

Mast hücrelerinin cerrahi sonrası yara iyileşmesi ve adezyon oluşumunda yeni tanımlanan rolleri

NEW ROLES OF MAST CELLS IN POSTOPERATIVE WOUND HEALING AND ADHESION FORMATION

Azize Yasemin Göksu Erol¹
Ali Uzunköy²
Öner Özdemir³

Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD¹, AFYONKARAHİSAR
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD², ŞANLIURFA
Sema Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü³, İSTANBUL

J Surg Arts, 2010;2:1-10.

ABSTRACT

In the past, mast cells (MCs) in human were well-known cells with their significant roles in allergic diseases and anaphylaxis; but lately it became obvious that they have many other functions, especially as a part of the innate immune system. Today, it is known that mast cells involve in various events such as, bacterial infections, angiogenesis, autoimmune diseases (e.g. rheumatoid arthritis), tissue repair, and cancer. Additionally, MCs have important roles in processes of postoperative wound healing, adhesion formation, infection control, and inflammation. Recently, many studies were conducted proving the importance of MCs in surgical diseases. For instance, it was lately understood that mast cells and their mediators vascular permeability/endothelial growth factor (VEGF) may be central to the formation of postoperative intra-abdominal adhesions. In tandem with the recent clinical success of anti-VEGF monoclonal antibodies in oncologic practice, some authors suggest an avenue for the development of anti-adhesion strategy with these antibodies. Similarly, recent studies indicate that chymase content of MCs involve in adhesion formation. Thus, chymase inhibitors are presented by some researchers as a potential beneficial drug for prevention of adhesion formation. In this review, we will discuss the importance of MCs in terms of postoperative wound healing, adhesion formation, inflammation, and infection control in the light of recent literature.

Key words: Mast cell, surgery, wound healing, adhesion, angiogenesis, inflammation

ÖZET

Mast hücreleri (MH), geçmişte insanda, özellikle allerjik hastalıklar ve anafleksideki belirgin rolleri ile iyi bilinen hücreler iken; son yıllarda, özellikle doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olmak üzere, birçok fonksiyona sahip oldukları ortaya çıkarılmıştır. Günümüzde, MH'nin bakteriyel enfeksiyonlar, anjiyogenez, otoimmün hastalıklar (örn. romatoid artrit), doku tamiri ve kanser gibi birçok farklı olayda rol oynadığı bilinmektedir.

MH aynı zamanda cerrahi sonrası yara iyileşmesi, adezyon oluşumu, enfeksiyon kontrolü, inflamasyon vb. süreçlerinde de önemli rollere sahiptir. Son yıllarda, MH'nin cerrahi hastalıklardaki önemini gösteren birçok araştırma yapılmıştır. Örn., MH'nin ve salgıladığı vascular permeability/endothelial growth factor (VEGF)'in intraabdominal adezyonların oluşumunda merkezi role sahip olduğu anlaşılmıştır. Anti-VEGF monoklonal antikorların onkolojideki klinik başarılarından yola çıkarak, bu antikorlar ile anti-adezyon stratejisi geliştirmeyi öneren araştırmacılar mevcuttur. Benzer şekilde, son çalışmalar MH'nin içerdiği kimazın adezyon formasyonuna katıldığını göstermiştir. Kimaz inhibitörünün adezyon formasyonunun önlenmesinde yararlı bir ilaç olabileceği bazı araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür. Bu yazımızda, MH'nin cerrahi sonrası yara iyileşmesi, adezyon oluşumu, inflamasyon ve enfeksiyon kontrolündeki önemi son literatür verileri ışığında tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Mast hücresi, cerrahi, yara iyileşmesi, adezyon, anjiyogenez, inflamasyon,

GİRİŞ

Mast hücreleri (MH), vücuttaki en esrarengiz hücrelerden biri olup, insanda MH'nin tamamen yok olduğu hiçbir durum henüz tanımlanmamıştır. 1878`de Ehrlich tarafından yoğun granüllü sitoplazması nedeniyle "mastzellen" (şişman hücreler) olarak tanımlanmış olan MH, başlangıçta, yüksek affiniteli IgE reseptörleri taşıyan bazofil ile yapı, içerik ve aktivasyon mekanizmalarının yakınlığı nedeniyle birlikte düşünülmüş ve birbirlerine benzetilmiştir (1). Fakat son yıllarda, tamamen ayrı bir hücre olarak ele alınmakta ve fizyoloji ve patolojideki önemi daha iyi anlaşılıp, kendisine her geçen gün yeni işlevler atfedilmektedir. Bu yazımızda, önce MH'nin genel özellikleri, mediyatör içeriği ve fonksiyonları hakkında özet bilgiler aktarıldıktan sonra, MH'nin cerrahi ile ilişkili fizyolojik ve patolojik bazı durumlarda son yıllarda tanımlanmakta olan önemli rolleri gözden geçirilecektir.

Mast hücreleri diğer lökositler gibi pluripotent hematopoetik kök hücrelerinden kaynaklanır ve hedef dokuya ulaşmadan olgunlaşmazlar; yani dolaşımda adanmış öncül hücreler olarak bulunurlar (2). Diğer lökositlere kıyasla, MH'leri çok uzun ömürlü olabilir ve aynı hücreler vücutta yıllarca varlığını devam ettirebilirler. Periferik dokudaki varlıklarını sürdürebilmeleri, yüzeylerinde bir tirozin kinaz olan c-kit ile beraber, ortamda c-kit ligandının yani, Kök Hücre Faktörü [Stem

Cell Factor (SCF)]'nin bulunmasına bağlıdır. Olgun insan MH öncüllerinden ve/veya diğer hücrelerden yüksek oranda c-kit+ / FcεRI+ eksprese etmesi ve granüllerinde heparin ve triptaz içermesi ve dokularda metakromatik boyanması ile ayırt edilir. Metakromazi MH'nin heparin (MH'ne özgül) ve kondroitin sülfat (bazofil de üretebilir) gibi granül içeriğinden kaynaklanmaktadır.

İnsanlarda, histokimyasal boyama farklılığı pek belirgin olmadığından, serin proteaz içeriklerine göre MH'ler iki büyük gruba ayrılırlar: MHT (triptaz içerip kimaz içermeyen) ve MHTC (hem triptaz hem kimaz içeren) (3). Yalnız kimaz içeren MHC tipi de tanımlanmış, fakat yaygın kabul görmemiştir (4).

Özellikle agar kültür ortamında çoğaltılmasının ve idamesinin zorluğuyla tanınan MH, son yıllarda rekombinant sitokinler [interlökin (IL)-3, IL-6 vb.] ve büyüme faktörlerinin (SCF vb.) geliştirilmesiyle, serum içermeyen metilsellüloz besiyerlerinde kolayca üretilmiş ve böylece MH konusundaki çalışmalar hız kazanmıştır. MH in vitro ortamda periferik kan, kemik iliği, deri, karaciğer ve göbek kordonundan elde edilen mononükleer hücrelerden üretilebilmişlerdir (5). Yaklaşık altı hafta içerisinde uygun besiyerinde üreyen hücreler, süspansiyon hücre kültürlerine alınıp uzun süreler (altı aya kadar) idame ettirilebilmektedir (6,7).

Mast hücreleri bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde ve konak savunmasında

önemli rol oynayan birçok kuvvetli sitokinin kaynağı olarak bilinir. Ayrıca, periferik dokulardaki MH'nin sayı ve fonksiyonunun düzenlenmesi ve yaşamının devam ettirilmesi de bu sitokinler (SCF, IL-3, IL-4, IL-10, vb.) tarafından sağlanmaktadır. MH'nin mediyatörleri genelde iki tiptedir. Bir kısmı, önceden sentezlenerek depolanmış olarak bulunurlar: IL-1 β , IL-3, IL-4, TNF- α , SCF, triptaz, kimaz, karboksipeptidaz, histamin, heparin, kondroitin sülfat, oksidatif enzimler, kemokinler, arilsülfataz, heksozaminidaz ve glukuronidaz, vb. Bazı mediyatörler de uyarıya cevap olarak sentez edilirler: IL-6, IL-12, IL-13, IL-16, Transforming Growth Factor (TGF- β), GMCSF, lökotrienler ve prostaglandinler vb. (8). Kimaz, mukus sekresyonu ve ekstrasellüler matriks degradasyonu, triptaz ise nöropeptidlerin parçalanması, C3a ve bradikinin oluşumu, kolajenazın dolaylı olarak aktive edilmesi yanında, bronşiyal hiperaktivite, fibroblast proliferasyonu ve kemiğin yeniden yapılanması ile ilgilidir (9). Son zamanlarda, kimazın bir çeşit granzim olduğu ve apoptozu indüklediği de gösterilmiştir (10-13).

Mast hücre topluluğunun çok dinamik olduğu, çeşitli dokularda farklı tiplerinin bulunabileceği, ayrıca proteoglikan ve / veya serin proteaz içeriğinin ve buna paralel olarak fonksiyon ve fenotipinin de değişebildiği bilinmektedir. Bir inflamasyon ortamında salınan büyüme faktörleri ve sitokinlerin, MH'nin granül içeriği ve serin proteaz ekspresyonunu etkileyip, MH'nin ortama uygun olarak fonksiyon kazanmalarına katkıda buldukları ileri sürülmektedir (14). Yani, ortam ile MH arasında devamlı bir etkileşim söz konusu olup, ortam MH'ni, MH de ortamı etkileyip şekillendirmektedir (15).

Mast hücreleri yeni damarlanma alanı ve solid tümörlerin etrafı gibi farklı immünojenik inflamatuvar reaksiyon bölgelerinde toplanabilmektedirler. Bu süreç, öncül veya olgun MH'nin söz konusu alana yönelmesi ile gerçekleşmektedir. Örn., IL-3 ve SCF'nin mukozal ve bağ dokusu MH için kemotaktik olduğu bilinmektedir (16). Son zamanlarda, vücudun ihtiyacına bağlı olarak

ilgili dokuya özgün kemikiliği MH'nin üretiminin de mümkün olduğu ileri sürülmüştür.

Mast hücreleri doğal (innate) ve uyarlanmış (adaptive) bağışıklıkta, vücudun ihtiyacına göre rol alabilmekte, çevre şartlarına bağlı olarak kendini göreve hazırlayabilmektedir. Günümüzde, MH'nin bakteriyel enfeksiyonlar, anjiyogenez, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar, doku tamiri ve kanser gibi birçok farklı olayda rol oynadığı bilinmektedir. MH, aynı zamanda cerrahi sonrası adezyon oluşumu, yara iyileşmesi, enfeksiyon kontrolü, inflamasyon vb. süreçlerinde de önemli bir role sahiptir. Burada, MH'nin cerrahide yara iyileşmesindeki rolü alt başlıklar halinde ele alınacaktır.

Mast hücrelerinin yara iyileşmesindeki rolleri

Mast hücrelerinin doku hemostazının devamında ve doku tamirinde önemli bir rol oynadıklarına dair veriler her geçen gün artmaktadır. Tamir olayında, MH-kaynaklı proinflamatuvar ve büyüme indükleyici peptid mediyatörler (VEGF, FGF-2, PDGF, TGF- β , NGF, IL-4, IL-8), neo-anjiyogenez, fibrinogenez yada re-epitelizasyon olaylarına katılırlar. Skar dokusunda MH'nin rolüne dair yapılan çalışmalar, bu hücrelerin yaralanma esnasında degranüle olduklarını göstermiştir. MH granül içeriğinde olan önceden oluşturulmuş heparin, kimaz, triptaz, histamin, VEGF ve TNF- α gibi bir grup mediyatör, yara iyileşmesinin başlangıç safhalarında salınarak, kanamayı, takip eden koagülasyonu ve akut inflamasyonu etkilerler (17). Bu hücreler, yara iyileşmesinin olduğu bölgelerde, sağlıklı dokudaki miktarlarından çok daha fazla bulunmaktadır. Bu da, lokal faktörlerin kemotaktik ve / veya mitojenik etkilerinin olduğunu düşündürmektedir.

Degranülasyonla salınan, yeni oluşan yada önceden oluşturulmuş çok çeşitli mediyatörlerin yardımı ile aktive edilmiş MH, iyileşme fazlarının anahtar olaylarını kontrol eder: inflamatuvar safhanın tetiklenmesi ve modülasyonu, bağ dokusu selüler elementlerinin proliferasyonu ve yeni oluşan bağ doku matriksinin son şeklini alması v.b. Degranüle olan biyolojik mediyatör-

lerin eksikliğinin, granülasyon dokusu (örn. keloidler ve hipertrofik skarlar), gecikmiş kapanma (yarılıp açılma) ve inflamatuvar safhanın kronikleşmesi ile sonuçlanması, MH'nin iyileşme prosesini düzenlemede önemli olduğunu göstermektedir (18). Weller ve ark. yara iyileşmesinin MH'den yoksun farelerde belirgin derecede bozulduğunu ve H1-reseptör antagoniste maruz bırakılan farelerde yara kapanmasının azaldığını rapor ettiler ve MH aktivasyonunun ve histamin salınımının normal kutanöz yara iyileşmesi için gerekli olduğunu bildirdiler (19).

Mast hücreleri bir membran glikoproteini olan laminine karşı reseptör içerirler. Bu durum, MH'nin endotelial bazal membranlar ile yakın ilişki içerisinde olmalarını açıklar (20). Bazı kemokinler, MH'nin göçünü indüklerler (örn., monosit kemotaktik protein-1, platelet faktör-4, makrofaj inflamatuvar protein-1 α). Kemokinle indüklenen MH göçü, özellikle enfeksiyonlar ile mücadele ve yara iyileşmesi süreçlerinde konağın savunma cevabı ile yakından ilişkilidir. Peritonit ve pnömoni oluşturulan hayvan modellerinde, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, MH'den yoksun farelerin, çarpıcı biçimde daha yüksek mortalite oranlarına sahip oldukları görülmüştür (21). Yara iyileşmesi, kritik olarak inflamatuvar hücrelerin takviyesine bağımlıdır. MH'nin majör bir rolü de, inflamasyon ve enfeksiyon bölgelerine diğer immunositlerin gelmesini sağlamaktır (22).

Ayrıca, MH'nin sinirler ile anatomik ve fonksiyonel bakımdan yakın ilişkileri vardır. Akson-refleks mekanizması ile indüklenen damar geçirgenliği, MH tarafından salgılanan çok fonksiyonlu, sitokinlerin varlığına bağlıdır. Bu sitokinler, sinir, damar ve lökositleri modüle ederler (23). Histamin, prostaglandin D2 ve lökotrienler, vazodilatasyonu indüklerler ve vasküler permeabiliteyi artırır. Histamin, prostaglandin ve lökotrienlerin vazodilatasyona yol açtığı; TNF- α , IL-4 ve IL-13'ün lökositler için kemotaktik olduğu ve aynı zamanda endotelde adezyon molekülleri olan ICAM-1, VCAM-1, P/E-selektin ekspresyonunu uyardığı bilinmektedir. Dahası, endotelial hücreler, MH stimülasyonuna cevap olarak,

potent bir nötrofil kemo-atraktan olan IL-8 salgırlar.

Son yıllarda, farklı alanlarda yapılan birçok araştırma ile, MH'nin yara iyileşme sürecine katıldığına dair kanıtlar hızla artmıştır. MH'nin degranülasyonunun zamanlamasına ve salgılanan mediyatör miktarına bağımlı olarak yara iyileşmesi üzerine farklı etkileri bulunmaktadır. Örneğin, salgılanan histaminin lokal konsantrasyonuna göre, MH kollajen sentezini ya inhibe yada stimüle eder.

Yara iyileşmesinin akut ve subakut fazlarında, MH dansitesi ve kimaz aktivitesi, iyileşme süreci ile paralellik gösterir. Kimaz, fibroblastlar üzerine mitojenik bir etki gösterirken; keratinositler ise minimum büyüme cevabı sergilerler, bu da kimazın bağ dokusu tamirinde aracılık edip, re-epitelizasyonda aracı olmadığını düşündürmektedir (24). Bu arada MH, nerve growth factor (NGF) tarafından stimüle edilen keratinosit proliferasyonunu düzenlemektedir. Geç skarlarda triptaz-pozitif MH'lerin sayısında görülen artış da, bu hücrelerin spesifik bazı kemotaktik, büyüme ve farklılaşma stimüle edici faktörlere maruz kaldığını düşündürmektedir.

Mast hücrelerinin iyileşme sürecinde, özellikle de kırık iyileşmesindeki önemi, anabolik ve katabolik hormonlara cevabı nedeniyle öne sürülmüştür. İyileşen kırık bölgelerinde MH sayısında artış görülmektedir (25). Kırık birleşmesini geciktiren maddeler (örn. kortikosteroidler), MH'nin de görülmesini geciktirmekte iken; büyüme hormonu lokal MH ekspansiyonunu indüklemekte ve kemik iyileşmesini hızlandırmaktadır. Kırığın konveks tarafında, MH sayısının konkav tarafa göre yüksek bulunması, MH'nin kemik rezorpsiyonunun artmasında da rolünün olabileceğini düşündürmüştür. Gerçekte, sistemik mastositoz, diffüz osteoliz ve osteoskleroz ile birliktelik gösterir. Benzer olarak, gastrik ülserlerde MH sayısında lokal bir artış gözlenir, ki MH burada iyileşme prosesine katılım gösterir ve kortikosteroidler tarafından baskılanırlar (26).

Shiota ve ark., MH'den yoksun fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada MH'nin ağır yanıkta yara iyileşmesi üzerine etkile-

rini incelediler. MH'den yoksun farelerde yara iyileşmesi ve re-epitelizasyon sürecinde belirgin değişiklik olmamasına rağmen, yara kenarında fibröz proliferasyon derecesinin ve proliferatif fazda yara vaskülarizasyonunun kontrollere kıyasla belirgin derecede düşük olduğunu gözlemladiler (27).

Sonuç olarak, MH yara iyileşmesinde önemli bir role sahip olup; bu proseste başlatıcı yada katılımcı olarak mı rol oynadıklarının anlaşılabilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Mast hücresi, yara iyileşmesi ve adezyon ilişkisi

Adezyon oluşumu, postoperatif morbidite ve mortalitenin majör bir kaynağıdır. MH'nin cerrahi sonrası adezyon oluşumundaki rolüne dair birçok çalışma yapılmıştır. Bilindiği gibi, laparotomi esnasında oluşan peritoneal zedelenme, lokal inflamatuvar cevapları uyarmakta, bu da adezyon oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Peritoneal MH'nin süreci başlattığı ve vascular permeability / endothelial growth factor (VEGF)'in adezyon oluşumunu kolaylaştırdığı savunulmaktadır. Cahill ve ark., MH ve VEGF'in postoperatif intra-abdominal adezyonların oluşumunda merkezi role sahip olduklarını, MH'nin hem direkt etkisi ile hem de operasyon sonrası peritoneal kaviteye VEGF salınımına neden olarak indirekt etkisi ile bu durumdan sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (28). Anti-VEGF monoklonal antikörlerin onkolojideki klinik başarılarından yola çıkarak anti-adezyon stratejisi geliştirmeyi önermişlerdir.

Yao ve ark. da MH ve onların majör proteazı olan kimazın iyileşme prosesi ve doku remodeling'indeki önemli katılımlarından yola çıkarak yaptıkları bir çalışmada, MH'den yoksun farelerde adezyon formasyonunda belirgin bir azalma saptadılar (29). MH'lerin intraperitoneal adezyon formasyonuna katıldıklarını ve MH kaynaklı kimazın adezyon gelişiminde önemli olabileceğini öne sürdüler. Ayrıca, Okamoto ve ark., yaralanmış uterusu belirgin bir kimaz aktivite artışının görüldüğünü, kimaz inhibitör tedavisi ile bunun azaldığını bildirdiler. Kimaz-inhibitörü verilen grupta

adezyon oluşumunun azaldığını saptadılar (30). Bu sonuçlardan yola çıkarak, MH'nin içerdiği kimazın adezyon formasyonunda önemli olup, kimaz inhibitörünün adezyon formasyonunun önlenmesinde yararlı bir ilaç olabileceğini öne sürdüler.

Mast hücresi, yara ve fibrozis ilişkisi

Kronik inflamasyona fibrotik doku cevabı, artmış MH sayısı ile birliktelik gösterir (31). MH tarafından salgılanan bazı faktörler fibrojeniktir. IL-4, laminin, fibronektin, tip I ve III kolajenin sentezini arttırdığı için 'fibrojenik sitokin' olarak bilinmektedir (32). Basic fibroblast growth factor (bFGF), endotelial hücreler ve fibroblastlar arasında bir köprü görevi üstlenerek, matriks formasyonuna, anjiyogeneze ve fibroze aracılık etmektedir (33). Ayrıca, heparin ve diğer MH-kaynaklı proteoglikanlar, bFGF reseptör etkileşimlerinde kofaktördürler ve doğrudan ligand olarak işlev görebilirler. Degranülasyon gösterdiği saptanan hiperplastik MH kronik inflamatuvar durumlarda (örn. hipertrofik skarlar, skleroderma ve pulmoner fibrozis) çok miktarda bulunurlar (34).

Mast hücreleri kaynaklı kimaz, inflamatuvar cevabı ve doku fibrozisini uyarmaktadır. Andoh ve ark., Crohn hastalarının biyopsi örneklerini incelediler ve aktifte daha fazla olmak üzere, hem aktif hem inaktif Crohn hastalığı olan mukozaya incelemesinde kimaz pozitif MH'nin belirgin derecede yüksek olduğunu buldular (35). MH'nin Crohn hastalığının patofizyolojisinde çok önemli bir role sahip olabileceğini öne sürdüler. Ayrıca, striktür oluşumu gibi intestinal fibrotik değişikliklerin Crohn hastalığının karakteristik bir özelliği olduğu göz önüne alınırsa, kimaz pozitif MH'nin Crohn hastalığında oluşan doku fibrozisi ve doku yeniden yapılanmasının (remodeling) patofizyolojisinde bir uyaran olabileceği akla gelmektedir.

Dahası, fibröz dokunun birikmesi ile birliktelik gösteren miyokard enfarktüsünün iyileşme fazında, MH sayısında belirgin bir artış gözlenir. Miyokardı infiltre eden makrofajlardan SCF salınımı, MH prekürsörlerinin kemotaksisini ve mitojenezini

uyarır (36). Olgun MH de, SCF'leri ve diğer fibrojenik faktörleri (örn. TGF- β ve platelet-derived growth factor) üreterek bu sinyali artırır (37).

Mast hücrelerinin yara iyileşmesi ve anjiyogenezinde tanımlanan rolleri

Mast hücrelerinin tümör büyümesi, romatoid artrit, ovulasyon, yara iyileşmesi ve doku tamiri gibi durumlarda artmış olarak saptanması, anjiyogenez süreci ile ilişkisini düşündürmektedir. MH'nin anjiyogenezde rol oynayan TNF- α , IL-8, fibroblast ve damar endoteli büyüme faktörleri olan FGF-beta ve VEGF salgıladıkları bilinir. Triptazın yeni damar gelişimi için gereken sahayı açmak üzere, bağ dokusunu yıktığı ve güçlü bir anjiyogenik uyarıcı olduğu da ileri sürülmüştür (38). MH'nin dokunun homeostazis, onarım ve yeniden yapılmasında önemli olduğu ortaya konulmuştur (39). Lazer yaralarında, epitel hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve yara organizasyonunda, eozinofillerin ve MH'nin özellikle transforming growth factor (TGF) α ve β içerikleri sebebiyle önemli rol oynadıkları gösterilmiştir (40, 41).

Mast hücrelerinin yara ve enfeksiyonlarda tanımlanan koruyucu rolleri

Mast hücrelerinin geniş yelpazeli bir mikroorganizma topluluğunu ya da onların ürünlerini tanıma ve onlara karşı savunma yeteneği, birçok çalışma ile ortaya konulmuştur (42, 43). Literatürde yakın zamanda bildirilmiş birçok rapor, MH'nin çeşitli antimikrobiyal aktivitelere aracılık ettiğini, yara ve diğer enfeksiyonlarda özellikle bakterilere karşı koruyucu bir role sahip olduğunu göstermektedir. MH, vücuda hücum eden *Escherichia coli* gibi patojenik bakterilere karşı erken bağışıklık cevabında belirgin olarak göze çarpan hücrelerden biridir. MH'nin yeni keşfedilen bu rolünde, başlıca kemoatraktanları salarak, nötrofilleri devreye sokması ve bakterileri fagosite ederek, öldürmesi etkili olmaktadır (44).

Mast hücreleri seçici olarak kan / lenfatik damarların bitişiğinde nispeten yüksek düzeyde bulunur; ancak, en belirgin olarak, derinin dermis-epidermis katmanlarının tam bitişiğinde ve genito-üriner,

gastrointestinal ve solunum yolları mukozasında yer alırlar. MH'nin konsantrasyonları, yaklaşık olarak, akciğerde 500-4000/mm³, deride 7000-12000/mm³ ve gastrointestinal kanalda 20000/mm³ değerlerinde seyredir. Bu bölgeler, sıklıkla enfeksiyon giriş yeri oldukları için; MH hücum eden patojenlerle ilk karşılaşan inflamatuvar hücre gruplarından birini temsil etmektedirler (45, 46). Geleneksel bağışıklık hücrelerine (monosit, makrofaj ve polimorfonükleer lökositlere) benzer olarak, MH hücre zarı, kompleman reseptör 3 (CR3) ve Fc γ R (IgG'nin Fc parçasının reseptörü)'ye sahiptir. Bu reseptörler sayesinde, MH, kompleman / IgG tarafından opsonize olmuş patojenleri tanıma kapasitesine sahiptir. Örneğin, kompleman 3b (C3b) ile kaplı *Salmonella typhimurium*, MH hücre zarı üzerindeki CR3 sayesinde tanınmaktadır (47-49).

Son yıllarda yapılan çalışmalar MH'nin, fare akciğer ve peritonunda bakteriyel temizlenmeye yardımcı olduğunu göstermiştir. Bunu, TNF- α gibi immünomodülatör moleküllerin salınımıyla ve fagositik hücreleri devreye sokmak (nötrofil akışı) yoluyla gerçekleştirdiği bildirilmektedir (50, 51). Akut septik peritonitin iyileşmesinde, MH den TNF- α salınımının kritik önemi, bazı çalışmalarla gösterilmiştir. MH'den yoksun farelerde, kontrollere kıyasla, belirgin olarak artmış mortalite görülmüştür (52-54). *Citrobacter rodentium* ile indüklenen inflamatuvar cevapta MH'nin rolüne dair yakın zamanda bazı çalışmalar yapılmış ve MH'den yoksun farelerin *C. rodentium*'a bağlı enfeksiyonu takiben, daha ciddi kolon histopatolojisi sergilediği ve daha yüksek mortalite hızına sahip oldukları bildirilmiştir. MH'den yoksun farelerde, sepsise ilerleyen yaygın hayati organ enfeksiyonları görülmüştür. Önemli olan diğer bir nokta ise, MH'nin *C. rodentium*'u doğrudan öldürme yeteneğine sahip olmasıdır (55).

Yakın zamanda, MH ile yara enfeksiyonlarında önemli yer tutan *Pseudomonas aeruginosa* arasında da aktif bir etkileşim olduğu tespit edilmiştir (56). İnsan kordon kanı kaynaklı MH'nin, *P. aeruginosa*'yı fagosite ettiği ve nötrofil göçünü sağlayan mediyatörler saldırdığı gösterilmiştir (57). Ek

olarak, *P. aeruginosa* enfeksiyonu sonrası, insan MH'leri tarafından IL-1, IL-8 ve CCL4 salınımının arttığı ortaya konulmuştur (56). MH-bakteri ilişkisine dair son yıllarda yapılan diğer birçok çalışmada, MH'nin enfeksiyonlara karşı savunmada ne derece önemli bir rolünün olduğu anlaşılmaktadır. Geleneksel fagositlere ait bakterisidal mekanizmalara ilave olarak; MH, henüz karakterize edilememiş bazı mikrobisidal aktiviteler de sergilemektedir. Bu mekanizmaları, genellikle fagositoza çok dirençli olan parazitlere karşı kullanmaktadırlar. Ayrıca, MH'nin parazitleri tanıma yeteneğine, MH hücre zarı üzerine bağlanan IgE'nin aracılık ettiği iyi bilinmektedir (58).

Farede, giardia enfeksiyonlarının hızla kontrol altına alınmasında MH'nin rolü olduğu saptanmıştır ve bunda MH tarafından üretilen IL-6'nın payı büyüktür. Son yıllarda yapılan çalışmalar, inflamatuvar MH'nin *Giardia lamblia* trofozoitlerinin duodenal büyümesine doğrudan ya da dolaylı olarak etki etme potansiyeli olduğunu göstermektedir (59). Her ne kadar bu alanda daha az çalışma yapılmış olsa da, MH'nin bazı viral patojenlere karşı da in vivo konak savunmasındaki rolünü destekleyen bazı deliller bulunmuştur (60-62).

Sonuç olarak; MH'nin bir bazofil gibi çalışan bir hücre olmadığı ve fizyoloji ve patolojide son derece önemli rollere sahip olduğu son yıllarda anlaşılmaya başlanmıştır. Ancak, özellikle allerjik ve kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde, MH'nin vücut savunmasındaki rolleri göz önüne alınmaksızın sıklıkla kullanılan MH stabilizanları gibi MH'ni baskılayan ilaçları içeren tedavi protokollerinin gözden geçirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu protokollerde, MH'nin inflamasyon ve konak savunmasında etken faktörlerden biri olarak düşünüldüğü yeni tedavi yaklaşımlarına büyük bir gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Feger F, Varadaradjalou S, Gao Z, Abraham SN, Arock M: The role of mast cells in host defense and their subversion by bacterial pathogens. Trends Immunol, 2002;23:151-158.

2. Gurish MF, Austen KF: The diverse roles of mast cells. J Exp Med, 2001;194: F1-5.

3. Nagata M, Shijubo N, Walls AF, Ichimiya S, Abe S, Sato N: Chymase-positive mast cells in small sized adenocarcinoma of the lung. Virchows Arch, 2003;443:565-573.

4. Li L, Meng XW, Krilis SA: Mast cells expressing chymase but not tryptase can be derived by culturing human progenitors in conditioned medium obtained from a human mastocytosis cell strain with c-kit ligand. J Immunol, 1996;156:4839-4844.

5. Kambe N, Kambe M, Kochan JP, Schwartz LB: Human skin-derived mast cells can proliferate while retaining their characteristic functional and protease phenotypes. Blood, 2001;97:2045-2052.

6. Saito H, Kempuraj D, Tomikawa M, Tomita H, Ahn K, Iikura Y: Human mast cell colony-forming cells in culture. Int Arch Allergy Immunol, 2001;24:301-313.

7. Saito H, Sakaguchi N, Matsumoto K ve ark.: Growth in methylcellulose of human mast cells in hematopoietic colonies by steel factor, a c-kit ligand. Int Arch Allergy Immunol, 1994;103:143-151.

8. Dowdall JF, Winter DC, Baird AW, Bouchier-Hayes D: Biological role and clinical implications of mast cells in surgery. Surgery, 2002;132:1-4.

9. Banovac K, De Forteza R: The effect of mast cell chymase on extracellular matrix: studies in autoimmune thyroiditis and in cultured thyroid cells. Int Arch Allergy Immunol, 1992;99:141-149.

10. Edwards KM, Kam CM, Powers JC, Trapani JA: The human cytotoxic T cell granule serine protease granzyme H has chymotrypsin-like (chymase) activity and is taken up into cytoplasmic vesicles reminiscent of granzyme B-containing endosomes. J Biol Chem, 1999;274:30468-30473.

11. Leskinen M, Wang Y, Leszczynski D, Lindstedt KA, Kovanen PT: Mast cell chymase induces apoptosis of vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001;21:516-522.

12. Garcia-Sanz JA, MacDonald HR, Jenne DE ve ark.: Cell specificity of granzyme gene expression. *J Immunol*, 1990; 145:3111-3118.
13. Pemberton AD, McEuen AR, Scudamore CL: Characterisation of tryptase and a granzyme H-like chymase isolated from equine mastocytoma tissue. *Vet Immunol Immunopathol*, 2001;83:253-267.
14. Friend DS, Ghildyal N, Gurish MF ve ark.: Reversible expression of tryptases and chymases in the jejunal mast cells of mice infected with *Trichinella spiralis*. *J Immunol*, 1998;160:5537-5545.
15. Swieter M, Mergenhagen SE, Siraganian RP: Microenvironmental factors that influence mast cell phenotype and function. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1992;199:22-33.
16. Meininger CJ, Yano H, Rottapel R, Bernstein A, Zsebo KM, Zetter BR: The c-kit receptor ligand functions as a mast cell chemoattractant. *Blood*, 1992;79:958-963.
17. Artuc M, Hermes B, Steckelings UM, Grützkau A, Henz BM: Mast cells and their mediators in cutaneous wound healing--active participants or innocent bystanders?, 1999;8(1):1-16.
18. Noli C, Miolo A: The mast cell in wound healing. *Vet Dermatol*, 2001;12(6): 303-13.
19. Weller K, Foitzik K, Paus R, Syska W, Maurer M: Mast cells are required for normal healing of skin wounds in mice. *FASEB J*, 2006;20(13):2366-8.
20. Thompson HL, Burbelo PD, Yamada Y, Kleinman HK, Metcalfe DD: Mast cells chemotax to laminin with enhancement after IgE-mediated activation. *J Immunol*, 1989;143:4188-92.
21. Echtenacher B, Mannel DN, Hultner L: Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis. *Nature*, 1996;381:75-7.
22. Malaviya R, Abraham SN: Role of mast cell leukotrienes in neutrophil recruitment and bacterial clearance in infectious peritonitis. *J Leukoc Biol*, 2000;67:841-6.
23. Gentzkow GD: Electrical stimulation for dermal wound healing. *J Dermatol Surg Oncol*, 1993;19:753-8.
24. Algermissen B, Hermes B, Feldmann-Boeddeker I, Bauer F, Henz BM. Mast cell chymase and tryptase during tissue turnover: analysis on in vitro mitogenesis of fibroblasts and keratinocytes and alterations in cutaneous scars. *Exp Dermatol*, 1999;8:193-8.
25. Lindholm R, Oulu S, Lindholm P, Paasimäki J, Isokaanta S, Rossi R: The mast cell as a component of callus in healing fractures. *J Bone Joint Surg*, 1969; 51B:148-55.
26. Nakajima S, Arizono N, Hattori T, Bamba T: Increase in mucosal and connective tissue-type mast cells in the stomach with acetic acid-induced ulcer in rat. *APMIS*, 1996;104:19-29.
27. Shiota N, Nishikori Y, Kakizoe E, Shimoura K, Niibayashi T, Shimbori C ve ark.: Pathophysiological Role of Skin Mast Cells in Wound Healing after Scald Injury: Study with Mast Cell-Deficient W/W Mice. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009;151(1): 80-88.
28. Cahill RA, Wang JH, Soohkai S, Redmond HP: Mast cells facilitate local VEGF release as an early event in the pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions. *Surgery*, 2006;140(1):108-12.
29. Yao YL, Ishihara T, Takai S, Miyazaki M, Mita S: Association between the expression of mast cell chymase and intraperitoneal adhesion formation in mice. *J Surg Res*, 2000;92:40-4.
30. Okamoto Y, Takai S, Yamada M, Miyazaki M: Chymase inhibitors may prevent postoperative adhesion formation. *Fertil Steril*, 2002;77(5):1044-8.
31. Berton A, Levi-Schaffer F, Emonard H, Garbuzenko E, Gillery P, Maquart FX: Activation of fibroblasts in collagen lattices by mast cell extract: a model of fibrosis. *Clin Exp Allergy*, 2000;30:485-92.
32. Postlethwaite AE, Holness MA, Katai H, Raghoebar R: Human fibroblasts synthesise elevated levels of extracellular matrix proteins in response to interleukin-4. *J Clin Invest*, 1992;90:1479-85.
33. Baird A, Esch F, Mormede P: Molecular characterisation of fibroblast growth factor: distribution and biological

activity in various tissues. *Recent Prog Horm Res*, 1986;42:143-205.

34. Kircher CW, Bunce H, Shetlar MR: Mast cell analysis in hypertrophic scars treated with pressure and mature scars. *J Invest Dermatol*, 1978;70:355.

35. Andoh A, Deguchi Y, Inatomi O, Yagi Y, Bamba S, Tsujikawa T ve ark.: Immunohistochemical study of chymase-positive mast cells in inflammatory bowel disease. *Oncol Rep*, 2006;16(1):103-7.

36. Frangogiannis NG, Perrard JL, Mendoza LH, Burns AR, Lindsey ML, Ballantyne CM ve ark.: Stem cell factor induction is associated with mast cell accumulation after canine myocardial ischaemia and reperfusion. *Circulation*, 1998;98:687-98.

37. Taipale J, Lohi J, Saarinen J, Kovanen PT, Keski-Oja J: Human mast cell chymase and leucocyte elastase release transforming growth factor-beta 1 from the extracellular matrix of cultured human epithelial and endothelial cells. *J Biol Chem*, 1995;270:4689-96.

38. Hiromatsu Y, Toda S: Mast cells and angiogenesis. *Microsc Res Tech*, 2003; 60: 64-69.

39. Crivellato E, Finato N, Isola M, Ribatti D, Beltrami CA: Low mast cell density in the human duodenal mucosa from chronic inflammatory duodenal bowel disorders is associated with defective villous architecture. *Eur J Clin Invest*, 2003 ;33:601-610.

40. Zeinoun T, Aftimos G, Bou Saba S, Nammour S: Eosinophils and mastocytes in healing laser excision wounds. *Lasers Med Sci*, 2009;24(3):307-12.

41. Goksu Erol YA, Ozdemir O: Mast cells: Are they really related to invasiveness of endometrial carcinoma? *Pathol Res Pract*, 2010; [Epub ahead of print]

42. Abraham SN, Malaviya R: Mast cells in infection and immunity. *Infect Immun*, 1997;65:3501-8.

43. Marshall JS: Mast-cell responses to pathogens. *Nat Rev Immunol*, 2004; 4:787-99.

44. Feger F, Varadaradjalou S, Gao Z, Abraham SN, Arock M: The role of mast cells in host defense and their subversion

by bacterial pathogens. *Trends Immunol*, 2002;23:151-8.

45. Wasserman SI: Mast cell-mediated inflammation in asthma. *Ann Allergy*, 1989;63:546-50.

46. Galli SJ: New concepts about the mast cell. *N Engl J Med*, 1993;328:257-65.

47. Sher A, Hein A, Moser G, Caulfield JP: Complement receptors promote the phagocytosis of bacteria by rat peritoneal mast cells. *Lab Invest*, 1979;41:490-499.

48. Sher A, McIntyre SL: Receptors for C3 on rat peritoneal mast cells. *J Immunol*, 1977;119:722-5.

49. Agramonte-Hevia J, Gonzalez-Arenas A, Barrera D, Velasco-Velazquez M: Gram-negative bacteria and phagocytic cell interaction mediated by complement receptor 3. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2002;34:255-66.

50. Malaviya R, Georges A: Regulation of mast cell-mediated innate immunity during early response to bacterial infection. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2002;22:189-204.

51. Malaviya R, Ikeda T, Ross E, Abraham SN: Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF-alpha. *Nature*, 1996;381:77-80.

52. Echtenacher B, Mannel DN, Hultner L: Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis. *Nature*, 1996;381:75-7.

53. Echtenacher B, Hultner L, Mannel DN: Cellular and molecular mechanisms of TNF protection in septic peritonitis. *J Inflammation*, 1995-1996;47:85-9.

54. Gommerman JL, Oh DY, Zhou X, Tedder TF, Maurer M, Galli SJ ve ark.: A role for CD21/CD35 and CD19 in responses to acute septic peritonitis: A potential mechanism for mast cell activation. *J Immunol*, 2000;165:6915-21.

55. Wei OL, Hilliard A, Kalman D, Sherman M: Mast cells limit systemic bacterial dissemination but not colitis in response to *Citrobacter rodentium*. *Infect Immun*, 2005;73:1978-85.

56. Sun G, Liu F, Lin TJ: Identification of *Pseudomonas aeruginosa*-induced

genes in human mast cells using suppression subtractive hybridization: up-regulation of IL-8 and CCL4 production. Clin Exp Immunol, 2005;142:199-205.

57. Lin TJ, Garduno R, Boudreau RT, Issekutz AC. Pseudomonas aeruginosa activates human mast cells to induce neutrophil transendothelial migration via mast cell derived IL-1 alpha and beta. J Immunol, 2002;169:4522-30.

58. Miller HR: Mucosal mast cells and the allergic response against nematode parasites. Vet Immunol Immunopathol, 1996;54:331-6.

59. Li E, Zhou P, Petrin Z, Singer SM: Mast cell-dependent control of Giardia

lamblia infections in mice. Infect Immun, 2004;72:6642-9.

60. Goksu AY, Ozdemir O: Mast hücrelerinin mikrobiyolojide artan önemi ve yeni tanımlanan rolleri. Türkiye Klinikleri J Med Sci, 2007;27:577-588.

61. Özdemir Ö: Mast Hücreleri ve Kanseri: Tümör Dokusunda Mast Hücre Yoğunluğu, Etkileyen Faktörler ve Mast Hücre-Tümör Etkileşimleri. Kocatepe Tıp Dergisi, 2004;5:1-8.

62. Özdemir Ö, Savaşan S: Gözardı Edilmiş Bir Hücrenin Dönüşü: Mast Hücreleri ve Hematoloji-Onkoloji/İmmunoloji Alanlarında Tanımlanan Yeni Roller. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2005;48:85-92.

İletişim

Yrd. Doç. Dr. Azize Yasemin Gökse Erol
Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Afyonkarahisar/TÜRKİYE

e-posta: yasemin.goksu@gmail.com