

Mast Hücreleri

Semra Erpek*

*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji AD, Aydın

İlk kez Paul Ehrlich tarafından tanımlanmış olan mast hücreleri, bazik boyalarla boyanan belirgin sitoplazmik granüllere sahiptir. Mast hücreleri vücuttaki dokularda, özellikle kan damarları ve sinirlere yakın yerleşimli olarak bulunurlar. Çevredeki mikroorganizma ve allerjenlerle yakın temasın olduğu, solunum ve sindirim sistemi ve deri gibi epitelyal yüzeylerin altında çok sayıdadırlar. Mast hücreleri kemik iliğindeki kök hücrelerden köken alır, dolaşıma öncü hücreler olarak girer ve daha sonra farklı dokularda yerleşerek, iki farklı olgun mast hücresi tipine farklılaşırlar. Mast hücrelerinin çoğalması, göç etmesi, farklılaşması ve yaşaması stem cell faktörü de içeren doku kökenli lokal faktörlerle düzenlenmektedir. Mast hücreleri çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik uyarılarla aktive olurlar. Bu hücreler aktive olduktan sonra, önceden yapılmış olan veya yeni sentezledikleri mediatörleri salgırlar. Mast hücreleri; inflamasyon, bağışıklık ve diğer biyolojik olaylarda etkileri olan pek çok sitokinin önemli bir kaynağıdır. Mast hücreleri, allerjik reaksiyonlar ve paraziter enfeksiyonların yanısıra; doğal ve kazanılmış immünite, doku tamiri, anjiyenez, pıhtılaşma ve fibrinoliz gibi fizyolojik olaylarda da rol oynamaktadırlar.

Anahtar Kelimeler: Mast hücreleri, Heterojenite, Fizyolojik işlevler

Mast Cells

Mast cells were first described by Paul Ehrlich (1879), as being cells that have prominent cytoplasmic granules stained with basic dyes. Mast cells are found resident in tissues throughout the body, particularly in vicinity of blood vessels and nerves. They are numerous under epithelial surfaces, e.g. in the respiratory and gastrointestinal system, and skin, surfaces in intimate contact with microorganisms and allergens in the environment. Mast cells originate from bone marrow stem cells, and enter to the circulation as progenitor cells and subsequently invade into distinct tissues, where they differentiate into two main subtypes of mature mast cells. Proliferation, migration, differentiation, and survival of mast cells are regulated by tissue-derived local factors including stem cell factor. Mast cells are activated by a variety of physical, biological, and chemical stimuli. After activation, mast cells can secrete mediators that either preformed or newly synthesized. Furthermore, mast cells are important sources of many cytokines which effect inflammation, immunity, and other biological processes. Mast cells have a clear and pivotal role in allergic reactions and parasite infections, but also take part in physiological processes such as innate and acquired immunity, tissue repair, angiogenesis, coagulation and fibrinolysis.

Key Words: Mast cells, Heterogeneity, Physiological functions

Bağ dokularında bulunan mast hücreleri çok sayıda bazofilik granüller içerirler. Mast hücreleri genellikle yuvarlak veya oval olup 20-30 μ çapındadırlar. Nukleusları merkezi konumdadır ve sıklıkla intrasitoplazmik granüller tarafından maskelenmiştir. Salgı granülleri 0.3-2.0 μ çapındadır. Bu granüller içerdikleri glikozaminoglikanların asidik radikalleri nedeniyle metakromatik olarak boyanırlar.¹

Mast hücreleri ilk kez Paul Ehrlich tarafından tanımlanmış ve adlandırılmıştır. Ancak Paul Ehrlich'den önce 1863'de von Recklinghausen tarafından yapılan çalışmada kurbağa mezenterine ait boyanmamış kesitlerde damarlara yakın yerleşimli granüllü hücreler tanımlanmıştır.² Paul Ehrlich (1877) henüz tıp öğrencisiyken, hocası Waldeyer (1875) ile amfibia ve memelilerde yaptıkları çalışmalarda anilin boyaları ile metakromatik olarak boyanan bu hücrelerin çoğunlukla küçük kan damarları çevresinde bulduklarını gözlemlemişler ve bunların damar duvarını aşarak lümeneye direkt bir sekresyon yapabileceklerini düşünmüşlerdir.³ Ehrlich (1878) mezuniyet tezinde bu hücrelerin, bağ dokusunu kateden kan damarları, kanallar ve sinirler gibi yapılar etrafında toplanma eğilimi olduğunu belirtmiştir.⁴ Ehrlich bu tezde mast hücrelerindeki granüllere benzer boyanma özellikleri gösteren sitoplazmik granüllerinden dolayı bazofilleri doku mast hücrelerinin dolaşımdaki bölümü olarak tanımlamıştır.⁵ Aynı araştırmacı 1879'da yayınlanan

bir çalışmada, anilin boyaları ile metakromatik olarak boyanan ve daha önce plazma hücreleri olarak tanımlanmış olan hücrelerin fagositoz yaptıklarını ve sitoplazmalarındaki belirgin granüllerin fagositoz sonucu oluştuğunu düşünmüş ve bu yüzden hücrelere Almanca "tuka basa yemiş" veya "iyi beslenmiş" anlamına gelen *mastzellen* adını vermiştir.^{2,3,5} Ehrlich mast hücrelerini ilk tanımlayan ve adlandıran kişi olmasına rağmen onların bazofilik metakromatik granüllerinin yapısını çözmeden konuyu bırakmıştır. Yaklaşık 30 yıl sonra Schaffer (1907) bu granüllerin kondroitin sülfat içerebileceğini ileri sürmüştür, fakat heparinin bulunması ve mast hücre granüllerinde gösterilmesi (Wilander 1938, Jorpes 1936) için 30 yıllık bir süreç daha gerekmiştir.⁶ Histamin ise 1950'de Sir Henry Dale tarafından tanımlanmıştır. Histaminin ürtiker, astım, allerji ve şok gibi patolojik olaylarla ilişkisinin gösterilmesi üzerine Riley histamin ve heparinin birlikte mast hücresi içinde bulunabileceğini düşünmüş ve 1953-1955 yıllarında bu konuda çeşitli araştırmalar yapmıştır.^{2,3} Daha sonra yapılan çeşitli araştırmalarda, mast hücresi içinde bulunan heparin (Spicer 1960), histamin (Lagunoff 1961), serotonin (Benditt 1955), proteolitik enzimler (Lagunoff 1963) uygun histokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir.⁷ Anaflaktik reaksiyonda rol oynayan mast hücresi kaynaklı "Slow Reacting Substance" (SRS) ilk olarak 1960'da Boreus ve Chakravarty tarafından tanımlanmıştır. Wasserman ve arkadaşları (1974) ise mast hücre granüllerinde "Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis" (ECF-A) bulunduğunu bildirmişlerdir.² Yıllardan beri süren çalışmalar sonunda, bu hücrelerin temel fonksiyonlarının IgE aracılı allerjik durumlarda ve parazitlere karşı immün cevapda etkili bir rol oynamak olduğu düşünülmüştür.

Mast hücreleri kan dolaşımına sahip tüm türlerde mevcut olan filogenetik olarak eski hücrelerdir. Memelilerde mast hücreleri mineralize kemik, kıkırdak ve kornea gibi avasküler dokular hariç tüm vücutta çok yaygın olarak bulunur. Bağ dokularında özellikle mukozal yüzeylerde kan ve lenf damarları ile periferik sınırlara yakın yerleşimli olarak yer alırlar.⁸ Bu stratejik yerleşimden ötürü, allerjenler ve mikroorganizmalar gibi çevresel uyanılara maruz kalırlar, dakikalar veya saatler sonra önceden hazırlanmış veya yeni sentez edilmiş mediatörleri salgılamaya başlarlar.^{9,10} Günümüzde bu örneklerin mast hücrelerinin sağlık ve hastalığındaki işlevlerinin çok küçük bir bölümü olduğu anlaşılmıştır. Bu gün mast hücreleri ve içerdikleri çok sayıdaki mediatörlerin doğal ve kazanılmış immünite, enfeksiyonlar, allerji, bazı kardiyovasküler ve nörolojik hastalıkların yanısıra,⁹ yara iyileşmesi,

fibrozis,¹¹ anjiogenezi^{8,12} ve otoimmün hastalıklarda¹³ da rolleri olduğu düşünülmektedir.

MAST HÜCRELERİNİN ORİJİNİ

Mast hücreleri kemik iliğindeki hematopoietik kök hücrelerden köken alırlar, fakat kemik iliğini terketmeden önce olgunlaşmaz ve dolaşıma progenitör hücreler olarak girerler.¹⁴ Dolaşımdaki progenitörler insan kanından c-kit⁺ CD34⁺ FcεRI⁺ hücreler olarak izole edilmişlerdir. Bu populasyon hem progenitörleri hem de mast hücresi ya da monositlere farklılaşabilen bipotent hücreleri içerir.¹⁵ Progenitör hücreler 15.5 günlük fare fetusu kanında da saptanmıştır.¹⁴ Bunlar çok az granüle sahip olan, yüksek düzeyde c-kit, düşük düzeyde Thy-1 eksprese eden ve FcεRI eksprese etmeyen ve herhangi bir başka hücre tipine farklılaşma kapasitesine sahip olmayan hücrelerdir. Bu nedenle bu hücreler (mast hücrelerine farklılaşmak üzere) progenitör mast hücreleridir. Periferik dokulara ulaşmaya kadar periferik kanda ve lenfatiklerde dolaşır, vaskülerize dokulara gider, mikroçevresel faktörlerin etkisi altında fenotipik ve işlevsel olarak olgun mast hücrelerine farklılaşırlar. Granüllerin tamamen olgunlaşması gerçekleşmeden önce, dolaşımdaki mast hücre progenitörleri IgG reseptör FcγRIIb için düşük afinite gösterirler ve mast hücresi proteazları için mRNA içerirler. Mast hücreleri gelişimlerinin erken döneminde IgE reseptörlerine yüksek afinite gösterirler.¹¹ Mast hücre prokürsörleri matrix metalloproteinase gelatinase B/MMP-9 üretebilirler, bu mast hücrelerinin dokulara migrasyonu için temel olabilir.¹⁶

MAST HÜCRELERİNİN YAŞAM SIKLUSU

Mast hücrelerinin çoğalması, farklılaşması ve yaşamını sürdürmesinin yanısıra adezyon, kemotaksis ve (aktivasyon) sekresyon gibi belirli işlevlerinin de mast hücre yüzeyinde eksprese edilen stem cell faktör (SCF) tarafından düzenlendiği bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir.¹⁷⁻¹⁹ Mast hücre büyüme faktörü, Steel faktörü, ve *c-kit ligand* olarak da adlandırılan SCF, hem solubl bir büyüme faktörü olarak salınmakta hem de stromal hücrelerin yüzeyinde eksprese edilmektedir.⁸

Çeşitli inflamatuvar ve inflamatuvar/fibrotik hastalıkların tamir/yeniden yapım aşamasında mast hücre hiperplazisi görülmekle birlikte normal koşullar altında dokulardaki mast hücre sayıları nispeten sabittir.²⁰ Gelişim sırasında ve erişkin yaşamda hücrelerin çoğalma ve ölüm hızları arasında bir denge

korunur. Fizyolojik koşullar altında hücre ölümü en sık apoptozis yoluyla gerçekleşir. Dokulardaki olgun insan mast hücrelerinin yaşaması büyük ölçüde SCF'nin lokal üretimine bağlıdır, bunun azalması apoptozisle sonuçlanır.²¹ SCF'ye ek olarak çeşitli sitokinler (interlökin IL-4, IL-6, IL-9 vb.), bazı kemokinler (CCR3) ve retinoidler mast hücrelerinin yaşamasını düzenleyebilirler.⁹ Asai ve ark.²² fare mast hücrelerinde monomerik IgE'nin FcεRI reseptörüne bağlanmak suretiyle apoptozisi önlediklerini ve böylece bu hücrelerin gelişmesini ve yaşamasını sağladığını bildirmişlerdir.

MAST HÜCRELERİNİN BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Mast hücreleri diğer hematopoietik orijinli hücrelerin aksine farklılaştıktan sonra da SCF ihtiva ederler. Bu durum belki de onların nötrofiller, monositler ve lenfositler gibi immünite ile ilgili hücrelerin bazı işlevlerine benzer bir çok özelliklere sahip olmalarını açıklayabilir.²³ Mast hücrelerinin fagositoz yapmaları, antijeni işlemeleri, sitokin üretmeleri, vazoaktif madde salgılamaları bu özelliklerden bazılarıdır.^{10, 23} Mast hücrelerinin fagositoz yaparak bakterileri öldürebildiği ve antijenleri işleyerek antijen sunucu hücreler gibi işlev görebildiği bilinmekle birlikte bunların etkisi asıl fagositlerden daha azdır.¹⁰

Mast hücresi membranında IgE reseptörlerinin²⁴ yanı sıra, IgG²⁵ ve kompleman reseptörleri²⁶ gibi diğer reseptörler de bulunmaktadır. Pek çok etken, mast hücrelerinden mediatör salıverilmesini uyarır. Mast hücrelerinin uyarıya fizyolojik cevabı daha çok IgE reseptörleri vasıtasıyla olur. IgE'nin reseptörü ile bağlanması hücreyi aktive edip degranülasyona neden olmaz. Ancak "multivalent" antijenlerin, mast hücre yüzeyindeki reseptörlerine tutunan spesifik IgE'ler ile çapraz bağlar oluşturması mast hücre aktivasyonunu başlatır. Deneysel olarak, IgE reseptörlerine karşı antikolar ya da anti-IgE antikoları da mast hücrelerini aktive edebilirler. IgE aracılı mast hücre cevabı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yanı sıra parazitlere karşı savunma mekanizmasında da önemli bir rol oynamaktadır.²³

Son yıllardaki çalışmalar mast hücrelerinin Ig'lerin aracılığı olmadan da aktive olabileceğini göstermiştir. İnsan ve fare mast hücresindeki Toll-like reseptörlerin (TLR), çeşitli bakteriyel, viral ve fungal molekülleri tanımak suretiyle sitokin yapımını ve inflamatuvar cevabı uyardığı bildirilmiştir.^{27, 28}

Price ve ark.²⁹ tarafından insan mast hücrelerinde kemokin reseptörleri (CCR3) bulunduğunu

bildirilmiştir. CCR3, allerjik reaksiyonlarda dokulara eozinofillerin toplanmasına aracılık eden eotaksinler için reseptördür. İnsan mast hücrelerinde CCR3, hücre yüzeyinden çok intraselüler olarak bulunur ve IgE aracılı reaksiyonda selektif olarak hücre yüzeyine mobilize olur. Eozinofil ve lenfositlerde ise CCR3 hücre içinde depolanmaz, hücre yüzeyinde sınırlıdır, bu mast hücresini onlardan ayıran bir özelliktir.³⁰ Aktivasyonu takiben mast hücresinin CCR3'ü hücre yüzeyine mobilize olma yeteneği ve bundan sonra eotaksin interlökin 13 (IL-13) salınımını arttırmadaki uyarıcı rolü, kemokinlerin ve reseptörlerinin mast hücre fonksiyonunu düzenleme rolleri olabileceğini gösterir.²⁹

Nöropeptidler (substans P, somatostatin, vazoaktif intestinal polipeptid, nörotensin vb.), bazı temel bileşikler (48/80 bileşiği, polymyxin B vb.), komplement anafilatoksinleri (C3a, C4a, C5a), sitokinler (IL-1, IL-3, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör :GM-CSF) ile bazı ilaçlar gibi nonimmünojenik uyarılar da mast hücrelerini aktive edebilirler. İmmünojenik veya nonimmünojenik uyarılarla oluşan degranülasyon morfolojik olarak benzer görülmeyle birlikte mediatör salınımına neden olan biyokimyasal olaylar farklı olabilir.²³

Mast hücrelerinde uygun uyarılar sonucu açığa çıkan çeşitli bioaktif mediatörlerin bir kısmı (histamin, proteoglikanlar, proteazlar vb.) granüllerde önceden sentezlenip depolanır. Diğerleri ise IgE, antijen veya diğer uyarılardan sonra sentezlenip derhal serbest bırakılırlar (araşidonik asit oksidasyon ürünleri, platelet activating factor). Son yıllarda bunlara eklenen üçüncü grup sitokinler ve kemokinlerdir. Bunlardan tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) mast hücrelerinde hem önceden sentezlenip depolanmakta, hem de aktive olan hücrelerde sentezlenmektedir.³¹

Mast hücrelerinin bariz bir degranülasyon olmaksızın mediatör salgılayabilmeleri son yıllara kadar fazla kabul görmeyen bir konudur. Allerjik reaksiyonların aksine, otoimmün veya inflamatuvar olaylar sırasında mast hücrelerinin degranüle oldukları nadiren görülmüştür.³² Elektron mikroskopik düzeyde yapılan çalışmalar, belirgin bir degranülasyon olmaksızın, mast hücresi granüllerinin elektron yoğun yapısında değişiklikler oluştuğunu göstermiştir. Bu değişiklikler degranülasyon olmaksızın bazı maddelerin salgılandığını düşündürmektedir.³³ Bu olay çeşitli araştırmacılar tarafından "piecemeal degranülasyon"³⁴ veya "intragranüler aktivasyon",³⁵ olarak adlandırılmıştır. Bu tür bir aktivasyon, mast hücrelerinin bazı mediatörleri seçerek salgılayabilme

yeteneğini gösteriyor olabilir. Bu yönde yapılan araştırmalardan biri interlökin 1'in (IL-1) mast hücrelerini uyararak, degranülasyon olmaksızın seçerek interlökin 6 (IL-6) salgılanmasına neden olduğunu bildirmektedir.³⁶

MAST HÜCRE MEDIATÖRLERİ

Salgı granüllerindeki aminler, proteazlar ve proteoglikanlar ekzositoz yoluyla ani olarak serbestleşmek üzere depolanırken; aynı aktivasyon sinyali perinukleer membran ve endoplazmik retikulumda, eicosonoidlerin yapım işlemi için araşidonik asit serbestleşmesine neden olur.³⁷

GRANÜLLERDEKİ MEDIATÖRLER

Histamin ve serotonin gibi biyojenik aminler sekretuar granül içeriğinin önemli bir kısmını oluştururlar. İnsanda mast hücreleri yalnızca histamin içerirken kemiriciler gibi bazı türlerin mast hücrelerinde serotonin de vardır.²³ Hedef hücrelerde özel histamin reseptörleri -H₁, H₂, H₃ ve H₄ - bulunur. Bunlar histaminin çeşitli biyolojik aktivitelerine aracılık ederler. Örneğin H₁ reseptörleri ile histaminin etkileşimi hava yolu ve sindirim sistemi düz kaslarında kontraksiyona neden olur. Histamin dakikalar içinde metabolize olduğu için, etkisi salgılandığı yerde veya yakınında olur.⁸

İnsan mast hücrelerinde heparin ve kondroitin sulfat E proteoglikanları bulunmaktadır. Diğer türlerin mast hücrelerinde ise bunlara ek olarak başka proteoglikanlar da (örneğin sıçanlarda kondroitin sulfat di-B) tanımlanmıştır. Heparin ve kondroitin sulfat E mast hücre proteazlarını stabilize ederler ve bir çok enzimin biyolojik aktivitesini değiştirirler.^{23,38} Heparinin kuvvetli negatif yükü sayesinde, proteinlerin pozitif yüklü aminoasitleri ve glikozaminoglikan zincirinin polianyonik grupları arasında elektrostatik güçler aracılığı ile etkileşimde bulunduğu inanılır.^{8,38} Örneğin triptaz, heparin proteoglikanı ile bir makromoleküler kompleks içinde etkileşimde bulunur, bu durumun triptazın enzimatik aktivitesini sürdürülebilmesi için gerekli olduğu bilinmektedir. Bu yüzden heparin antagonistleri triptaz aktivitesini inhibe ederler.³⁹ Ekzositoza uğrayan proteoglikanların fibroblastlar ve endotelial hücreleri içeren tüm bitişik hücreler tarafından reseptör uyumlu endositoz yoluyla sindirildiği sanılmaktadır.⁸ Heparinin güçlü bir antikoagulan olduğu bilinmektedir.²³ Ancak kanda endojen heparin bulunmaz, bu yüzden kan pıhtılaşmasını düzenlemede fizyolojik bir rolü yoktur.⁴⁰ Heparinlerin pek çoğu

endotelium üzerinde heparin bağlayan growth faktörlerle (bunların çoğu major angiogenez mediatörüdür) etkileşimde bulunarak non-antikoagulan aktivite gösterir.⁸

Nötral proteazların miktarları ve tipleri türlere ve farklı mast hücre popülasyonlarına göre değişir. Kimaz; angiotensin 1'in angiotensin 2'ye dönüştürülmesi, mukus salgısının uyarılması, nöropeptidlerin parçalanması,^{23,37} trombin inaktivasyonu⁴¹ gibi çeşitli biyolojik işlevlerde görev alır. Triptaz ise; fibrinojenin yıkımında, latent kollejenazın aktivasyonunda, bazı nöropeptidlerin hidrolize edilmesinde²³ ve nötrofillerin, eozinofillerin ve diğer inflamatuvar hücrelerin toplanmasını uyarda etkilidir.³⁷ Karboksipeptidaz-A mast hücre granüllerinde proteoglikanlarla birlikte depolanmaktadır.²³

LİPİD KAYNAKLI MEDIATÖRLER

Aktive olan mast hücreleri hücre membranlarında bulunan öncü maddelerden lipid mediatörleri sentezlerler. Duruma göre değişen bu mediatörler; araşidonik asit metabolitleri, prostaglandin D₂ (PGD₂), tromboksanlar, lökotrienler ve trombosit aktive edici faktörden (PAF) oluşurlar. PGD₂ trombosit agregasyonunu inhibe eder.⁴² Lökotrienler bronkospazmı uyarır, damar geçirgenliğini artırır, damarlardaki ve barsaklardaki düz kaslarda kontraksiyona neden olurlar. LTB₄ nötrofiller ve eozinofiller için kemotaktik bir ajandır. PAF ise trombositlerin toplanmasını ve degranülasyonunu sağlar.²³

SİTOKİNLER VE KEMOKİNLER

Mast hücresi fenotipine ve uyarıya göre çeşitli sitokinler sentezler.⁸ Bunlar mast hücresinin IgE aracılı aktivasyonundan sonra sentezlenen interlökinleri, IL-1, 3, 4, 6, 9, 13 granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörü (GM-CSF), kemokinleri ve önceden sentezlenen TNF- α ' yı içerir.³¹ Mast hücrelerinin ürettiği bu maddeler otokrin etkiye sahip olabilirler ve doku unsurları (ör: endotelial hücreler ve fibroblastlar), lökositlerin kemotaksisi ile stimülasyonu üzerine etki etmek suretiyle inflamatuvar cevaplarda rol oynarlar.^{14, 31} Mast hücre kaynaklı sitokinlerin bazıları inflamatuvar, diğerleri anti-inflamatuvar etkili olabilirler. Hatta bazı sitokinler farklı koşullar altında her iki etkiyi de sergileyebilirler. Bunlara ek olarak, IL-10 ve TNF- α gibi mast hücre sitokinleri diğer sitokinlerin etkilerini module edebilirler.⁴³

MAST HÜCRE HETEROJENİTESİ

Mast hücreleri bir çok ortak özelliği paylaşmakla birlikte, ilk kez tanımlanmalarından beri homojen bir populasyon oluşturmadıkları bilinmektedir. 1895'de Hardy ve Westbrook sıçanlarda farklı anatomik bölgelerde yer alan mast hücreleri arasında morfolojik farklılıklar saptadıklarını bildirmişlerdir.²³ Daha sonra 1905'de Maximow sıçan intestinal mukozasında atipik olarak boyanan mast hücrelerini göstermiştir.⁴ Enerback 1966'da sıçanlarda yaptığı çalışmalarda mast hücrelerini fiksasyon özellikleri ve histokimyasal boyanmalarına göre incelemiş ve bağ dokularında ya da intestinal mukozada bulunan bu hücrelerin biyokimyasal özelliklerini yansıtan iki farklı fenotipini tanımlamıştır.^{44, 45} Bağ doku mast hücreleri ve mukozal mast hücreleri terminolojisi ortaya çıktıktan sonra, son yıllarda yapılan çalışmalar mast hücrelerinin biyokimyasal ve işlevsel olarak da farklılıklar gösterdiklerini kanıtlamıştır.^{23, 37} İnsanlarda da birden fazla mast hücre tipinin varlığının saptanması ile bu hücrelerin fonksiyonlarına ilişkin çalışmalar hız kazanmıştır.

Tarihsel olarak kemiricilerde fenotiplerine ve doku lokalizasyonlarına göre iki temel mast hücresi tipi tanımlanmıştır: 1) T-hücrelerine bağımlı mukozal mast hücreleri (Mucosal Mast Cell: MMC), esas olarak gastrointestinal sistem mukozasında ve solunum yolunun lamina propriasında bulunurlar; 2) T-

hücrelerine bağımlı olmayan bağ doku mast hücreleri (Connective Tissue Mast Cell: CTMC); gastrointestinal sistem submukozasında, deride ve peritonda bulunurlar. Bununla birlikte MMC ve CTMC bir çok diğer yönlerden de farklılık gösterirler (Tablo 1).

KEMİRİCİ MAST HÜCRE HETEROJENİTESİ

MMC'lerinin küçük (5-10 μm) olup, Karnoy veya bazik kurşun asetat (BLA) fiksasyonundan sonra kolaylıkla görülebildikleri, standart formalin veya aldehit dayanan fiksatiflerle fiksasyonu takiben boyanma özelliklerinin bazılarını kaybedebilecekleri iyi bilinmektedir.^{23,44,46} CTMC'leri ise daha büyük olup (10-20 μm), formaldehit tespitinden etkilenmezler. Bu farklılıklar granüllerdeki glikozaminoglikanların tipleri ile ilgili olabilir. Bununla birlikte formalinle tesbitten sonra uzun süreli toluidin blue boyama tekniği ile MMC'lerin boyanabildikleri gösterilmiştir.⁴⁷

MMC'ler kondroitin sülfat ve Rat Mast Cell Proteaz II (RMCP II) içerirken, CTMC'ler heparin ve Rat Mast Cell Proteaz I (RMCP I) içermektedirler. Sıçanlarda MMC'lerin, CTMC'lerden daha az histamin ve serotonin içerdikleri bilinmektedir.²³ Düşük pH'da alcian blue/safranin O boyaması ve berberin sülfat floresans boyamasının her ikisi de

Tablo 1. Kemirici mast hücrelerinin özellikleri (Metcalf DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. Phys Rev; 77(4) :1997'den değiştirilerek alınmıştır²³)

Özellikler	MMC	CTMC
Yerleşim yeri	İnce barsak mukozası	İnce barsak submukozası Deri, iskelet kasi, seroza
Fiksasyondan sonra boya bağlaması		
Karnoy, BLA	+	+
Formalin	-	+
Boyanma		
Alcianblue/Safranin O	Mavi	Kırmızı-mavi
Berberin sülfat	-	+
Hücre büyüklüğü	5-10 μm	10-20 μm
Granüller	Küçük, amorf görümlü	Büyük, homojen görümlü
T-hücrelerine bağımlı gelişim	+	-
Proteoglikan tipi	Kondroitin sülfat	Heparin
Histamin	1pg/hücre	10-20pg/hücre
Proteaz tipi	Kimaz (RMCP II)	Kimaz (RMCP I) Triptaz Karboksipeptidaz A
Prostaglandin D₂	+	+
Lökotrien C₄	++	-
Mediatör salgılatıcılara cevap		
IgE	+	+
Substans P	-	+
48/80 bileşiği	-	+
Mediatör salınımının inhibisyonu		
Disodyum kromoglikat	-	+

mast hücrelerinin proteoglikan içeriklerine bağlıdır.⁴⁸ Alcian blue/safranin O boyamasında MMC'ler sadece alcian blue ile mavi boyanıırken, CTMC'ler safraninle kırmızı boyanırlar.⁴⁵ Berberin sülfat CTMC'lerin granüllerindeki heparin ile güçlü bir floresan kompleks oluşturur.⁴⁹ MMC'ler fiksasyon tipi ne olursa olsun berberinle boyanmazlar.⁴⁷

Sıçanların peritoneal mast hücrelerinde karboksipeptidaz A benzeri bir enzim ve düşük seviyede triptaz saptanmıştır. Bunların MMC'de varlığı bildirilmemiştir.⁵⁰

EM çalışmalarında CTMC'lerin sitoplazmik granüllerinin ortalama 0.2-0.4 µm çapları ile homojen görünümde oldukları, MMC'deki granüllerin ise amorf görümlü fakat daha küçük oldukları görülmüştür.⁵⁰

Bu mast hücre alt tiplerinin, mediatör salınımını etkileyen çeşitli maddelere verdikleri cevapların da farklı olması işlevsel heterojeniteyi gösterir. Bazı barsak parazitlerine karşı T- hücre bağımlı immün cevapta MMC'lerin sayısı önemli derecede artar. CTMC'ler ise bu durumda değışiklik göstermezler.²³

Tüm bu farklılıklara rağmen bazen her iki gruba da tam olarak uymayan özelliklere sahip olan mast hücreleri ile de karşılaşılımıştır.²³ Kemirici mast hücrelerinin özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

İNSAN MAST HÜCRE HETEROJENİTESİ

Kemirici mast hücrelerine benzer şekilde, insan mast hücrelerinde heterojenitenin varlığına dair ilk kanıt fiksasyon özelliklerinin farklılığının gösterilmesi olmuştur.⁵¹ Bu çalışmada insan barsak mukozasındaki mast hücreleri Karnoy solusyonu ile fiksasyondan sonra metakromatik boyanma göstermişler, fakat formalinle fiksasyondan sonra boyanmamışlardır. Buna karşılık barsak submukozasındaki mast hücreleri kullanılan fiksatifden etkilenmeksizin metakromatik olarak boyanmışlardır.

Pearse ve ark.,⁵² kolon mukozası ve kasi, mide mukozası, akciğer, deri ve uterustan izole ettiği mast hücrelerinden derideki bir kısım (%3) hücre dışında hepsinin alcian blue/safranin O boyamasında yalnızca alcian blue ile mavi boyandığını bildirmiştir. Ayrıca insan derisinde, barsak mukozasında ve akciğer dokusunda hem heparin hem de kondroitin sülfat

içeren mast hücre popülasyonları tanımlanmıştır.⁴⁸ İnsan mast hücrelerinin bu kriterlere göre MMC ve CTMC olarak ikiye ayırmanın yeterli olmadığı düşünülerek granüllerindeki farklı proteaz paternlerine göre iki temel mast hücre tipi tanımlanmıştır.⁵³ Bunlardan biri yalnızca triptaz (MH_T) içerirken; diğeri triptaz, kimaz, katepsin G, ve karboksipeptidaz (MH_{TC}) içerir. Histolojik olarak normal dokularda yapılan immünohistokimyasal çalışmalar MH_T 'nin akciğer ve ince barsak mukozasında; MH_{TC} 'nin ise deride ve gastrointestinal submukozada çoğunlukta olduğunu göstermiştir. Bu yüzden doku lokalizasyonuna göre insan MH_T kemirici MMC'lerine uyarırken, MH_{TC} de kemirici CTMC'lerine uymaktadır.⁵⁰ Ek olarak, rolleri henüz tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, mast hücrelerinin çeşitli insan dokularında, yalnızca kimaz (MHc) içerdikleri de gösterilmiştir.¹¹

İnsan mast hücrelerinin ince yapı düzeyinde de farklılık gösterdikleri saptanmıştır. TEM ve immün elektron mikroskopik incelemeler MH_T tipi hücrelerin tomar benzeri (scroll-like) yapıdaki granüllerde triptaz içeriğine sahip olduğunu, bu granüllerin MH_{TC} hücrelerdeki granüllerden çok daha küçük olduğunu göstermiştir. Buna karşılık MH_{TC} hücrelerde tomar benzeri yapıda granüller bulunmadığı, triptaz ve kimaz pozitif bu granüllerin kristal ya da ızgara/kafes benzeri yapıda olduğu saptanmıştır. Tam olmayan tomar benzeri yapılar her iki hücre tipinin granüllerinde bulunmaktadır.²³

MH_T ve MH_{TC} arasında içerdikleri histamin miktarı bakımından bir fark bulunamamıştır.⁵³ Enzimatik olarak ayrılmış insan deri mast hücrelerinin (çoğu MH_{TC}) uyarıldıklarında PGD₂ ürettiği, LTC₄'nin üretiminin ise çok az miktarda ya da hiç olmadığı saptanmıştır. İnsan akciğer ve barsak mast hücrelerinde ise aynı yöntemle PGD₂ ve lökotrienlerin önemli miktarda üretildiği gösterilmiştir.⁵⁰

İnsan mast hücre fenotipleri sitokin içeriklerine göre de heterojeniktirler. Örneğin; IL-4 tercihan MH_{TC} alt tipinde dağılım gösterir. Bunun aksine IL-5 ve IL-6 hemen hemen tamamen MH_T alt tipine sınırlıdır. Bu farklılıklara ek olarak, hem MH_T hem de MH_{TC}, FcεRI ekspresyon ederler ve IgE'ye bağımlı allerjik veya anti paraziter reaksiyonlara katılırlar.¹¹ İnsan mast hücrelerinin özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Mast Hücreleri

Tablo 2. İnsan mast hücrelerinin özellikleri (Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. Phys Rev; 77(4) :1997'den değiştirilerek alınmıştır.²³

Özellik	MC _T	MC _{Tc}
Nötral proteaz	Triptaz	Triptaz Kimaz Karboksipeptidaz Katepsin G
Histamin	+	+
Granül yapısı	Tomar benzeri	Izgara/kafes benzeri
T-hücrelerine bağımlılık	+	-
Sitokin içeriği	IL-4(↓), IL-5-6-7-8-10-13-16	IL-5(↓)-6(↓), IL-3-4-7-8-10-13-16
Araşidonik asit metabolitleri	LTC ₄ , PG-D ₂ (↓)	LTC ₄ (↓), PG-D ₂
Mediator salınımının inhibisyonu		
Disodyum kromoglikat	+	-
Dokularda dağılım oranı (%)		
Deri	<1	99>
Akciğer		
Alveol lümeni	93	7
Bronş epitel	99	1
Bronş subepitel	77	23
Parankim	90	10
Nazal mukoza	66	34
Tonsiller	40	60
İnce barsak		
Mukoza	81	19
Submukoza	23	77
Patolojik durumlar	Allerjik ve paraziter hastalıklarda artar AIDS ve kronik immün yetmezlikte azalır	Allerjik ve paraziter hastalıklarda değişmez AIDS ve kronik immün yetmezlikte değişmez

MAST HÜCRELERİNİN TESPİT VE BOYANMA ÖZELLİKLERİ

İlk kez tanımlanmalarından beri mast hücrelerinin gösterilmesinde güçlüklerle karşılaşmış ve fiksasyonun metakromazi üzerindeki etkilerine dikkat çekilmiştir. Mast hücre granülleri içerdikleri glikozaminoglikanların asidik radikalleri nedeniyle metakromatik olarak boyanırlar. Glikozaminoglikanları oluşturan polisakaritler kovalent olarak bir protein özüne bağlanıp proteoglikanları meydana getirirler. Proteoglikanlar yüksek düzeyde hidrofilitiktirler ve polianyon davranışı gösterirler. Bu özelliklerinden dolayı proteoglikanlar çok sayıda katyonlarla elektrostatik bağlarla bağlanabilirler.¹ Mast hücrelerini ışık mikroskopunda göstermek için kullanılan boya metodlarının esası katyonik boyaların granüllerdeki glikozaminoglikanlara olan ilgisine dayanır. Optimal fiksasyon glikozaminoglikanların boyaya bağlanması için uygun olan polianyonik bölgelerini bırakarak presipitasyonu ile sonuçlanır.⁵¹ Bu yüzden mast hücre granüllerinin korunması glikozaminoglikan ve proteinlerin yapısına, özelliklerine ve bunlar arasındaki ilişkinin tipine bağlı olmaktadır.⁴⁷

Mast hücrelerinin fikse edilmiş dokularda gösterilmesindeki başarısızlık ya nonpresipite glikozaminoglikanların dissolusyonu (44) ya da

katyonik proteinler tarafından polianyonların blokajı nedeniyle olabilir.⁵⁴

Çok eskilerden beri mast hücre granüllerinin suda eriyebilir olduğu kanısına varılmış ve etil alkolün mast hücreleri için en iyi fiksatif olabileceği düşünülmüştür.⁵⁵ Absolu alkolün dokulardaki glikozaminoglikanların çoğunu presipite ettiği bildirilmiştir.⁴⁴

1937'de Holmgren ve Wilander, diğer fiksatiflerden iyi sonuç alamadıkları türlerde aköz kurşun asetat ile fiksasyondan sonra mast hücrelerinin iyi korunduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuç bazik kurşun asetatın solusyonlarda heparini presipite etme özelliğine bağlanmış ve mast hücre granüllerinin heparin içerdiğinin kanıtı olarak kabul edilmiştir.⁴⁴

Karnoy fiksatif de bazik kurşun asetat solusyonu gibi dokulara hızla penetre olur ve hem glikozaminoglikanları hem de proteinleri presipite eder.⁵¹ Karnoy fiksatifinin en önemli kısıtlaması yapısal ayrıntıların ve immunolojik reaktivitenin zayıf korunmasıyla sonlanan inkomplet protein fiksasyonuna bağlıdır.⁴⁷ İnsan mukozalarındaki mast hücreleri ile ilgili çalışmalarda Karnoy veya bazik kurşun asetat kullanılması tercih edilmektedir.^{51, 56}

Son yıllardaki çalışmalar aköz formaldehit ile fiksasyonun granül içeriğini eritmekten çok granül

morfolojisini değiştirdiğini göstermiştir. MMC glikozaminoglikanının normal aldehit fiksasyonundan sonra eğer çok uzun boyama süresi kullanılırsa gerçekten boyanabildiği görülmüştür. MMH glikozaminoglikanının boyanmasının engellenme derecesi boyanın moleküler büyüklüğüne ve aldehit fiksasyonu sonucu oluşan boyanın difüzyonunu önleyen yapısal olarak birleşik proteinlerin polipeptid zincirlerinin çapraz bağlanma oranına bağlıdır.⁴⁷

Rutinde kullanılan daha düşük konsantrasyondaki formaldehitin MMC'nin boyanabilirliğini koruması ilginçtir. Formaldehit mast hücrelerini fikse etmek için asetik asitle kombine edilmiştir. Bu kombinasyonun değişik konsantrasyonları test edilmiş ve %0.6 formaldehit ve %0.5 asetik asit en uygunu seçilmiştir. Bu solüsyon yaklaşık olarak kanla izotoniktir. Bu yüzden izotonik formaldehit asetik asit karışımı (IFAA) olarak adlandırılmıştır. Enerback tarafından bu fiksatifin Karnoy ve kurşun tuzları içeren fiksatiflere alternatif olarak kullanılabilmesi ve sıçanlarda her iki tip mast hücresi için toluidin blue ile boyanabilirliği korumada iyi sonuç verdiği bildirilmiştir.⁴⁴

Mast hücreleri hematoksilen-eozin, von Gieson, Goldner veya Azan ile boyanmış kesitlerde güçlükle seçilebilirler. Mast hücreleri granülleri toluidine blue, azure A, Bismarck brown ve thionin ile metakromatik olarak boyanır.⁵⁷ Bu boyalarla spesifik olarak boyanan granüllerdeki maddeler proteoglikanlar olup bunlar negatif yüklüdürler.⁴⁵ Mast hücreleri ayrıca astra blue, alcian blue, safranin, metilen mavisi ile de kolaylıkla görülebilirler.^{45,57}

High iron diamine'in heparin içeren mast hücrelerini siyahımsı kahverengi boyadığı bildirilmiştir.⁴⁷ Karnoy tesbitli kesitler "Biebrich scarlet" ile boyandığında mast hücrelerinin oldukça belirgin görüldükleri ve dokudaki diğer granüllü hücrelerden kolayca ayırdedildikleri gözlenmiştir.⁵⁴

Bağlanmamış durumda zayıf floresan olan berberin sülfat heparinle kuvvetli floresan bir kompleks oluşturur. Farklı sınıf glikozaminoglikanlarla berberin bağlanmasının karşılaştırılması sonunda heparin ve yüksek sülfatlanmış heparin sülfatlarının (bunlar heparine yapısal olarak çok benzerler) en kuvvetli floresansı gösterdikleri saptanmıştır.^{47, 58} Bu bulgular floresan berberin bağlanmasının heparin için bir spesifite derecesine sahip olduğunu düşündürmüştür. Bununla birlikte dokulardaki heparin içerdiği bilinen bazı mast hücreleri (örneğin: köpek karaciğeri, köpek bağırsağı) zayıf veya değişen berberin floresansı

gösterir.⁵⁸ İnsan mast hücre granülleri heparin içermesine rağmen berberin sülfat ile boyanmazlar.⁴⁹

Heparin floresansı için berberin sülfat ile boyanan hücreler histamin floresansı için orthophthaldialdehyde (OPT) ile muamele edilirler.⁵⁹ Serotonin floresansı için ise hücreler paraformaldehit buharında 80°C'de işlem görürler.⁶⁰

Mast hücreleri enzim (kolinesteraz tekniği gibi) ve immunoenzim teknikleri ile de boyanabilirler.⁶ Mast hücreleri chloroacetate esterase'dan zengindir bu yüzden parafin kesitlerde ve smearlerdeki mast hücreleri bu enzimle pozitif reaksiyon verirler. Fakat chloroacetate esterase enzimi, mast hücreleri yanı sıra nötrofilik myelositlerde de bulunur.⁶¹ Benzer bir örnek de elastaz reaksiyondur. Her iki enzim reaksiyonu kriyostat veya parafin kesitlere olduğu kadar plastik gömme materyeline de uygulanabilir. Kemik doku içeren örneklerde (kemik iliği biyopsileri gibi) asitlerle dekalsifikasyon enzim aktivitesinin tümünün kaybına yol açabilir. Bununla birlikte EDTA ile muamele bu enzimleri etkilemez. Mast hücreleri tespit edilmemiş kriyostat kesitler veya monoselüler örnekler boyandığında peroksidaz için zayıf bir aktivite gösterirler.⁴²

Kemiricilerde ve insanda aseton formol ya da Karnoy tesbitli parafin kesitlerde avidin-biotin-peroksidaz kompleksinin mast hücresi granüllerine bağlandığı ve bunun avidinin granüllerdeki heparin veya heparin benzeri yapıların sülfat gruplarına iyonik bağlanması ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu metodun alcian blue ve PAS ile birlikte ardışık olarak kullanımının mast hücre tiplerini ayırmada uygun olduğu gözlenmiştir.⁶²

Yalnızca mast hücreleri için spesifik bir enzim markeri aminocaproate esterase'dir Bununla birlikte bu enzim daha az stabildir ve dokunun hazırlanması için özel bir işlem gerektirir.^{6, 61}

Son yıllarda insan mast hücre triptazı için geliştirilen spesifik monoklonal antikorlar rutin parafin kesitlerde mast hücrelerinin tanınması ve mast hücre hastalıklarının tanısı için kullanılmaktadır.⁶³ Bununla birlikte bazı akut bazofilik lösemi ve kronik bazofilik lösemi vakalarındaki anormal bazofillerin de triptaz için pozitif immunhistokimyasal boyanma gösterebileceğinin bilinmesi önemlidir. Rutin kemik iliği biyopsilerinde yapılan çalışma sistemik mast hücre hastalığında hem normal hem de anormal mast hücreleri üzerinde kuvvetli bir c-kit ekspresyonu olduğunu göstermiştir. Bazofiller c-kit (CD117) için

morfolojisini değiştirdiğini göstermiştir. MMC glikozaminoglikanının normal aldehit fiksasyonundan sonra eğer çok uzun boyama süresi kullanılırsa gerçekten boyanabildiği görülmüştür. MMH glikozaminoglikanının boyanmasının engellenme derecesi boyanın moleküler büyüklüğüne ve aldehit fiksasyonu sonucu oluşan boyanın difüzyonunu önleyen yapısal olarak birleşik proteinlerin polipeptid zincirlerinin çapraz bağlanma oranına bağlıdır.⁴⁷

Rutinde kullanılan daha düşük konsantrasyondaki formaldehitin MMC'nin boyanabilirliğini koruması ilginçtir. Formaldehit mast hücrelerini fikse etmek için asetik asitle kombine edilmiştir. Bu kombinasyonun değişik konsantrasyonları test edilmiş ve %0.6 formaldehit ve %0.5 asetik asit en uygunu seçilmiştir. Bu solüsyon yaklaşık olarak kanla izotoniktir. Bu yüzden izotonik formaldehit asetik asit karışımı (IFAA) olarak adlandırılmıştır. Enerback tarafından bu fiksatifin Karnoy ve kurşun tuzları içeren fiksatiflere alternatif olarak kullanılabilmesi ve sıçanlarda her iki tip mast hücresi için toluidin blue ile boyanabilirliği korumada iyi sonuç verdiği bildirilmiştir.⁴⁴

Mast hücreleri hematoksilen-eozin, von Gieson, Goldner veya Azan ile boyanmış kesitlerde güçlükle seçilebilirler. Mast hücreleri granülleri toluidine blue, azure A, Bismarck brown ve thionin ile metakromatik olarak boyanır.⁵⁷ Bu boyalarla spesifik olarak boyanan granüllerdeki maddeler proteoglikanlar olup bunlar negatif yüklüdürler.⁴⁵ Mast hücreleri ayrıca astra blue, alcian blue, safranin, metilen mavisi ile de kolaylıkla görülebilirler.^{45,57}

High iron diamine'in heparin içeren mast hücrelerini siyahımsı kahverengi boyadığı bildirilmiştir.⁴⁷ Karnoy tesbitli kesitler "Biebrich scarlet" ile boyandığında mast hücrelerinin oldukça belirgin görüldükleri ve dokudaki diğer granüllü hücrelerden kolayca ayırdedildikleri gözlenmiştir.⁵⁴

Bağlanmamış durumda zayıf floresan olan berberin sülfat heparinle kuvvetli floresan bir kompleks oluşturur. Farklı sınıf glikozaminoglikanlarla berberin bağlanmasının karşılaştırılması sonunda heparin ve yüksek sülfatlanmış heparin sülfatlarının (bunlar heparine yapısal olarak çok benzerler) en kuvvetli floresansı gösterdikleri saptanmıştır.^{47, 58} Bu bulgular floresan berberin bağlanmasının heparin için bir spesifite derecesine sahip olduğunu düşündürmüştür. Bununla birlikte dokulardaki heparin içerdiği bilinen bazı mast hücreleri (örneğin: köpek karaciğeri, köpek bağırsağı) zayıf veya değişen berberin floresansı

gösterir.⁵⁸ İnsan mast hücre granülleri heparin içermesine rağmen berberin sülfat ile boyanmazlar.⁴⁹

Heparin floresansı için berberin sülfat ile boyanan hücreler histamin floresansı için orthophthaldialdehyde (OPT) ile muamele edilirler.⁵⁹ Serotonin floresansı için ise hücreler paraformaldehit buharında 80°C'de işlem görürler.⁶⁰

Mast hücreleri enzim (kolinesteraz tekniği gibi) ve immunoenzim teknikleri ile de boyanabilirler.⁶ Mast hücreleri chloroacetate esterase'dan zengindir bu yüzden parafin kesitlerde ve smearlerdeki mast hücreleri bu enzimle pozitif reaksiyon verirler. Fakat chloroacetate esterase enzimi, mast hücreleri yanı sıra nötrofilik myelositlerde de bulunur.⁶¹ Benzer bir örnek de elastaz reaksiyondur. Her iki enzim reaksiyonu kriyostat veya parafin kesitlere olduğu kadar plastik gömme materyeline de uygulanabilir. Kemik doku içeren örneklerde (kemik iliği biyopsileri gibi) asitlerle dekalsifikasyon enzim aktivitesinin tümünün kaybına yol açabilir. Bununla birlikte EDTA ile muamele bu enzimleri etkilemez. Mast hücreleri tespit edilmemiş kriyostat kesitler veya monoselüler örnekler boyandığında peroksidaz için zayıf bir aktivite gösterirler.⁴²

Kemiricilerde ve insanda aseton formol ya da Karnoy tesbitli parafin kesitlerde avidin-biotin-peroksidaz kompleksinin mast hücresi granüllerine bağlandığı ve bunun avidinin granüllerdeki heparin veya heparin benzeri yapıların sülfat gruplarına iyonik bağlanması ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu metodun alcian blue ve PAS ile birlikte ardışık olarak kullanımının mast hücre tiplerini ayırmada uygun olduğu gözlenmiştir.⁶²

Yalnızca mast hücreleri için spesifik bir enzim markeri aminocaproate esterase'dir Bununla birlikte bu enzim daha az stabildir ve dokunun hazırlanması için özel bir işlem gerektirir.^{6, 61}

Son yıllarda insan mast hücre triptazı için geliştirilen spesifik monoklonal antikorlar rutin parafin kesitlerde mast hücrelerinin tanınması ve mast hücre hastalıklarının tanısı için kullanılmaktadır.⁶³ Bununla birlikte bazı akut bazofilik lösemi ve kronik bazofilik lösemi vakalarındaki anormal bazofillerin de triptaz için pozitif immunhistokimyasal boyanma gösterebileceğinin bilinmesi önemlidir. Rutin kemik iliği biyopsilerinde yapılan çalışma sistemik mast hücre hastalığında hem normal hem de anormal mast hücreleri üzerinde kuvvetli bir c-kit ekspresyonu olduğunu göstermiştir. Bazofiller c-kit (CD117) için

negatiftir, bununla birlikte CD34 pozitif myeloid prekursor hücrelerin c-kit ekspresyon ettikleri bilinmektedir. Fakat bunların immunhistokimyasal boyanması mast hücreleri ile karşılaştırıldığında daha zayıftır. Kemik iliğinde CD117 için önemli boyanma gösteren diğer hücreler yalnızca nadiren küçük lenfositlerdir (muhtemelen NK hücrelerinin bir alt grubu).⁶²

MAST HÜCRELERİNİN FONKSİYONLARI

ALLERJİK İNFLAMASYONDA MAST HÜCRELERİ

Mast hücreleri, erken fazdaki klasik rollerini bir tarafa bırakacak olursak, allerjide geç ve kronik evrelerde de önemli bir işleve sahiptir. Bu evrelerde mast hücreleri; eozinofiller, lenfositler gibi infiltrat olmuş hücreler ve epitelyal hücreler, düz kas hücreleri, fibroblastlar gibi yerleşik yapısal hücreler vasıtasıyla aktive olabilirler ve bu hücrelerle etkileşebilirler. Aktive olmuş mast hücreleri eozinofillerin kemotaksisi, aktivasyonu ve yaşamasına yardım eden mediatörler salgılar. Ek olarak mast hücresi kökenli triptaz, eozinofillerde IL-6 ve IL-8 salınımını uyarır. Mast hücreleri, makrofajları ve epitel hücrelerini de lenfosit ve eozinofiller için kemotaktik maddeler oluşturmaları için uyarır.¹¹

DOĞAL BAĞIŞIKLIKTA MAST HÜCRELERİ

Mast hücreleri esas olarak mikroorganizmaların vücuda girebildikleri yerlerde bulunduğu için patojenlerle direkt temas kuran ilk inflamatuvar hücrelerden biri olarak değerlendirilebilir. Mast hücrelerinin, enfeksiyon bölgesine TNF- α salgıladığı, bunun dolaşımdaki nötrofiller gibi bakterisidal özellikleri olan lökositleri enfeksiyon bölgesine topladığı gösterilmiştir.⁶⁴ Maurer ve ark.⁶⁵ SCF⁺ nin verilmesi ile bunu izleyen mast hücre hiperplazisinin akut bakteriyel peritonitli normal farelerin yaşam süresini arttırdığını bildirmişlerdir. Bakteriyel enfeksiyon sırasında, mast hücreleri kompleman sistemi vasıtasıyla da aktive olabilmektedirler.⁶⁶

KAZANILMIŞ BAĞIŞIKLIK VE MAST HÜCRELERİ

Mast hücreleri, vasküler permeabiteyi arttıran ve enfeksiyon bölgesine inflamatuvar hücrelerin toplanmasını sağlayan mediatörler salgılayarak kazanılmış bağışıklıkta yer alırlar. T hücrelerinin farklılaşması için gerekli IL-4 mast hücrelerinden salgılanmaktadır. Mast hücresi sitokinlerinin, B hücrelerinde IgE yapımını uyardığı, mast hücrelerinin

antijen işleyebilen ve sunabilen hücreler olarak da kazanılmış bağışıklıkta rol oynadığı bildirilmiştir.^{10, 67} Mast hücrelerini de kapsayan kazanılmış bağışıklık, IgE aracılı immun cevap örneklerinde ayrıntılı olarak incelenmiştir. Paraziter infeksiyonlarda sıklıkla serum ve doku IgE düzeyleri ve mast hücre sayıları artmaktadır. Mast hücreleri lokal cevabı etkileyen mediatörler salgılayarak parazitleri direk olarak etkileyebilir, eozinofiller gibi diğer hücrelerin toplanmasını ve aktive olmasını sağlayabilir, mukus sekresyonunu ve barsak peristaltizmini artırarak parazitlerin atılmasına yardımcı olabilirler.²³ Mast hücrelerinin kazanılmış bağışıklıkta rolünün, muhtemelen T- hücrelerinden köken alan IL-3 vasıtasıyla düzenlendiği gösterilmiştir. Lantz ve ark.⁶⁸ barsak nematodu olan *Strongyloides venezuelensis* ile enfekte farelerde, IL-3'ün bağışıklığı ve dokudaki mast hücre sayısını arttırdığını gözlemişlerdir.

YARA İYİLEŞMESİ VE FİBROZİSTE MAST HÜCRELERİ

Mast hücreleri fizyolojik yara iyileşmesi ve fibroziste görev alırlar. Akciğer, deri, sindirim sistemi, karaciğer, göz ve kalp gibi çeşitli hedef organlarda oluşan, farklı etyopatolojilere sahip bir çok fibrotik hastalıkta mast hücre hiperplazisi ve degranülasyon bulguları vardır. İdiopatik akciğer fibrozisi, bleomisin veya radyasyonun başlattığı fibrozis ve astımda akciğerlerdeki; skleroderma, hipertrofik skarlar ve keloid'de derideki; postoperatif peritoneal adezyonlarda ve Crohn hastalığında barsaklardaki mast hücrelerinin sayıca arttığı bildirilmiştir. Mast hücre stabilizatörü olan nedocromil sodiyumun inflamasyon ve fibrozisi azaltması, kronik inflamasyon ve fibroziste mast hücrelerinin önemli bir patolojik rol oynadığını göstermektedir.⁶⁹

Mast hücreleri fibrozisin esas sorumluları olan fibroblastları direkt etkileme potansiyeline sahiptir. İnsan mast hücre serisi 1 (human mast cell line-1: HMC-1) ile yapılan çalışmalar bunların insan akciğer, deri ve barsak fibroblastlarının çoğalmasında uyardığını, kollajen matriksin retraksiyonunu kolaylaştırdığını göstermiştir.¹¹ Histamin ve heparin fibroblastların çoğalmasında ve kollajen sentezini arttırmaktadır.²³ Antihistaminik ilaçların bu etkileri inhibe etmeleri mast hücre kaynaklı histaminin fibrogenik potansiyelini göstermesi bakımından önemlidir. Mast hücresindeki triptaz ve kimazın her ikisinin de fibronektin, laminin, kollejen tip IV ve VI yıkıma uğratabildiği gösterilmiştir. Triptaz normal akciğer ve deri fibroblastlarında tip 1 kollajen yapımını uyarmaktadır.⁶⁹

Bazı mast hücreleri transforming growth faktör (TGF)-beta, IL-4, IL-6, IL-13 ve nerve growth factor (NGF) gibi sitokinlerle birlikte pro-fibrojenik aktiviteler gösterirler. Örneğin NGF insan akciğer, deri, ve konjonktiva fibroblastlarının migrasyonunu, myofibroblastlara farklılaşmasını ve kollajen jel kontraksiyonunu artırır, fakat çoğalma ve kollajen sentezini arttırmaz; bunlar yara iyileşmesinin başlangıç ve son evrelerinde bu faktörün önemli rolü olduğunu göstermektedir.¹¹

ANJIOGENEZİS VE MAST HÜCRELERİ

Anjiogenez temel olarak embriyonik ve postnatal büyüme döneminde görülmekle birlikte erişkin normal dokularında, kadın üreme organları dışında, fizyolojik olarak yer almaz. Bununla birlikte yara iyileşmesi ve inflamasyon gibi yaşamı korumaya yönelik olaylarda anjiogenezis gerçekleşmesi, her dokuda endojen pro-anjiogenik ve anti-anjiogenik faktörler arasında değişebilen bir denge olduğunu gösterir.⁸ Mast hücrelerinin hemanjiom, romatoid artrit, nazal polip, yara iyileşmesi ve ovulasyon esnasındaki neovaskülarizasyonla ilgisi olduğu hemen hemen 20 yıldan beri bilinmektedir.¹¹

Mast hücreleri birbirleri ile etkileşen bir çok yol aracılığı ile anjiogenezis uyarabilir ve arttırabilirler. Mast hücrelerinde bulunan vasküler endotelial growth faktör (VEGF), fibroblast growth faktör (bFGF=FGF-2), TGF- β , TNF- α , ve IL-8 gibi pro-anjiogenik faktörler mikrovasküler endotelial hücreleri çoğalmaları ve göç etmeleri için uyarır. Mast hücre proteazları (triptaz, kimaz, matris metalloproteazları) neovasküler tomurcuklar için yer sağlamak üzere ekstra selüler matrisi yıkıma uğratar, aktive olmuş endotelial hücrelerin migrasyonunu kolaylaştırır.^{8, 70} Histamin, VEGF, PGD₂, LTB₄ ve LTC₄ mikrovasküler permeabiliteyi artırarak, proanjiogenik etki yaparlar. Mast hücrelerindeki "platelet aktive edici faktör" (PAF) trombositleri uyarır ve bunlardan proanjiogenik faktörlerin, bazen de anti-anjiogenik etkili faktörlerin salgılanmasına neden olur. Mast hücrelerinden salgılanan tromboksan A₂ de anti-anjiogenik etkili olabilir.⁸

Mast hücre kemokinleri monosit/makrofaq, lökosit ve lenfositlerin kemotaktisisine neden olur. Bu hücreler mast hücrelerini uyarır ve anjiogenezis düzenleyen moleküller salgılayabilirler. Mast hücresi sitokinleri komşu hücreleri de (fibroblast/stromal hücreler) aktive ederler ve bunların proanjiogenik faktörler ve anti-anjiogenik proteinler salgılamalarına neden olurlar. Hem mast hücreleri tarafından hem de çevre

doku hücrelerinden salgılanan VEGF, bFGF, ve TGF- β gibi pro-anjiogenik faktörler mast hücreleri için kemotaktik olup, neovaskularizasyon bölgelerinde mast hücre sayısının artmasını sağlarlar.^{8, 70}

Tümör modellerinde mast hücrelerinin malign transformasyona giden anjiogenik dönüşümün ilerlemesinde belirleyici bir rol oynadığı gösterilmiştir. Mast hücrelerinin anjiogenezis etkilediği, kanserin gelişimi ve ilerlemesinde etkili olduğu bilinmektedir.⁸ Mast hücre-hedef hücre etkileşimini de kapsayan, anjiogenezis açıklamaya yönelik gelecekteki çalışmalar kanser ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisi ve doku tamiri açısından önem taşımaktadır.⁷⁰

MAST HÜCRELERİNİN PIHTILAŞMA VE FİBRİNOLİZDEKİ ROLLERİ

Urticaria pigmentosa ve sistemik mastositoz hastaları ve allerjenle karşılaşan atopik kişilerde deri lezyonlarındaki kanama zamanının normal kişilere göre uzamış olduğu tespit edilmiş⁷¹ ve mast hücrelerinin kardiyak ve venöz trombus bölgelerinde arttığı gözlenmiştir.⁷² Ayrıca genetik olarak mast hücreleri olmayan farelerde tromboemboli oluşma olasılığının arttığı bildirilmiştir.⁷³ Bu bulgular mast hücre mediatörlerinin koagülasyon ve fibrinolitik olaylarında rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Mast hücre mediatörleri; sitokin sentezi, adezyon reseptörleri ekspresyonu ve damar duvarı geçirgenliğini değiştirmek yoluyla vasküler endotel hücrelerini direk olarak etkilerler. Mast hücre proteazları; endotelin, vazo aktif intestinal peptid, atrial natriüretik faktör gibi bir çok vazoaktif hormonların biyosentezi ya da yıkımında yer alırlar. Prostaglandin D₂ trombosit agregasyonunu inhibe eder. Mast hücre triptazı da fibrinogeni yıkıma uğratabilme yeteneği nedeniyle antikoagulan aktivite gösterir. Fibrinolizi etkileyen iki enzim: doku plazminojen aktivatörü (tissue plasminogen activator: tPA) ve üriner tip doku plazminojen aktivatörüdür (ürokinaz: uPA). Triptaz pro-urokinazın aktivatörü olarak da tanımlanmıştır. Mast hücresinde bulunan heparin de triptazın ve tPA'nın kofaktörü olarak bilinmektedir.⁴² Fizyolojik koşullar altında heparin ve triptaz mast hücre granüllerinde birbirlerine sıkıca bağlı olarak bulunurlar.⁷⁴ Heparinin kendisi fibrinolitik aktivite göstermemekle birlikte tPA'nın kofaktörü olarak profibrinolitik etki yapabilir.⁴² Triptaz/heparin kompleksinin antikoagulan aktivitesinin, triptazın intrensek enzimatik aktivitesinden çok heparinin kendisi ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür.⁷⁴ Histamin, endotel hücrelerini von

Willebrand faktörü serbestleşmesi ve tPA salgılanmaları için uyabilir. Son yıllarda insan dokularındaki mast hücrelerinin önemli bir tPA kaynağı olduğu anlaşılmıştır. Diğer regulatuar enzim uPA mast hücrelerinde bulunmamaktadır. Fakat mast hücreleri yüzeylerinde uPA reseptörleri eksprese etmektedirler. Bu reseptörlerin adezyon, fibrinoliz ve kemotaksis ile ilgili olduğu sanılmaktadır.⁴²

Trombin'in uyardığı endotel hücreleri, mast hücreleri için kemotaktik olan SCF üretir ve salgılar. Ek olarak, SCF mast hücrelerinde uPA reseptörleri ekspresyonunu artırır. SCF trombüs oluşan bölgeye mast hücrelerinin toplanmasını tetikleyen en önemli faktördür.⁴²

Mast hücrelerinin antitrombotik ve fibrinolitik maddeler eksprese etmesi, vasküler trombozun önlenmesi ve tamirinde bu hücrelerin önemli rolü olduğunu göstermektedir.

SONUÇ

Bu derlemede bildirildiği gibi son yıllarda mast hücrelerinin işlevleri hakkında pek çok yeni bilgiler kazanılmıştır. Bu bilgiler ışığında yapılacak yeni araştırmalar mast hücrelerinin fizyolojik rollerini daha iyi anlamamızı sağlayacak ve belki de bazı hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilir ilaçların geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

- Junquera LC, Carneiro J. Basic Histology; 10th ed. McGraw-Hill Companies, 2003; 101-115.
- Bloom GD. A short history of the mast cell. Acta Otolaryngol 1984; 414: 87-92.
- Riley JF. Functional significance of histamine and heparin in tissue mast cells. Annals New York Academy of Sciences 1963; 103: 151-163.
- Reite OB. Mast cells/eosinophilic granulose cells of teleostean fish: a review focusing on staining properties and functional responses. Fish&Shellfish Immunology 1998; 8: 489-513.
- Marone G. Control mechanisms of mediator release in human basophils and mast cells. Immunol Invest 1988; 17(7-8): 707-745.
- Drake-Lee AB, Price J. A review of the morphology of human nasal mast cells as studied by light and electron microscopy. Rhinology 1992; 30: 229-239.
- Combs JW, Lagunoff D, Benditt EP. Differentiation and proliferation of embryonic mast cells of the rat. J Cell Biol 1965; 25: 577-592.
- Norby K. Mast cells and angiogenesis. APMIS 2002, 110; 355-71.
- Marone G, Galli S J, Kitamura Y. Probing the roles of mast cells and basophils in natural and acquired immunity, physiology and disease. Trends in Immunology 2002; 23 (9): 425-427.
- Galli SJ, Maurer M, Lanz CS. Mast cells as sentinels of innate immunity. Curr Opin Immunol 1999, 11(1): 53-9.
- Puxeddu I, Piliponsky AM, Bachelet I, Levi-Schaffer F. Mast cells in allergy and beyond. Int J Biochem Cell Biol. 2003; 35(12):1601-7.
- Abdel-Majid RM, Marshall JS. Prostaglandin E2 induces degranulation-independent production of vascular endothelial growth factor by human mast cells. J Immunol. 2004;172(2):1227-36.
- Benoist C, Mathis D. Mast cells in autoimmune disease. Nature 2002; 420: 875-878.
- Rodewald H-R, Dessing M, Dvorak AM, Galli SJ. Identification of a committed precursor for the mast cell lineage. Science 1996, 271: 818-822.
- Kirshenbaum AS, Goff JP, Semere T, Foster B, Scott LM, Metcalfe DD. Demonstration that human mast cells arise from a progenitor cell population that is CD34⁺, c-kit⁺, and expresses aminopeptidase N (CD13). Blood 1999, 94(7): 2333-2342.
- Tanaka A, Arai K, Kitamura Y, Matsuda H. Matrix metalloproteinase-9 production, a newly identified function of mast cell progenitors, is downregulated by c-kit receptor activation. Blood 1999; 94 (7): 2390-2395.
- Hermes B, Welker P, Feldmann-Boddeker I, Krüger-Krasagakis S, Hartmann K, Zuberbier T, Henz BM. Expression of mast cell growth modulating and chemotactic factors and their receptors in human cutaneous scars. J Invest Dermatol 2001; 116(3): 387-93.
- Ashmann LK. The biology of stem cell factor and its receptor c-kit. Int J Biochem Cell Biol. 1999; 31(10):1037-51.
- Dastyh J, Metcalfe DD. Stem cell factor induces mast cell adhesion to fibronectin. J Immunol 1994; 152: 213-219.
- Bischoff SC, Selge G. Mast cell hyperplasia: Role of cytokines. Int Arch Allergy Immunol 2002; 127: 118-122.
- Iemura A, Tsai M, Ando A, Wershil BK, Galli SJ. The c-kit ligand, stem cell factor, promotes mast cell survival by suppressing apoptosis. Am J Pathol 1994; 144: 321-328.
- Asai K, Kitaura J, Kawakami Y, Yamagata N, Tsai M, Carbone DP, Liu F-T, Galli SJ, Kawakami T. Regulation of mast cell survival by IgE. Immunity 2001; 14(6): 791-800.
- Metcalfe DD, Baram D, Mckori YA. Mast cells. Phys Rev 1997; 77(4): 1033-1079.
- Metzger H. The high affinity receptor for IgE on mast cells. Clin Exp Allergy 1991; 21(3): 269-79.
- Nakamura R, Sato Y, Takagi K, Sasaki N, Sawada J, Kitani S, Teshima R. Presence and primary sequence of a high-affinity IgG receptor on canine mastocytoma (CM-MC) cells. Immunogenetics 2003; 55 (4): 271-4.
- Nunez-Lopez R, Escibano L, Schenhaner GH, Prados A, Rodriguez-Gonzalez R, Diaz-Agustin B, Lopez A, Hauswirth A, Valent P, Almeida J, Bravo P, Orfao A. Overexpression of complement receptors and related antigens on the surface of bone marrow mast cells in patients with systemic mastocytosis. Br J Haematol. 2003; 120(2): 257-65.
- Varadaradjalou S, Feger F, Thiebemont N, Hamouda NB, Pleau JM, Dy M, Arock M. Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 differentially activate human mast cells. Eur J Immunol. 2003; 33(4): 899-906.
- McCurdy JD, Lin T, Marshall JS. Toll-like receptor 4-mediated activation of murine mast cells. J Leukoc Biol. 2001; 70(6): 977-84.
- Price KS, Friend DS, Mellor EA, De Jesus N, Watts GF, Boyce JA. CC chemokine receptor 3 mobilizes to the surface of human mast cells and potentiates immunoglobulin E-dependent generation of interleukin 13. Am J Respir Cell Mol Biol. 2003; 28(4):420-7.
- Forsythe P, Befus AD. CCR3: a key to mast cell phenotypic and functional diversity? Am J Respir Cell Mol Biol. 2003 Apr;28(4):405-9.
- Costa JJ, Weller PF, Galli SJ. The cells of the allergic response: Mast cells, basophils, and eosinophils. JAMA 1997; 278(22): 1815-1822.
- Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. J Neuroimmunol 2004; 146: 1-12.
- Letourneau R, Rozniecki JJ, Dimitriadou V, Theoharides TC. Ultrastructural evidence of brain mast cell activation without degranulation in monkey experimental allergic encephalomyelitis. J Neuroimmunol. 2003; 145(1-2): 18-26.
- Dvorak AM, Tepper RI, Weller PF, Morgan ES, Estrella P, Monahan-Earley RA, Galli SJ. Piecemeal degranulation of mast cells in the inflammatory eyelid lesions of interleukin-4 transgenic mice. Evidence of mast cell histamine release in vivo by diamine oxidase-gold enzyme-affinity ultrastructural cytochemistry. Blood. 1994;83(12): 3600-12.
- Letourneau R, Pang X, Sant GR, Theoharides TC. Intragranular activation of bladder mast cells and their association with nerve processes in interstitial cystitis. Br J Urol. 1996; 77(1): 41-54.
- Kandere-Grzybowska K, Letourneau R, Donclan J, Kempuraj D, Theoharides TC. Interleukin-1 induced vesicular secretion of interleukin-6 without degranulation from human mast cells. J Immunol 2003b; 171:4830-4836.
- Gurish ME, Austen KF. The diverse roles of mast cells. J Exp Med. 2001; 194(1):F1-F5.
- Humphries DE, Wong GW, Friend DS, Gurish MF, Qiu WT, Huang C, Sharpe AH, Stevens RL. Heparin is essential for the storage of specific granule proteases in mast cells. Nature. 1999; 400 (6746): 769-72.
- Hallgren J, Estrada S, Karlson U, Alving K, Pejler G. Heparin antagonists are potent inhibitors of mast cell tryptase. Biochemistry. 2001; 40 (24): 7342-9.
- Forsberg E, Pejler G, Ringvall M, Lunderius C, Tomasini-Johansson B, Kusche-Gullberg M, Eriksson I, Ledin J, Hellman L, Kjellen L. Abnormal mast cells in mice deficient in a heparin-synthesizing enzyme. Nature. 1999; 400 (6746):773-6.
- Pejler G, Karlstrom A. Thrombin is inactivated by mast cell secretory granule chymase. J Biol Chem. 1993 ;268(16):11817-22.
- Bankl HC, Valent P. Mast cells, thrombosis, and fibrinolysis. The emerging concept. Thrombosis Research 2002; 105: 359-365.
- Stenton GR, Vliagoftis H, Befus AD. Role of intestinal mast cells in modulating gastrointestinal pathophysiology. Annals of Allergy, Asthma, & Immunology 1998; 81:1-12.
- Enerback L. Mast cells in the rat gastrointestinal mucosa I. Effects of fixation. Acta Path et Microbiol Scandinau 1966a; 66: 289-302.
- Enerback L. Mast cells in rat gastrointestinal mucosa. II. Dye-binding and metachromatic properties. Acta Path et Microbiol Scandinau 1966b; 66: 303-12.
- Erpek S, Otlu A. Tavşan ağız mukozasında mast hücrelerinin dağılımı. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1995; 2(3):258-267.
- Wingren U, Enerback L. Mucosal mast cells of the rat intestine: a re-evaluation of fixation and staining properties, with special reference to protein blocking and solubility of the granular glycosaminoglycan. Histochem J 1983;15: 571-587.
- Marshall JS, Bienenstock J. Mast cells. Springer Semin Immunopathol 1990; 12: 191-202.
- Kitamura Y. Heterogeneity of mast cells and phenotypic change between subpopulations. Ann Rev Immunol 1989; 7: 59-76.
- Irani AA, Schwartz LB. Mast cell heterogeneity. Clin Exp Allergy 1989; 19: 143-155.
- Strobel S, Miller HRP, Ferguson A. Human intestinal mucosal mast cells: evaluation of fixation and staining techniques. J Clin Pathol 1981; 34: 851-858.
- Pearse FL, Boulos PB, Lau HYA, Liu WL, Tainsh KR. Functional heterogeneity of human mast cells. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1991; 94: 239-40.

Erpek

53. Schwartz LB, Irani AM, Roller K, Castells MC, Schechter NM. Quantitation of histamine, tryptase, and chymase in dispersed human T and TC mast cells. *J Immunol* 1987; 138: 2611-5.
54. Miller HRP, Walshaw R. Immune reactions in mucous membranes IV. Histochemistry of intestinal mast cells during helminth expulsion in the rat. *Am J Pathol* 1972; 69(1): 195-205.
55. Drake-Lee AB, Chevreton E, Lowe D. The effects of different fixations on the distribution and numbers of mast cells in patients with nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1988; 102: 1099-1101.
56. Erpek S, Kafkaslı A, Otlu A, Atmaca R. Mast cell density of the human umbilical cord. *Journal of Turgut Özal Medical Center* 1998; 5(1): 43-46.
57. Bancroft JD, Stevens A. Cytoplasmic granules, organelles and special tissues. In: Bancroft JD, Stevens A, editors. 3rd ed. London: Churchill Livingstone 1990; 637-9.
58. Aldenborg F, Enerback L. Histochemical heterogeneity of dermal mast cells in atrophic and normal rats. *Histochem J* 1988; 20: 19-28.
59. Parwaresch MR, Horny HP, Lennert K. Tissue mast cells in health and disease. *Path Res Pract* 1985; 179: 439-461.
60. Mendonça VO, Vugman I, Jamur MC. Maturation of adult rat peritoneal and mesenteric mast cells. A morphological and histochemistry study. *Cell Tissue Res* 1986; 243: 635-9.
61. Li C-Y. Diagnosis of mastocytosis: value of cytochemistry and immunohistochemistry. *Leukemia Reseach* 2001; 25: 537-541.
62. Arizano N, Koreto O, Iwai Y, Kushima R, Nakao S, Takeoka O. A combined alcian blue-PAS-ABC method for differential staining of mast cells. *Acta Histochem Cytochem* 1987; 20(1): 101-4.
63. Horny HP, Sillaber C, Menke D, et al. Diagnostic value of immunostaining for tryptase in patients with mastocytosis. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1132-40.
64. Malaviya R, Ikeda T, Ross E, et al. Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF-alpha. *Nature* 1996; 381: 77-80.
65. Maurer M, Echtenacher B, Hultner L, et al. The c-kit ligand, stem cell factor, can enhance innate immunity through effects on mast cells. *J Exp Med* 1998; 188: 2343-2348.
66. Prodeus AP, Zhou X, Maurer M, et al. Impaired mast cell-dependent natural immunity in complement C3-deficient mice. *Nature* 1997; 390: 172-175.
67. Brody D, Mercalife DD. Mast cells: a unique and functional diversity. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(10):1167-70.
68. Lantz CS, Boesiger J, Song CH, et al. Role for interleukin-3 in mast-cell and basophil development and in immunity to parasites. *Nature*. 1998 ;392(6671):90-3.
69. Puxeddu I, Levi-Schaffer F. Mast cells and tissue remodeling. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002; 42: 16-8.
70. Hiromatsu Y, Toda S. Mast cell and angiogenesis. *Microsc Res Tech* 2003; 60(1): 64-9.
71. Kauhanen P, Kovanen PT, Reunala T, Lassila R. Effects of skin mast cells on bleeding time and coagulation activation at the site of platelet plug formation. *Thromb Haemost.* 1998 ;79(4): 843-7.
72. Banki HC, Radaszkiewicz T, Klappacher GW, et al. Increase and redistribution of cardiac mast cells in auricular thrombosis. Possible role of kit ligand. *Circulation*. 1995 15; 91(2): 275-83.
73. Kitamura Y, Taguchi T, Yokoyama M, et al. Higher susceptibility of mast-cell-deficient W/WV mutant mice to brain thromboembolism and mortality caused by intravenous injection of India ink. *Am J Pathol*. 1986 ; 122 (3): 469-80.
74. Samoszuk M, Corwin M, Hazen SL. Effects of human mast cell tryptase on the kinetics of blood clotting. *Thrombosis Research* 2003; 109: 153-156.

Yazışma Adresi

Yrd.Doç.Dr. Semra ERPEK
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji AD, Aydın
E-Posta : serpek@hotmail.com
Tel : 256 2253166
Faks : 256 2132537