RI) çapraz bağlanmasıyla aktive olarak degranüle olur ve histamin, sitokin ve proteolitik enzimler gibi vazoaktif, proenflamatuar ve nosiseptiv medyatörlerin salınmasına sebep olur^{3,4}. Son yapılan çalışmalarda mast hücrelerinin anafilaktik reaksiyonlardan başka bazı hastalıklarda da aktive olduğu bildirilmiştir⁵.

Mast Hücrelerinin Morfolojik Özellikleri

Mast hücreleri insanda yaklaşık 30 μ m, kemirgenlerde 3.5 –22 μ m büyüklüğünde olup sitoplazmalarında yaklaşık 50 – 500 salgı granülü içeren hücrelerdir⁶. Genellikle gastrointestinal sistem mukozasında, solunum yollarında, deride, mesanede ve merkezi sinir sisteminde kan ve lenf damarlarına ve periferik sinir sistemine komşu bölgelerde yerleşirler⁷⁻⁹. Histolojik olarak toluidin mavisi gibi metakromatik boyalarla, kloroasetat esteraz aktivitesiyle, alsiyen mavisi-safranin ikili boyaması ile ve anti-triptaz ve anti-kimaz immunohistokimya teknikleri ile gösterilebilirler. Mast hücreleri doku içindeki lokalizasyonlarına bağlı olarak polihedral, fusiform, oval ve dikdörtgen şekillerinde bulunabilir. Nukleusları da genellikle yuvarlak veya oval olup periferik yayılmış heterokromatini vardır¹⁰. Mast hücreleri, histokimyasal özellikleri, histamin depolarının durumu, proteoglikan ve nötral proteazları içeren granül durumu ve tetikleyici ve inhibe edici ilaçlara karşı verdikleri yanıtlara göre alt tiplerine ayrılır¹¹⁻¹⁴. Bu özelliklerine göre kemirgenlerde bağ doku mast hücresi ve mukozal mast hücresi olmak üzere iki çeşit mast hücresinin olduğu belirtilmiştir. Bağ doku mast hücreleri safranin pozitif granüller içerir ve submukozal alanlarda lokalize olurlar, mukozal mast hücreleri de mukozal alanda lokalize olup safranin negatiftirler. Bu iki hücre farklı proteinazları sentezleyebilme yeteneğindedir. Mukozal mast hücreleri interlökin (IL)-3 ve IL-4'ten etkilenirken bağ doku mast hücreleri bu interlökinlerden etkilenmezler¹⁵. İnsanda ise bağ doku mast hücreleri ve mukozal mast hücreleri triptaz ve kimaz içeriklerine göre

triptaz içerenler triptaz mast hücreleri olarak adlandırılıp, alveollerde ve ince barsak mukozası tabakasında lokalize olurlar, triptaz ve kimaz içerenler de triptaz-kimaz mast hücreleri olarak adlandırılıp deri ve ince barsak submukozası tabakasında lokalize olurlar, ayrıca bu hücreler karboksipeptidaz ve katepsin G proteaz da içerirler¹⁶.

Mast Hücrelerinin Medyatörleri

Mast hücreleri uyarıldıklarında hücre içindeki medyatörleri dışarı verir. Bunlardan depolanan medyatörler grubundan olan histamin, histidin üzerinden sentezlenir ve insanda mast hücrelerinde ve az sayıda bazofillerde bulunduğu için mast hücre degranülasyonunun işaretleyicisi olarak kullanılabilir. Depolanan diğer granüller arasında heparin ve proteoglikan bulunmaktadır¹⁷. Bunlar sülfat gruplarıyla mast hücre granüllerine histamin, proteinazlar ve hidrolazları bağlamak için destekleyici matriks olarak görev alırlar. Nötral proteazlar da depolanan medyatörlerdendir. Mast hücre triptazı, kimazı ve karboksipeptidazı mast hücre degranülasyonunda görülebilen işaretleyicilerdir¹⁶. Depolanmayan grupta bulunan medyatörler grubunda ise eikozanoidler ve trombosit aktive edici faktör (platelet activating factor-PAF) bulunmaktadır. Eikozanoidler grubunda insanda sentezlenenler arasında prostaglandin D2 (PGD2) ve lökotrienler bulunmaktadır¹⁸. Mast hücre medyatörleri arasındaki üçüncü grup ise hem depolanananlar hem de de novo sentezlenenler olup bunlar arasında sitokinler bulunur. Bunlardan IL-4, IL-5, IL-6 ve tümör nekrotik faktör (TNF)- α 'nın nazal mukozada ve bronşlardaki mast hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. Bundan başka diğer interlökinlerin (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-16, IL-18, IL-25) ve koloni uyarıcı faktörlerin yanısıra (colony-stimulating factor = CSF), granulosit – monosit CSF (GM-CSF), bazik fibroblast büyüme faktörü (basic fibroblast growth factor=b-FGF) ve sinir büyüme faktörü (nerve growth factor=NGF) gibi büyüme faktörlerinin de olduğu gösterilmiştir^{19,20}.



Mast Hücrelerinin Uyarıcıları

Mast hücrelerini uyaran birçok faktör vardır. Bunlardan mast hücre degranülasyonuna sebep olanlar arasında öncelikle IgE ve antijenler gelir. Diğer mast hücre uyarıcıları arasında anafilatoksinler (C3a and C5a), bakteriler (*Escherichia coli*), kimyasallar (deterjanlar, besin katkı maddeleri/preservatifleri), ksenoöstrojenler, radyolojide kullanılan kontrast maddeler, sitokinler (IL-1, IL-2, IL-4, TNF-a), ilaçlar (lokal anestetikler, nöromusküler bağlantı blokerleri, opioidler), serbest radikaller, büyüme faktörleri (NGF, SCF), hormonlar (adreno kortikotrop hormon = ACTH, kortikotrop salıverici hormon = CRH, östradiol, parathormon) nöropeptitler (bradikinin, kalsitonin geni ilişkili peptit = CGRP, nörotensin= NT, p maddesi = substance P (SP), vazoaaktif intestinal polipeptit=VIP), nörotransmitterler (asetilkolin), fiziksel şartlar (soğuk, egzersiz, basınç), radyasyon, toksinler (bakteriler, böcekler, bitkiler, vb) ve virüsler (kızamık, grip vb) sayılabilir²¹.

Mesane Enflamasyonu ve Mast Hücreleri

Steril bir mesane hastalığı olan interstisyel sistit (İS) ile mast hücreleri arasında ilişki olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. İS kadınlarda daha çok görülen ve idrara sık çıkma, suprapubik/pelvik ağrı gibi klinik semptomları olan bir hastalıktır. Semptomların menapoz öncesi kadınlarda %40–50 oranında periodik olarak kötüleştiği ve bunu psikolojik ve fiziksel stresin çoğunlukla kötüleştiği bildirilmiştir²². İS'li bazı kadınlarda endometriozis ve kronik pelvik ağrı, yaklaşık %50'den fazlasında iltihabi barsak hastalığı, yaklaşık %30'unda da fibromiyalji ve romatoid artrit bulunduğu bildirilmiştir²³. Ülseratif tip olmayan İS'li hastaların biyopsilerinde değişik oranlarda mesane enflamasyonu vardır²⁴. İS'li hastaların biyopsilerinde mukoza hasarı²⁵ ve aktive olmuş mast hücrelerinin sayısında artış²⁶ gösterilmiştir. İS'li hastalarda mast hücrelerinin sinir sonlanmalarının komşuluğunda²⁷ yerleştiği, bazılarının SP pozitif olduğu²⁸ ve nörokinin (NK) reseptör ekspresyonunun yüksek olduğu²⁹ gösterilmiştir. In vivo hayvan çalışmaları

kemirgenlerde akut stresin mast hücre aktivasyonunu arttırdığı ve nörotensin (NT) reseptör antagonistinin³⁰ bu aktivasyonu engellediği gösterilmiştir. Akut soğuk-hareketsizlik stresinin³¹ ve kronik soğuk stresinin³² mast hücre artışına ve aktivasyonuna ve aynı zamanda sinir lifleri hacmi artışına³³, kronik sudan kaçınma stresinin de aynı şekilde mast hücre aktivasyonuna sebep olduğu³⁴ gösterilmiştir. Akut soğuk immobilizasyon stresi ve SP birlikte veya SP tek başına uygulandığında mast hücre artışına sebep olduğu ve kapsaisin ile periferik sinir lifleri inhibisyonu³⁵ ve NK reseptör antagonisti uygulandığında bu artışın engellendiği bildirilmiştir³⁶ (Resim 1). Gerek insan çalışmaları gerekse de deneysel çalışmalarda mesanede sinir lifleri ile mast hücre ilişkisi ortaya konulmuş İS gibi enflamatuvar hastalıkların stres şartlarında sinir liflerinin aktivasyonu üzerinden mast hücrelerini aktive ettiği ve böylece mesane semptomlarının da kötüleştiği düşünülmektedir.

Gastrointestinal Sistem Enflamasyonu ve Mast Hücreleri

Gastrointestinal sistemde lokal sinir sonlamaları ile mast hücreleri arasında ilişki olduğu bildirilmiş özellikle bakteriyel barsak enfeksiyonlarıyla mast hücreleri arasında ilişki³⁷ üzerinde durulmuştur. Mast hücreleri intestinal nöronlara yakın lokalize olur^{38,39}. Mast hücreleri ani hipersensitivite^{40,41}, akut stres⁴², *Clostridium difficile*⁴³ enfeksiyonları ve iltihabi barsak sendromu gibi olgularda rol alır. Etanol ile oluşturulmuş gastik ülserde mast hücre artışı (Resim 2) gözlenmiştir⁴⁴. Mukozal benzeri mast hücrelerinin SP aracılı nöronlar üzerinden fonksiyonel ilişkileri vardır⁴⁵ ve NK-1 reseptörlerini eksprese ederler⁴⁶. *Clostridium difficile* ile indüklenmiş barsak enflamasyonlarında nörotensin (NT) rol alır ve mast hücre aktivasyonu olur⁴⁷. Besin alerjilerinde⁴⁸ ve iltihabi barsak sendromunda⁴⁹ nöroimmün interaksiyonlar vardır ve fiziksel ve fizyolojik stresler de bu durumlarda rol oynar⁵⁰. Hem akut hem de kronik stresin gastrointestinal sistemde mukozal hasara⁵¹ sebep olduğu gösterilmiştir. Kronik stresin kolon epitelyum geçirgenliğini



ve mast hücre uyarılmasını arttırdığı, ancak mast hücre yoksunluğu gösteren farelerde bunların görülmediği bildirilmiştir⁵². Ayrıca stres oluşturulmuş modellerde mast hücre aktivasyonuna bağlı olarak bakteriyel yapışmayı arttırdığı bildirilmiştir⁵³. Yukarıda belirtilen olaylar CRH'ya bağlıdır ve ayrıca mast hücre degranülasyonu üzerinden intestinal vasküler geçirgenlik artışına sebep olur⁵⁴. İltihabi barsak hastalığı olan hastalarda mast hücrelerinin aktive olduğu⁵⁵ ve hem barsak hem de mesane hastalığı olan hastalarda⁵⁶ sayılarının arttığı bildirilmiştir.

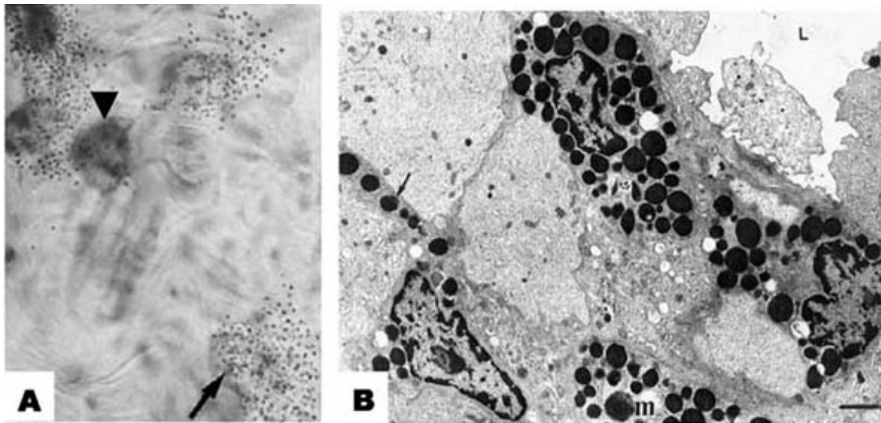
Deri Enflamasyonu ve Mast Hücreleri

Deri mast hücreleri duysal sinir sonlanmaları komşuluğunda yerleşir⁵⁷ ve NT⁵⁸ ve SP gibi⁵⁹ nöropeptitler tarafından uyarılır. Atopik dermatit ve psoriasis gibi dermatozların stresle aktive olduğu ve ilerlediği belirtilmiştir⁶⁰. Akut stresin aynı zamanda egzema⁶¹, ve akne vulgarisi⁶² de tetiklediği bildirilmiştir. Deride CRH ve ona özgü reseptörler⁶³ olmasından ve CRH-2 reseptörlerinin stres indüklü alopesi seyrini kötüleştirmesinden⁶⁴ dolayı derinin kendi hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aksının⁶⁵ olduğu belirtilmiştir. Akut immobilizasyon stresinin derideki vasküler geçirgenliği arttırdığı gösterilmiştir, bu etkinin CRH reseptör antagonisti ve NT reseptör antagonisti kullanıldığı durumlarda ve mast hücre yoksunluğu olan farelerde^{66,67} bu artışın

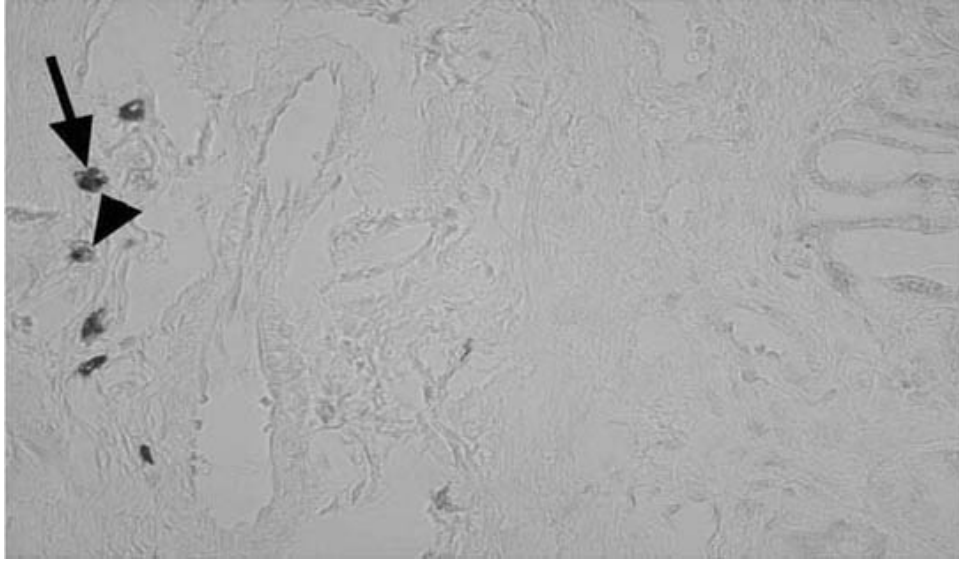
olmadığı görülmüştür. Bunun yanında soğuk-hareketsizlik stresinin ve SP'nin mast hücre aktivasyonunu arttırdığı, SP reseptör (NK-1) antagonistinin bu aktivasyonu engellediği⁶⁸, akut ve kronik sudan kaçınma stresinin⁶⁹ mast hücre aktivasyonuna (Resim 3) sebep olduğu ve melatonin uygulamasının da HPA aksını düzenleyerek mast hücre aktivasyonunu engelleyebileceği bildirilmiştir. Aynı stres modelinde lökotrien reseptör antagonisti uygulandığında mast hücre aktivasyonunun engellendiği gözlenmiştir (Yayınlanmamış veri). Yine aynı stres modelinde sulu sarımsak ekstresinin antioksidan mekanizmalar üzerinden mast hücre aktivasyonunu engellediği gösterilmiştir⁷⁰. Kronik enflamatuvar deri hastalıklarında da HPA aksının bozulmasından dolayı stres şartlarında hastalarda immunoregülasyonun bozulduğu bildirilmiştir⁷¹.

Sonuç

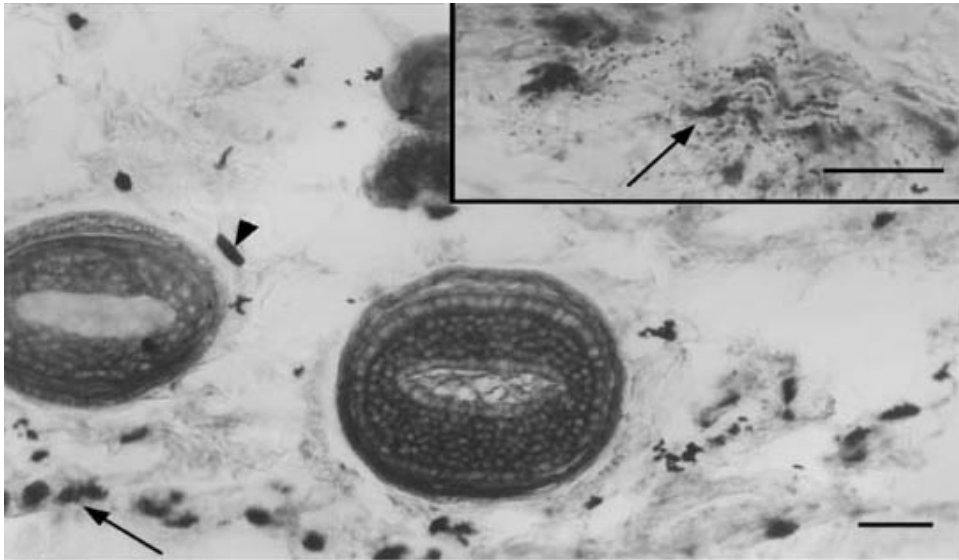
Sonuç olarak immünolojik hücrelerden olan ve kemik iliğinden köken alan mast hücreleri, deneysel enflamasyon modellerinde aktif olarak rol alan alerjik olmayan enflamatuvar mesane, gastrointestinal sistem ve deri hastalıklarının etiyolojisinde rol alabilecek hücrelerdir. Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda stresin çeşitli dokularda mast hücrelerinde belirgin artışa neden olduğunun gözlenmesi sistemik olarak gelişen patolojinin temelini oluşturuyor gibi düşünülebilir.



Resim 1: A: Sıçan mesane mukozasında granüllü (ok başı) ve degranüle olmuş (ok) mast hücreleri, asitli tolüidin mavisi boyaması, orijinal büyüme:X1000 (F Ercan, Ş Çetinel, N Erin, H Aydın, T Parker, C Hürdağ, K Parker, T Mayhew: The volume of nerve fibers in the stress-induced urinary bladder of adult rats following capsaicin treatment. Urologia Internationalis, 71(4): 393 -398. 2000) B: Elektron mikroskopi düzeyinde urotelyum hücreleri arasına göç etmiş mast hücreleri (m) ve mast hücre granülleri (ok). Bar: 2µm (F. Ercan, N. Erin, Ş. Oktay: Role of afferent neurons in stress induced degenerative changes of the urinary bladder. Journal of Urology, 165 (1): 235 -239, 2001)



Resim 2: Sıçan midesinde granüllü (ok) ve degranüle olmuş mast hücreleri. Toluidin mavisi boyaması, orijinal büyüme: X400 (Jahovic N, Ögünç AV, Güzel E, Ars D, Ercan F, Erkanlı G, Yeğen BÇ, Yalçın AS. Whey pretreatment ameliorates gastric and hepatic oxidative damage in ethanol-induced gastric ulcer via a neutrophil-dependent mechanism. Marmara Medical Journal 2005; 18(2):64–70.)



Resim 3: Sıçan dermisinde granüllü (ok başı) ve degranüle olmuş (ok) mast hücreleri. Asitli tolüidin mavisi boyaması, bar: 100 µm, küçük resim: 25 µm (E. Çikler, F. Ercan, Ş. Çetinel, G. Contuk, G. Şener: The protective effects of melatonin against water avoidance stress-induced mast cell dgranulation in dermis. Acta Histochemica, 106: 467-475)



KAYNAKLAR

1. Okayama Y, Kawakami T. Development, migration, and survival of mast cells. *Immunol Res* 2006; 34(2):97-115.
2. Da Silva CA, Reber L, Frossard N. Stem cell factor expression, mast cells and inflammation in asthma. *Fundam Clin Pharmacol* 2006; 20(1):21-39.
3. Kobayashi H, Ishizuka T, Okayama Y. Human mast cells and basophils as sources of cytokines. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(9):1205-1212.
4. Galli SJ, Wedemeyer J, Tsai M. Analyzing the roles of mast cells and basophils in host defense and other biological responses. *Int J Hematol* 2002; 75(4): 363-369.
5. Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol* 2004; 146(1-2):1-12.
6. Galli SJ, Dvorak AM, Dvorak HF. Basophils and mast cells: morphologic insights into their biology, secretory patterns, and function. *Prog Allergy* 1984; 34:1-141.
7. Artico M, Iannetti G, Leali FMT, Malinovsky L, Cavallotti C. Nerve fibers-mast cells correlation in the rat parietal pleura. *Respir Physiol* 1998; 113(2):181-188.
8. Bienenstock J. Relationships between mast cells and the nervous system. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002; 42(5):11-5.
9. Suzuki A, Suzuki R, Furuno T, Teshima R, Nakanishi M. N-Cadherin plays a role in the synapse-like structures between mast cells and neurites. *Biol Pharm Bull* 2004; 27(12):1891-1894.
10. Shao-Heng He. Key role of mast cells and their major secretory products in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10(3):309-318.
11. Enerback L. Mast cells in rat gastrointestinal mucosa. I. Effects of fixation. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1966; 66(3):289-302.
12. Enerback L. Mast cells in rat gastrointestinal mucosa. 2. Dye-binding and metachromatic properties. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1966; 66(3):303-312.
13. Enerback L. Mast cells in rat gastrointestinal mucosa. 3. Reactivity towards compound 48/80. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1966; 66(3):313-322.
14. Enerback L. Mast cells in rat gastrointestinal mucosa. 4. Monoamine storing capacity. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1966; 67(3):365-379.
15. Gurish MF, Boyce JA. Mast cells: Ontogeny, homing, and recruitment of a unique innate effector cell. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(6):1285-1291.
16. Irani AA, Schwartz LB. Neutral protease as indicators of human mast cell heterogeneity. In: Schwartz LB, ed. *Neutral proteases of mast cells*. Basel Karger: Monogr Allergy 1990; 146-162.
17. Lagunoff D, Rickard A. Evidence for control of mast cell granule protease in situ by low pH. *Exp Cell Res* 1983; 144(2):353-360.
18. Robinson C, Benyon C, Holgate ST, Church MK. The IgE- and calcium-dependent release of eicosanoids and histamine from human purified cutaneous mast cells. *JID* 1989; 93(3):397-404.
19. Bradding P, Walls AF, Church MK. Role of mast cells and basophils in inflammatory responses. In: Holgate ST, ed. *Immunopharmacology of the respiratory system*. Harcourt Brace Company, Publishers: Academic press 1995:53-84.
20. Holgate ST. The role of mast cells and basophils in inflammation. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(Suppl.1):28-32.
21. Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR. Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence. *Urology* 2001; 57(6 Suppl. 1):47-55.
22. Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ, Curhan SG, Stampfer MJ. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol* 1999; 161(2):549-552.
23. Koziol JA, Clark DC, Gittes RF, Tan EM. The natural history of interstitial cystitis: a survey of 374 patients. *J Urol* 1993; 149(3):465-469.
24. Johansson S, Fall M. Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. *J Urol* 1990; 143(6):1118-1124.
25. Parsons CL, Lilly JD, Stein P. Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). *J Urol* 1991; 145(4):732-735.
26. Theoharides TC, Sant GR, El-Mansoury M, Letourneau RJ, Ucci JAA, Meares JEM. Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis: a light and electron microscopic study. *J Urol* 1995; 153(3 Pt 1):629-636.
27. Christmas TJ, Rode J, Chapple CR, Milroy EJ, Turner-Warwick RT. Nerve fibre proliferation in interstitial cystitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990; 416(5):447-451.
28. Pang X, Marchand J, Sant GR, Kream RM, Theoharides TC. Increased number of substance P positive nerve fibers in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1995; 75(6): 744-750.
29. Marchand JE, Sant GR, Kream RM. Increased expression of substance P receptor-encoding mRNA in bladder biopsies from patients with interstitial cystitis. *Br J Urol* 1998; 81(2):224-228.
30. Alexacos N, Pang X, Boucher W, Cochrane DE, Sant GR, Theoharides TC. Neurotensin mediates rat bladder mast cell degranulation triggered by acute psychological stress. *Urology* 1999; 53(5):1035-1040.
31. Ercan F, Şan T, Çavdar S. The effects of cold-restraint stress on urinary bladder wall: comparing with interstitial cystitis morphology. *Urol Res* 1999; 27(6): 454-462.
32. Demir A, Onol FF, Ercan F, Tarcan T. Effect of cold-induced stress on rat bladder tissue contractility and histomorphology. *Neurourol Urodyn* 2007; 26(2): 296-301.
33. Ercan F, Çetinel Ş, Erin N, et al. The volume of nerve fibers in the stress-induced urinary bladder of adult rats following capsaicin treatment. *Urol Int* 2003; 71(4):393-398.
34. Cetinel S, Ercan F, Cikler E, Contuk G, Sener G. Protective effect of melatonin on water avoidance stress induced degeneration of the bladder. *J Urol* 2005; 173(1):267-70.
35. Ercan F, Erin N, Oktay Ş. Role of afferent neurons in stress induced degenerative changes of the urinary bladder. *J Urol* 2001; 165(1):235-239.
36. Ercan F, Akici A, Ersoy Y, Hurdag C, Erin N. Inhibition of substance P activity prevents stress-induced bladder damage. *Regul Pept* 2006; 133(1-3):82-89.



37. Pothoulakis C, Castagliuolo I, LaMont JT. Nerves and intestinal mast cells modulate responses to enterotoxins. *News Physiol Sci* 1998; 13:58-63.
38. Dvorak AM, McLeod RS, Onderdonk AB, et al. Human gut mucosal mast cells: ultrastructural observations and anatomic variation in mast cell-nerve associations in vivo. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 98(2):158-168.
39. Williams RM, Bienenstock J, Stead RH. Mast cells: the neuroimmune connection. *Chem Immunol* 1995; 61:208-235.
40. Berin MC, Kiliaan AJ, Yang PC, Groot JA, Kitamura Y, Perdue M. The influence of mast cells on pathways of transepithelial antigen transport in the rat intestine. *Jl* 1998; 161(5):2561-2566.
41. Perdue MH, Masson S, Wershil BK, Galli SJ. Role of mast cells in ion transport abnormalities associated with intestinal anaphylaxis. Correction of the diminished secretory response in genetically mast cell-deficient W/W^v mice by bone marrow transplantation. *J Clin Invest* 1991; 87(2):687-693.
42. Santos J, Saunders PR, Yang PC, Yates D, Groot JA, Perdue MH. Corticotropin releasing hormone mimics stress-induced colonic epithelial pathophysiology in the rat. *Am J Physiol* 1999; 277(2 Pt 1):391-399.
43. Wershil B, Castagliuolo I, Pothoulakis C. Direct evidence of mast cell involvement in Clostridium difficile toxin A induced enteritis in mice. *Gastroenterology* 1998; 114(5):956-964.
44. Jahovic N, Ögünç AV, Güzel E, Ars D, Ercan F, Erkanlı G, Yeğen BÇ, Yalçın AS. Whey pretreatment ameliorates gastric and hepatic oxidative damage in ethanol-induced gastric ulcer via a neutrophil-dependent mechanism. *Marmara Med J* 2005; 18(2):64-70.
45. Suzuki R, Furuno T, McKay DM, et al. Direct neurite-mast cell communication in vitro occurs via the neuropeptide substance P. *Jl* 1999; 163(5):2410-2415.
46. Van der Kleij HP, Ma D, Redegeld FA, Kraneveld AD, Nijkamp FP, Bienenstock J. Functional expression of neurokinin 1 receptors on mast cells induced by IL-4 and stem cell factor. *Jl* 2003; 171(4):2074-2079.
47. Castagliuolo I, Wang CC, Valenich L, Pasha A, Nikulassin S, Carraway RE. Neurotensin is a proinflammatory neuropeptide in colonic inflammation. *J Clin Invest* 1999; 103(6):843-849.
48. Frieling T, Cooke HJ, Wood JD. Neuroimmune communication in the submucous plexus of guinea pig colon after sensitization to milk antigen. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1994; 267(6 Pt 1):1087-1093.
49. O'Sullivan M, Clayton N, Breslin NP, et al. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2000; 12(5):449-457.
50. Farthing MJG. Irritable bowel, irritable body, or irritable brain? *BMJ* 1995; 310(6973):171-175.
51. Ercan F, Çetinel Ş, Contuk G, Çikler E, Şener G. Role of melatonin in reducing water avoidance stress-induced degeneration of the gastrointestinal mucosa. *J Pineal Res* 2004; 37(2):113-121.
52. Santos J, Yang PC, Söderholm JD, Benjamin M, Perdue MH. Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat. *Gut* 2001; 48(5):630-636.
53. Soderholm JD, Yang PC, Ceponis P, Vohra A, Riddell R, Sherman PM, Perdue MH. Chronic stress induces mast cell-dependent bacterial adherence and initiates mucosal inflammation in rat intestine. *Gastroenterology* 2002; 123(4):1099-1108.
54. Castagliuolo I, LaMont JT, Qiu B, et al. Acute stress causes mucin release from rat colon: role of corticotropin releasing factor and mast cells. *Am J Physiol* 1996; 271(5 Pt 1):884-892.
55. Shao-Heng He. Key role of mast cells and their major secretory products in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10(3):309-318.
56. Pang X, Boucher W, Triadafilopoulos G, Sant GR, Theoharides TC. Mast cell and substance P-positive nerve involvement in a patient with both irritable bowel syndrome and interstitial cystitis. *Urology* 1996; 47(3):436-438.
57. Wiesner-Menzel L, Schulz B, Vakilzadeh F, Czarnetzki BM. Electron microscopical evidence for a direct contact between nerve fibers and mast cells. *Acta Derm Venereol* 1981; 61(6):465-469.
58. Carraway R, Cochrane DE, Lansman JB, Leeman SE, Paterson BM, Welch HJ. Neurotensin stimulates exocytotic histamine secretion from rat mast cells and elevates plasma histamine levels. *J Physiol* 1982; 323:403-414.
59. Fewtrell CMS, Foreman JC, Jordan CC, Oehme P, Renner H, Stewart M. The effects of substance P on histamine and 5-hydroxytryptamine release in the rat. *J Physiol* 1982; 330:393-411.
60. Katsarou-Katsari A, Filippou A, Theoharides TC. Effect of stress and other psychological factors on the pathophysiology and treatment of dermatoses. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1999; 12(1):7-11.
61. Graham DT, Wolf S. The relation of eczema to attitude and to vascular reactions of the human skin. *J Lab Clin Med* 1953; 42(2):238-254.
62. Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol* 2003; 139(7):897-900.
63. Slominski A, Wortsman J, Pisarchik A, et al. Cutaneous expression of corticotropin-releasing hormone (CRH), urocortin, and CRH receptors. *FASEB J* 2001; 15(10):1678-1693.
64. Katsarou-Katsari A, Singh LK, Theoharides TC. Alopecia areata and affected skin CRH receptor upregulation induced by acute emotional stress. *Dermatology* 2001; 203(2):157-161.
65. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev* 2000; 21(5):457-487.
66. Singh LK, Boucher W, Pang X, et al. Potent mast cell degranulation and vascular permeability triggered by urocortin through activation of CRH receptors. *JPET* 1999; 288(3):1349-1356.
67. Singh LK, Pang X, Alexacos N, Letourneau R, Theoharides TC. Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin and substance P: a link to neurogenic skin disorders. *Brain Behav Immun* 1999; 13(3):225-239.
68. Erin N, Ersoy Y, Ercan F, Akıcı A, Oktay Ş. Nk-1 antagonist cp99994 prevents stress-induced mast cell degranulation in the dermis. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29(6):644-648.
69. Çikler E, Ercan F, Çetinel Ş, Contuk G, Şener G. The protective effects of melatonin against water



- avoidance stress-induced mast cell degranulation in dermis. Acta Histochemica 2005; 106(6): 467-475.
70. Cıkler E, Sağlam B, Zeybek A, Ercan F, Çetinel Ş, Şener G. The protective effects of aqueous garlic extract against water avoidance stress-induced mast cell degranulation in dermis. Marmara Med J 2005;18(3):103-108.
71. Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH. Endocrine and immune responses to stress in chronic inflammatory skin disorders. Ann NY Acad Sci 2003; 992:231-240.