

AĞIZ İÇİNDEKİ YUMUŞAK DOKU LEZYONLARINDA MAST HÜCRELERİNİN İNCELENMESİ

Bilgin Öner¹ Canan Alatlı² Hülya Koçak¹ Banu Gürkan³ Gülçin Erseven²

Yayın kuruluna teslim tarihi : 12.6.1996

Yayına kabul tarihi : 26.8.1996

Özet

Değişik kimyasal maddeler salgılayarak damarlar ve bağ dokusu hücrelerini etkileyen mast hücreleri, allerjik reaksiyonlar, iltihap, yara iyileşmesi gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynarlar. Bu çalışmada iltihapsal fibröz hiperplazi, iritasyon fibromu, periferik fibrom, piyojenik granülom, hemanjiom ve periferik dev hücreli reparatif granülom tanısı konmuş ağız lezyonlarında mast hücrelerinin yoğunluk ve lokalizasyonları incelenmiş, bulgular kaynak bilgileriyle karşılaştırılarak tartışılmıştır. Ağız içindeki lezyonlarda mast hücrelerinin genellikle orta yoğunlukta görüldüğü epitel altı ve bağ dokusu bölgelerinde daha fazla lokalize olduğu gözlenmiştir. Ağız lezyonlarında mast hücrelerinin çoğunlukla bağ dokusu içinde kollagen lif yapımı ile ilişkili olduğu, epitel altında görülen mukozal tipteki mast hücrelerinin ise travmaya uğramış epitelin beslenmesi ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Mast hücresi, ağız lezyonları,

Pekçok fizyolojik ve patolojik fonksiyonlardan sorumlu tutulan mast hücreleri, allerjik reaksiyonlarda ve iltihap olaylarında aktif rol oynarlar. Hemen bütün dokularda, özellikle bağ dokusunda ve damar çevresinde bulunan bu hücreler yara iyileşmesinde de etkilidirler. Stoplazmalarında çekirdek çevresinde ortalama 0,3 y çapında, bazik anilin boyalarla metakromatik boyanan çok sayıda granüller bulunur. Bu granüller histamin, serotonin, heparin, hiyalüronik asit, proteazlar, sitokinler gibi maddeler içerirler. Çeşitli fiziksel, kimyasal ve mekanik etkenlerle serbestleşen histamin, iltihabın erken fazında aktif hipere-miyi sağlar ve küçük venlere etki ederek damar permeabilitesini artırır. Daha sonra inhibitör maddelerin yardımıyla etkinliği ortadan kalkar (6,9,12,17). Mast hücreleri, salgıladıkları heparinin

INVESTIGATION OF MAST CELLS IN ORAL SOFT TISSUE LESIONS

Abstract

Mast cells, by releasing various chemical material affecting material affecting the vessels and connective tissue cells, play an important role in different physiological and pathological events, like allergic reactions, inflammation and wound healing. In the present study, the amount and the localization of the mast cells in certain oral lesions, as inflammatory fibrous hyperplasia, irritation fibroma, peripheral fibroma, granuloma pyogenicum, hemangioma and peripheral giant cell granuloma were investigated. Findings were compared and discussed with reference to those of the literature. Mast cells were generally observed in mild intensity and they were localized within the connective tissue and subepithelial region. In oral lesions most of the mast cells were found to be related to fibrous tissue formation. Mucosal type of mast cells, which were localized in close relation to the epithelium were thought to have a role in the nutrition of the traumatic epithelium.

Key words: Mast cell, oral lesions.

etkiyle kollagen lif yapımını uyararak iltihaplı dokuda direkt veya indirekt yolla fibröz bağ dokusu oluşumunu da kontrol ederler (6,10,17).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, epitelyal ve stromal olmak üzere iki ayrı tip mast hücresinin izole edildiği bildirilmektedir. Bu iki tip mast hücresi tarafından salgılanan kimyasal maddelerin birbirinden farklı olduğu saptanmıştır (1,4,14,15). Bağ dokusu içinde yer alan stromal tipteki mast hücrelerinin bağ dokusu proteinlerinden fibronektin ve bazal membran proteinlerinden laminin ile ilişkili oldukları ortaya çıkarılmıştır. Mast hücrelerinin, bu proteinlerle etkileşimlerine bağlı olarak doku içindeki lokalizasyonları belirlenmektedir (2,16). Ayrıca mast hücreleri, fibroblastların biyokimyasal özelliklerini etkileyerek ya-

1 Doç Dr İ Ü Diş Hek Fak Ağız-Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

2 Prof Dr İ Ü Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi Bilim Dalı

3 Dr İ Ü Diş Hek Fak Ağız-Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

ra iyileşmesi ve fibrozis olaylarında rol oynamaktadır (2,14,16).

Bu çalışmamızda, çeşidi ağız içi yumuşak doku lezyonlarında mast hücrelerini nicelik ve lokalizasyon açısından incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız-Diş ve Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran, klinik ve histopatolojik inceleme sonucu, 5 iltihapsal fibröz hiperplazi, 5 iritasyon fibromu, 5 periferik fibrom, 5 piyojenik granülom, 5 hemanjiom ve 5 periferik dev hücreli reparatif granülom tanısı konmuş toplam 30 olgu değerlendirmeye alındı.

18'i kadın, 12'si erkek olan hastaların yaşları 15-75 arasındaydı. Bu hastalardan eksizyon ile çıkarılan patolojik oluşumlar % 10'luk formalin solüsyonunda fikse edilerek mikroskopik değerlendirme için İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi Bilim Dalı'na gönderildi. Parafin bloklardan hazırlanan kesider toluidin mavisi ile boyandı. Mast hücrelerinin niceliği, 10 büyük büyütme alanında 10'dan az mast hücresi görüldüğünde az miktarda (+), 10 ila 20 arasında görüldüğünde orta yoğunlukta (++) , 20'den fazla görüldüğünde çok yoğun (+++) olmak üzere değerlendirildi. Degranüle mast hücrelerinin niceliği de aynı kriterlere göre derecelendirildi. Mast hücreleri doku içindeki lokalizasyonları bakımından, epitel içini ve hemen altındaki bağ dokusunu kapsayan "epitel altı" bölgesi, daha derindeki "bağ dokusu

içi" bölgesi ve damarların hemen çevresindeki "damar çevresi" bölgesi olmak üzere üçe ayrılarak incelendi. Her olguda mast hücresinin en çok görüldüğü tek bölge seçilerek değerlendirildi (Tablo 1 ve 2).

BULGULAR

İltihapsal fibröz hiperplazi olgularından birinde mast hücreleri (+++) yoğunlukta ve epitel altında lokalize idi. Bu olguda degranüle mast hücreleri (++) yoğunlukta ve bağ dokusu içindeydi. Mast hücreleri üç olguda (++) yoğunlukta ve bağ dokusu içindeydi. Bu olgulardan birincisinde degranüle mast hücreleri (++) yoğunlukta ve bağ dokusu içinde, ikincisinde (+) yoğunlukta ve bağ dokusu içinde, üçüncüsünde (+) yoğunlukta ve epitel altındaydı. Beşinci olguda ise hem toplam, hem de degranüle mast hücreleri (+) yoğunlukta ve epitel altındaydı.

İritasyon fibromu olgularından üçüncü mast hücreleri (+++) yoğunlukta idi. Bunlardan ikisinde hücreler damar çevresinde, birinde bağ dokusunda lokalize idi. Bu olgulardan birinde degranüle mast hücreleri (++) yoğunlukta ve epitel altında, ikincisinde (+) yoğunlukta ve epitel altında, üçüncüsünde ise (+) yoğunlukta ve damar çevresinde idi (Resim 1). Bir olguda mast hücreleri (++) , degranüle mast hücreleri (+) yoğunlukta ve her ikisi de epitel altında yer almaktaydı. Bu gruptaki beşinci olguda mast hücreleri (+) yoğunlukta ve bağ dokusu içinde idi. Bu olguda degranüle mast hücresi görülmedi.

Tablo 1. Mast hücrelerinin değişik lezyonlarda gösterdiği yoğunluk dağılımı

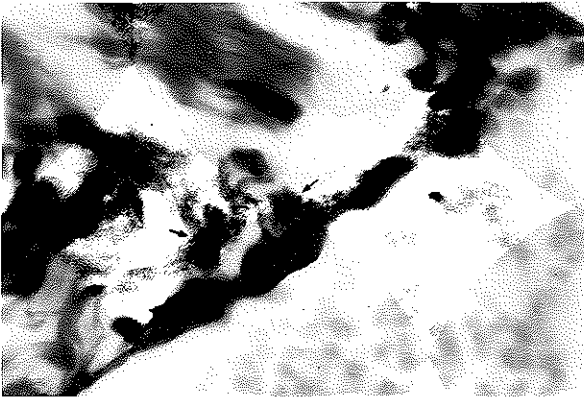
	MAST HÜCRESİ				DEGRANÜLE MAST HÜCRESİ			
	+++	++	+	Toplam	+++	++	+	Toplam
İltihapsal fibröz hiperplazi	1	3	1	5	-	2	3	5
İritasyon fibromu	3	1	1	5	-	1	3	4
Periferik fibrom	2	3	-	5	-	1	4	5
Piyojenik granülom	-	2	3	5	-	-	3	3
Hemanjiom	2	3	-	5	-	-	5	5
Periferik dev hücreli reparatif hücreli reparatif granülom	1	3	1	5	-	1	3	4
Toplam	9 (% 30)	15 (% 50)	6 (% 20)	30	- (% 0)	5 (% 19.2)	21 (% 80.4)	26

Tablo 2. Ağız içindeki çeşitli oluşumlarda mast hücrelerinin, en fazla görüldüğü alanlara göre dağılımı

	MAST HÜCRESİ				DEGRANÜLE MAST HÜCRESİ			
	Epitel altı	Bağ dokusu içi	Damar çevresi	Toplam	Epitel altı	Bağ dokusu içi	Damar çevresi	Toplam
İltihapsal fibröz hiperplazi	2	3	-	5	2	3	-	5
İritasyon fibromu	1	2	2	5	3	-	1	4
Periferik fibrom	3	2	-	5	2	3	-	5
Piyojenik granülom	1	2	2	5	1	-	2	3
Hemanjiom	2	3	-	5	3	2	-	5
Periferik dev hücreli reparatif hücreli reparatif granülom	3	2	-	5	3	1	-	4
Toplam	12 (% 40)	14 (% 46.6)	4 (% 13.3)	30	14 (% 53.9)	9 (% 34.6)	3 (% 11.5)	26

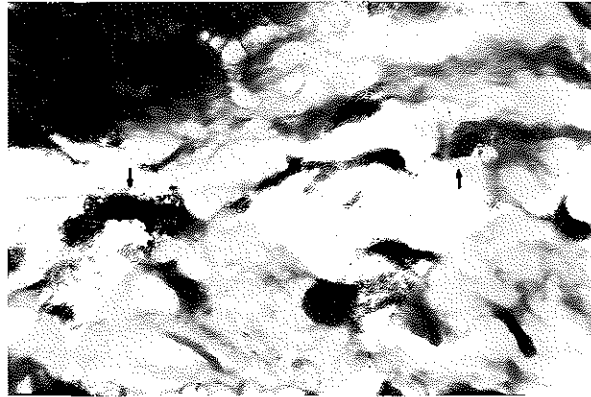
Periferik fibrom olgularından ikisinde mast hücreleri (+++) yoğunlukta idi. Bunlardan biri bağ dokusu içinde lokalize idi. Bu olguda degranüle mast hücreleri (+) yoğunlukta ve bağ dokusu içinde idi. Öteki olguda ise mast hücreleri epitel altında yer alıyordu. Bu olguda degranüle mast hücreleri (++) yoğunlukta ve epitel altında lokalize idi (Resim 2a). Bu gruptaki diğer üç olguda mast hücreleri (++) yoğunlukta idi. Bunlardan ikisinde hücreler bağ dokusu içinde idi. Bunlarda degranüle mast hücreleri (+) yoğunlukta ve bağ dokusu içindeydi. Son olguda ise hem toplam, hem de degranüle mast hücreleri epitel altında yer almaktaydı (Resim 2b). Bu olguda degranüle mast hücreleri ise (+) yoğunlukta idi.

Resim 1. İritasyon fibromu olgusunda damar çevresinde degranüle mast hücreleri, Toluidin mavisi, X1000.



Piyojenik granülom olgularından ikisi (++) yoğunlukta idi. Bunlardan birinde hücreler damar çevresinde lokalize idi. Bu olguda degranüle mast hücreleri bağ dokusu içinde yer almaktaydı ve (+) yoğunlukta idi. Öteki olguda mast hücreleri epitel altında yerleşim göstermekteydi. Bu olguda degranüle mast hücreleri de epitel altında ve (+) yoğunlukta idi. Bu gruptaki öteki üç olguda mast hücreleri yoğunluğu (+) olarak bulundu. Bunlardan ikisinde hücreler bağ dokusunda yer almaktaydı. Bu iki olguda degranüle mast hücreleri ile degranüle mast hücreleri damar çevresinde lokalize ve (+) yoğunlukta idi.

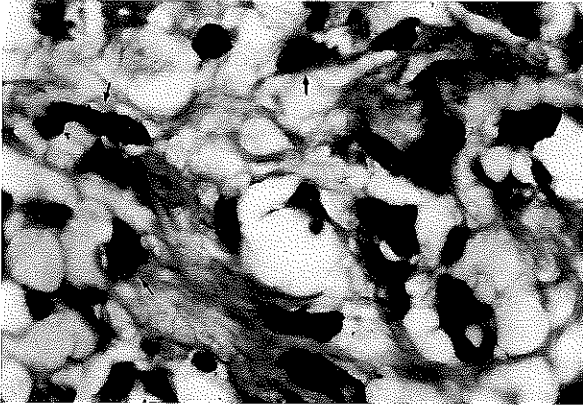
Resim 2a. Periferik fibro olgusunda epitel altında uzozal tipte mast hücreleri. Toluidin mavisi, X1000.



Resim 2b. Periferik fibrom olgusunda epitel altında mukozal tipte mast hücreleri. Toluidin mavisi, X1000.



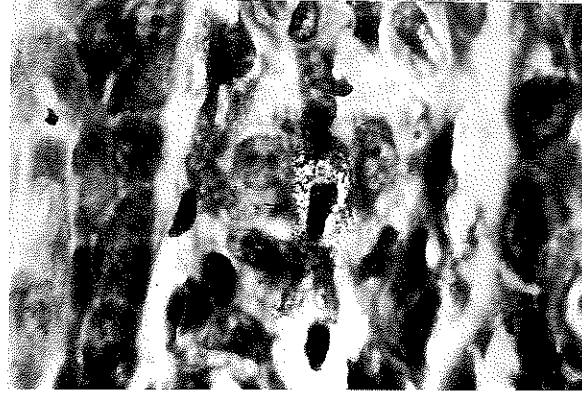
Resim 3. Hemanjiom olgusunda bağ dokusu içinde çok sayıda mast hücresi. Toluidin mavisi, X1000.



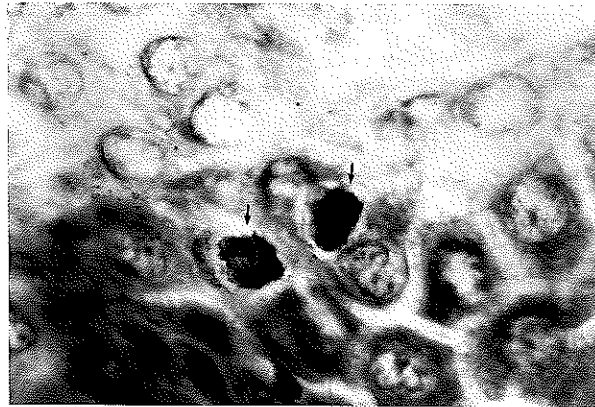
Hemanjiom grubundaki iki olguda mast hücreleri (+++) yoğunlukta idi. Bunlardan birinde hem bağ dokusu içinde hem de epitel altında çok sayıda mast hücresi izlendi. İkinci olguda hücreler çoğunlukla epitel altında lokalize idi. Bu iki olguda degranüle mast hücreleri (+) yoğunlukta ve epitel altında idi. Hemanjiom olgularından diğer üçünde mast hücreleri (++) yoğunlukta idi. Bunlardan ikisinde mast hücreleri bağ dokusu içindeydi (Resim 3). Bu iki olguda degranüle mast hücreleri (+) yoğunlukta ve yine bağ dokusu içinde bulunmaktaydı. Sonuncu olguda ise hem toplam hem de degranüle mast hücreleri epitel altında lokalize idi. Bu olguda degranüle mast hücrelerinin yoğunluğu (+) olarak bulundu.

Periferik dev hücreli reparatif granülom olgularından birinde mast hücreleri (+++) yoğunlukta ve epitel altındaydı. Bu olguda damarlar

Resim 4. Periferik dev hücreli reparatif granülom olgusunda epitel altında degranüle mast hücresi. Toluidin mavisi, X1000.



Resim 5. Periferik dev hücreli reparatif granülom olgusunda epitel tabakası içinde mast hücreleri. Toluidin mavisi, X1000.



çevresinde de çok sayıda mast hücresi vardı. Degranüle mast hücreleri ise (++) yoğunlukta ve epitel altında lokalize idi (Resim 4). Bu gruptaki iki olguda mast hücreleri (++) yoğunlukta ve epitel altında idi. Degranüle mast hücreleri ise (+) yoğunlukta ve aynı lokalizasyonda idi. Bu olgulardan birinde epitel tabakası içinde de mast hücresi izlendi. (Resim 5). Dördüncü olguda mast hücreleri (++) yoğunlukta ve bağ dokusu içinde, degranüle mast hücreleri de (+) yoğunlukta ve yine bağ dokusu içinde bulundu. Bu gruptaki beşinci olguda mast hücreleri (+) yoğunlukta ve bağ dokusu içinde idi. Bu olguda degranüle mast hücresi saptanmadı.

Lezyonların tümü birden değerlendirildiğinde olguların yaklaşık % 50'inde mast hücrelerinin (++) yoğunlukta olduğu, degranüle mast hücrelerinin ise çoğunlukla (% 80.8) (+) yoğunlukta

olduğu saptandı. Lokalizasyon açısından ele alındığında mast hücrelerinin, olguların çoğunluğunda bağ dokusu içi ve epitel altında (% 46,6 ve % 40) yer aldığı, degranüle mast hücrelerinin çoğunun ise epitel altında (% 53,9) lokalize olduğu gözlemlendi.

TARTIŞMA

Mast hücrelerinin damarlar üzerine olan etkisi eskiden beri bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda morfolojik, kimyasal ve fonksiyonel açıdan birbirlerinden farklı iki tipte mast hücresinin varlığı ortaya çıkarılmıştır. Bu hücrelerin degranülasyon mekanizmaları ve çeşidi patolojik oluşumların etyopatogenezindeki etkinlikleri halen üzerinde çalışılan bir araştırma konusudur (3,5,8,10,11,13,17).

Hemanjiomlar ile yapıdan çalışmalarda, mast hücreleri tarafından salgılanan heparinin angiogenesis olayında önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bu hücrelerin endotel proliferasyonuna direkt etkisi olmasa da proliferatif hemanjiomlarda çok sayıda görülmesi hemanjiomların oluşumunda rol oynadığını düşündürmüştür (5). Buna karşılık Dethlefsen ve ark. (3), Pasyk ve ark. (10) yaptıkları çalışmalarda involüsyona uğramakta olan hemangiomlarda mast hücrelerinin fibroblastik aktivitede rol oynadığını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmalarda mast hücreleri ile fibroblastların direkt olarak etkileşim halinde oldukları gözlenmiştir (3). Sonuç olarak mast hücrelerinin endotel proliferasyonunda etkili olmadığı, tam tersine hemanjiomlarda involüsyon ve bağ dokusu gelişmesi sürecini başlattığı saptanmıştır.

Çalışmamızda hemangiom olgularında mast hücrelerinin (++) ve (+++) yoğunlukta olmaları ve damar çevresinde hemen hemen hiç görülme-yip, genellikle bağ dokusu içi ve epitel altında lokalize olmaları Dethlefsen ve ark. (3), Pasyk ve ark. (10)'nın bulgularını desteklemektedir.

Periapikal granülomlardaki mast hücreleriyle yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (8,11,17). Perrini ve ark. (11) periapikal granülomlarda sitoplazmalarında çok sayıda granüller içeren mast hücrelerinin bulunduğunu ve bu hücrelerden bazılarının amorf madde salgıladığını bildirmişlerdir. Mast hücrelerinin degranülasyonu ve hücre yüzeyinden amorf madde salgılanmasının, bu hücrelerin periapikal granülomların etyopatogenezinde rol oynadığının morfolojik bir kanıtı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Yanagisawa (17) ise periapikal granülomların eksüdatif ve granüloamatöz iltihap içeren bölgelerinde mast hücrelerinin histamin ve serotonin salgılayarak damar permeabilitesini arttırdıklarını, fibröz bağ dokusu içeren bölgede ise bu hücrelerin hiyalüronik asit ve heparin salgılayarak ara madde oluşumunu ve kollagen lif yapımını stimüle ettiklerini ileri sürmüştür. Öner ve ark. (8)'nin çalışmaları da bu bulguları desteklemektedir.

Çalışmamızda iritasyon fibromu, iltihapsal fibröz hiperplazi, periferik fibrom gibi fibromatöz lezyonlarda olduğu gibi hemanjiom, periferik dev hücreli reparatif granülom gibi damardan zengin lezyonlarda da mast hücrelerinin bağ dokusu içinde yoğun olarak bulunması bu hücrelerin fibroblastik aktivite ile olan ilişkilerine kanıt oluşturmakta ve bu konudaki kaynak bilgilerine uyum göstermektedir. Olgularımız arasında yalnızca iki piyojenik granülom ile bol damar ve iltihapsal hücre içeren iki iritasyon fibromu olgusunda mast hücrelerinin damarların çevresinde yer aldığı gözlenmiştir. İltihapsal özellik taşıyan olgularda da mast hücrelerinin damarlar üzerindeki genişletici ve geçirgenliği arttırıcı etkisinin ön plana geçtiği düşünülmüştür.

Mast hücrelerinin malign ve benign tümörlerdeki rollerini inceleyen Lascano (7), bazal hücreli karsinomlar dışında bütün tümörlerde mast hücrelerinin miktarını normal dokudan daha düşük olarak bulmuştur.

Çalışmamızdaki olguların hemen tümü iltihap içeren ve iritasyona bağlı olarak meydana gelmiş lezyonlara ait olduğu için, bütün olgularımızda mast hücreleri çok miktarda izlenmiştir.

Kaynaklarda epitel içi ve hemen epitel altındaki bağ dokusunda görülen mukozal tipteki mast hücrelerinin fonksiyonlarına ilişkin bilgi bulunamamıştır. Çalışmamızdaki birçok olguda mast hücrelerinin, özellikle degranüle mast hücrelerinin epitel altındaki bölgede yer aldığı gözlenmiştir. Bu hücrelerin epitel bazal membranının geçirgenliği ile ilgili görevleri olabileceği düşünülmüştür. Epitel tabakasının beslenmesi bildiği gibi alttaki bağ dokusundan difüzyon yolu ile olmaktadır. Ağız içindeki travmatik iritasyonlardan etkilenen epitel tabakasının, bu travmalara karşı koyabilmek için daha çok besin ve oksijene gereksinimi olabilir. Çok miktarda mast hücresinin bu bölgede lokalize olmasının nedeni epitel bazal membranının geçirgenliğinin arttırılarak epitelin daha kolay beslenebilmesini sağlamak olabilir.

Bu konuda kesin sonuçlar elde edilebilmesi için daha ayrıntılı çalışmalar yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Chen Z, Irani AA, Bradford TR, Craig SS, Newlands G, Miller H, Huff T, Simmons WH, Schwartz LB. Localization of rat tryptase to a subset of the connective tissue type of mast cell. *J Histochem Cytochem* 1993; **41**(7): 961-9.
2. Dastych J, Costa JJ, Thompson HL, Metcalfe DD. Mast cell adhesion to fibronectin. *Immunol* 1991; **73**(4): 478-84.
3. Dethlefsen SM, Mulliken JB, Glowacki J. An ultrastructural study of mast cell interactions in hemangiomas. *Ultrastruct Pathol* 1986; **10**: 175-83.
4. Finotto S, Dolovich J, Denburg JA, Jordana M, Marshall JS. Functional heterogeneity of mast cells isolated from different microenvironments within nasal polyp tissue. *Clin Exp Immunol* 1994; **95**(2): 343-50.
5. Glowacki J, Mulliken JB. Mast cells in hemangiomas and vascular malformations. *Pediatrics* 1982; **70**(1): 48-51.
6. Hcbda PA, Collins MA, Tharp MD. Mast cell and myofibroblast in wound healing. *Dermatol Clin* 1993; **11**(4): 85-96.
7. Lascano EF. Mast cells in human tumors. *Cancer* 1958; **11**(6): 1110-1114.
8. Öner B, Öz F, Uraz SG. Periapikal granülomlarda mast hücrelerinin lokalizasyonu. *İ.Ü. Diş Hek Fak. Der* 1991; **25**(3): 131-33.
9. Özalp Dural EA. Farmakoloji İÜ. Basımevi ve Film Merkezi İstanbul, 1990: 171-72.
10. Pasyk KA, Cherry GW, Grabb WC, Sasaki GH. Quantitative evaluation of mast cells in cellularly dynamic and adynamic vascular malformations. *Plast Reconstr. Surg.* 1984; **73**(1): 69-75.
11. Perrini N, Fonzi L. Mast cells in human periapical lesions: Ultrastructural aspects and their possible pathophysiological implications. *J. Endodon* 1985; **11**(5): 197-202.
12. Pulver WH, Taubman MA, Smith DJ. Immune components in dental periapical lesions. *Arch Oral Biol* 1978; **23**: 435-43.
13. Röhlich P, Anderson P, Uvnas B. Electron microscope observations on compound 48/80-induced degranulation in rat mast cells. *J Cell Biol* 1971; **51**: 465-83.
14. Rubinchik E, Levi-Schaffer F. Mast cells and fibroblasts. Two interacting cells. *Int J Clin Lab Res* 1994; **24**(3): 139-42.
15. Sodeman WA, Sodeman TM. Sodeman's pathologic physiology, Mechanisms of disease 7th ed *Philadelphia WB Saunders Co.* 1985; 114-15, 521, 612-13.
16. Walsh LJ, Kaminer MS, Lazarus GS, Lavker RM, Murphy GF. Role of laminin in localization of human dermal mast cells. *Lab Invest* 1991; **65**(4): 433-40.
17. Yanagisawa S. Pathologic study of periapical lesions. I. Periapical granulomas: clinical, histopathologic and immunohistopathologic studies. *J Oral Pathol* 1980; **9**: 288-300.

Yazışma adresi:

Doç. Dr. Bilgin Öner

İ.Ü. Dişhek Fak.

Ağız, Diş, Çene Hast. ve

Cerrahisi ABD