

# Çeşitli Biyolojik Olaylar ve Hastalıklarda Rol Alan Gizemli Hücreler : Mast Hücreleri

Yasemin AYDIN\*<sup>o</sup>, Neşe TUNÇEL\*

## Çeşitli Biyolojik Olaylar ve Hastalıklarda Rol Alan Gizemli Hücreler : Mast Hücreleri

**Özet :** Mast hücreleri kemik iliği kökenli hücreler olup, olgunlaşmış yapıda dolaşımda bulunmamaktadırlar. Mast hücreleri dokular arasında çok yaygın bir dağılım gösterirler. Genellikle bağ dokusunda sinir, lenf ve kan damarlarına yakın olacak şekilde ve de gastrointestinal sistem, solunum sistemi mukozası ile deri altında yerleşmişlerdir. Santral sinir sisteminde de mast hücrelerine rastlanmaktadır. Farklı dokularda bulunan mast hücreleri fenotipik, histokimyasal, biyokimyasal ve fonksiyonel olarak heterojenite göstermektedir. Mast hücreleri uyarıldıkları zaman degranüle olmakta ve granüllerinden histamin, heparin, çeşitli glikozaminoglikanlar, anafleksinin yavaş etkili maddesi (SRS-A), anafleksinin eozinofil kemotaktik faktörü (ECF-A), bradikinin, prostaglandinler, lökotrienler, nitrik oksit benzeri faktör ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) gibi çeşitli kimyasal maddeler salgılanmaktadır. Aktive olmuş mast hücreleri hastalıklarda ve çeşitli biyolojik olayların düzenlenmesinde birçok role sahiptir. Ancak onların sağlık ve hastalığındaki rolleri henüz yeterince açıklığa kavuşturulamamıştır.

Bu derleme makalemizde, organizmanın önemli histamin kaynağı olan mast hücrelerinin çeşitli fizyolojik olaylar ve hastalıklardaki rollerine ışık tutan yeni çalışmaların sonuçları ve yaklaşımları aktarılmaya çalışılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Mast Hücreleri, Histamin, Estrus siklusu

Geliş : 25.7.1996

Düzeltilerek Geliş : 2.12.1996

Kabul : 13.12.1996

## Riddle Cells of Various Biologic Events and Diseases : Mast Cells

**Summary :** Granular mast cells originate from the bone marrow. Mature mast cells do not normally circulate in the blood. They are widely distributed throughout the body, adjacent to blood vessels and lymphatics, and beneath epithelial surfaces of the respiratory and gastrointestinal system and the skin. They are also localized in the central nervous system. Mast cells from different locations are shown to vary in their histochemical, ultrastructural, cytochemical, and functional properties. Stimulation of mast cells causes degranulation and release of the granular products such as histamine, heparin, or a related glycosaminoglycans, a slow reacting substance of anaphylactic, eosinophil chemotactic factor of anaphylactic, bradykinin, prostaglandins, leukotrienes, nitric oxide-like factor, and vasoactive intestinal peptide (VIP) or closely related peptide. Activated mast cells have some role in the regulation of various biological responses and diseases. However, an explanation of their specific roles in health and disease needs to be elucidated.

In this review article, we would like to give the results of recent studies related to the functional role of mast cells, major source of the body's histamine, in various physiological events and diseases.

**Key words:** Mast cells, Histamine, Estrus cycles

## GİRİŞ

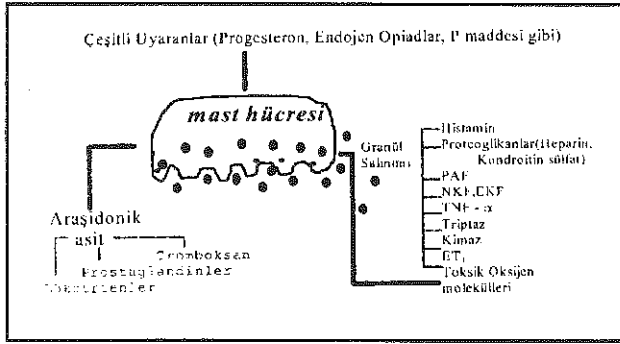
Kan dolaşımında bulunan bazofil lökositlere çok büyük özdeşlik gösteren mast hücreleri, kemik iliğinden kaynaklanarak dokular arasına yerleşen bir hücre grubudur<sup>1-4</sup>. Mast hücrelerinin öncü hücreleri kemik iliğinden kana, buradan dokulara ulaştığı zaman henüz çoğalma ve farklılaşma yeteneğini

sürdürmektedir<sup>1,3,4</sup>. Oysa ki bazofil, eozinofil, nötrofil gibi diğer kemik iliği kökenli hücreler kemik iliğinde farklılaşıp kana ulaştıkları zaman çoğalma yeteneklerini kaybederler. Mast hücreleri kemik iliği kökenli olmaları ve dokulara kan yoluyla ulaşmalarına rağmen dolaşımda bulunmayan hücrelerdir<sup>1</sup>.

\* Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı  
o Yazışma Adresi

Mast hücreleri dokular arasında çok yaygın bir dağılım gösterirler. Genellikle bağ dokusunda sinir, lenf ve kan damarlarına yakın olacak şekilde ve de gastrointestinal sistem, solunum sistemi mukozası ile deri altında yerleşmişlerdir<sup>1,4,5</sup>. Bazı türlerde, iç organların fibröz kapsüllerinde ve peritoneal sıvı gibi fizyolojik sıvılarda mast hücreleri bulunmaktadır<sup>1</sup>. Yapılan son araştırmalarda sinir dokusunda özellikle beyin ve sempatik ganglionlarda da çok sayıda mast hücresine rastlanmıştır<sup>6,7</sup>.

Mast hücreleri granüllerinde çok çeşitli kimyasal maddeler bulundurmaktadır. Bunlar genellikle iki ana sınıfta incelenmektedir; 1) Daha önce oluşturulmuş ve salgı granüllerinde depolanmış mediyatörler 2) Aktivasyon sırasında yeni üretilen mediyatörler (Şekil 1).



Şekil 1. Mast Hücreleri ve Granüler İçerikleri  
NKF : Nötrafil Kemotaktik Faktör  
EKF : Eozinofil Kemotaktik Faktör

**Üretilip-depolanan mediyatörler:** Önceden üretilmiş mast hücre kimyasallarının başında biyolojik bir amin olan histamin gelmektedir. Mast hücreleri organizmanın önemli histamin kaynağıdır. Sıçan mast hücreleri histamine ilaveten diğer bir vazoaaktif amin olan serotonin de bulundururken, insan mast hücrelerinde serotonin bulunmamaktadır<sup>2,3,8</sup>.

Mast hücrelerinde üretilip depolanan maddelerin diğer önemli bir grubu proteoglikanlardır. Proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar olarak da adlandırılmaktadır. Bu gruptaki moleküllerin başında heparin ve kondroitin sülfatlar gelmektedir. Proteoglikanlar peptid bir baş ile tekrarlayan sülfatlanmış disakkarit ünitelerden oluşmuşlardır<sup>1-4, 9</sup>. Proteoglikanlar taşıdıkları şeker grupları ve onların sülfatlanma derecelerine göre sınıflara ayrılmaktadır<sup>9</sup>. Heparin, en yüksek sülfatlanma de-

recesine sahip proteoglikandır<sup>5,9</sup>.

Aminler ve proteoglikanlara ilaveten, mast hücrelerinde kimotripsin ve tripsin benzeri aktiviteye sahip nötral proteazlar da sentezlenmektedir<sup>1-4, 8</sup>.

Mast hücrelerinin içerdiği bir diğer grup bileşik de beta-hekzoaminidaz, beta-glukuronidaz ve aril-sulfataz gibi asit hidrolazlardır. Bunların bir kısmı lizozom benzeri sekretuar granüllerde bulunurken, bazıları non-sekretuar granüllerde bulunmaktadır<sup>2,8</sup>.

**Aktivasyon sırasında üretilen mediyatörler:** Uyarılmış mast hücrelerinde araşidonik asitten biyolojik olarak aktif metabolitler üretilmektedir. Siklooksijenaz yoluyla ile prostaglandin D<sub>2</sub> üretilirken, lipooksijenaz yoluyla ile lökotrienler sentezlenmektedir<sup>1-3, 9</sup>. İmmünolojik olarak uyarılmış mast hücreleri vazoaaktif ve spazmojenik bir ajan olan eskiden SRS-A adı verilen sülfidopeptid lökotrienleri sentezlemektedirler<sup>2,8</sup>. Uyarılmış mast hücreleri PAF (Platelet Aktive edici Faktör) sentezleyerek trombositlerden serotonin serbestleşmesine ve trombosit agregasyonuna neden olabilmektedir<sup>2</sup>.

Son yıllarda yapılan çalışmalar günümüzde üzerinde çok çalışılan üç kimyasal maddenin mast hücrelerinde varlığını ortaya koymaktadır. Bunlardan birisi nitrik oksit (NO), diğerleri ise endotelin-1 (ET-1) ve TNF- $\alpha$  dir<sup>10,11</sup>. Mast hücrelerinin makrofajlara benzer sitotoksik aktivitesinin bir kısmının TNF- $\alpha$  ya bağlı olduğu bir kısmının da NO-benzeri maddelerden kaynaklandığı, NO'nun TNF- $\alpha$  nun aracılık ettiği sitotoksiteyi artırdığı bildirilmektedir<sup>10</sup>.

Mast hücrelerini hemotoksilen-eosin boyama ile hazırlanmış histolojik preparatlarda görüntülemek olası değildir. Bu hücre grubunun histolojik preparatlarda görüntülenebilmesi için özel tespitte ve boyamaya gereksinim vardır. Mast hücreleri için sıklıkla kullanılan boyalar toluidin blue, alcian blue-safranindir. Bu boyalar mast hücrelerinin granüllerinde bulunan negatif yüklü proteoglikanlar, pozitif yüklü nötral proteazlar ve histamin tarafından tutulmaktadır. Proteoglikan moleküllerinin yüklerindeki değişiklikler ve sülfatlanma dereceleri mast hücrelerinin alcian blue-safranin ile boyanma derecelerini değiştirmektedir<sup>2,4</sup>.

### Mast hücrelerinde heterojenite:

Farklı türlerde ve aynı türdeki farklı dokularda bulunan mast hücreleri fenotipik, histokimyasal, biyokimyasal ve fonksiyonel olarak heterojenite göstermektedirler. Bu heterojeniteye bağlı olarak rodent mast hücreleri mukozal ve bağ dokusu mast hücreleri veya sırasıyla, atipik, tipik mast hücreleri olmak üzere iki alt sınıfta incelenmektedirler<sup>3-5, 9,12,13</sup>. Mukozal mast hücrelerinin olgunlaşması, T lenfositlere bağımlı iken bağ dokusu mast hücrelerinin olgunlaşması için böyle bir bağımlılık yoktur<sup>1</sup>. İnsan mast hücrelerinde de rodent mast hücrelerinde olduğu gibi morfolojik ve fonksiyonel heterojenite söz konusudur. İnsan mast hücreleri daha çok buldukları dokuya göre, örneğin akciğer, deri, gastrointestinal mukoza mast hücreleri şeklinde sınıflandırıldıkları gibi, nötral proteaz içeriklerine göre de iki alt sınıfa ayrılabilir<sup>1,4,9</sup>. İnsan mast hücre tipindeki fonksiyonel ve biyokimyasal farklılıklar sıçan mast hücrelerindeki farklılıklara benzerlik göstermektedir. Rodent ve insan mast hücreleri için yapılan bu sınıflamalar, aslında mast hücrelerini gruplandırmada yetersiz kalmaktadır. Araştırmacılar, yaptıkları çalışmalarla daha iyi bir sınıflamanın arayışı içindedirler.

Mukozal ve bağ dokusu mast hücreleri şeklinde sınıflandırılan mast hücrelerinin; tespit edilme ve boyanma özellikleri, granüllerinde içerdikleri kimyasallar, bazı sekreteruar ajanlara ve ilaçlara karşı oluşturdukları cevaplar farklılıklar göstermektedir. Sıçan mukozal mast hücreleri, bağ dokusu mast hücrelerine kıyasla daha küçüktür, şekilleri çeşitlilik gösterir ve granülleri az sayıdadır<sup>3</sup>. Bağ dokusu ve mukozal mast hücreleri farklı proteoglikan yapıları sahiptirler. Bağ dokusu mast hücreleri daha çok heparin-proteoglikanları içerirken, mukozal mast hücreleri kondroitin sülfat proteoglikanları içermektedir<sup>1-5, 9</sup>. Bu farklı proteoglikan içerikleri iki tip mast hücrelerinin alcian blue-safranin ile farklı boyanmasına yol açmaktadır. Toluidin blue ve alcian blue ile her iki tip mast hücreleri mavi boyanırken, heparin içeriği yüksek bağ dokusu mast hücreleri safranin ile kırmızı boyanmaktadır. İki tip mast hücrelerinin nötral formalin ile tespit edilmelerinde de farklılıklar vardır<sup>1,3,4,9</sup>.

Mast hücre popülasyonları içerdikleri proteazlar açı-

sından da farklılık göstermektedir. Sıçan bağ dokusu mast hücreleri baskın olarak kimotripsin benzeri aktiviteye sahip RMCP-I enzimini bulundururken, mukozal mast hücreleri diğer bir kimotriptik nötral proteaz olan RMCP-II enzimini bulundurlar<sup>1-4,9</sup>. Karboksipeptidaz A enzimi her iki tip mast hücrelerinde bulunmakla birlikte, bağ dokusu mast hücrelerindeki konsantrasyonu mukozal mast hücrelerinden 100 kez fazladır<sup>3</sup>. İnsan mast hücreleri de proteaz içeriklerine göre iki sınıfta incelenmektedir. Granüllerinde sadece triptaz enzimi bulunduranlar T mast hücreleri, granüllerinde hem triptaz hem kimaz bulunduranlar TC mast hücreleri olarak adlandırılırlar<sup>1-4, 9, 12</sup>. T mast hücreleri, akciğer ve ince barsak mukozasında daha baskın olarak bulunmakta ve sıçan mukozal mast hücrelerine yakınlık göstermekte iken TC mast hücreleri deri ve intestinal submukozada daha çok bulunarak sıçan bağ dokusu mast hücre analogu olarak kabul edilmektedir<sup>1,4,9,12</sup>.

Mast hücreleri proteoglikanlar ve proteazlar açısından gösterdikleri farklılıkları diğer bazı kimyasallar açısından da gösterirler. Histamin bağ dokusu mast hücrelerinde, mukozal mast hücrelerine kıyasla çok daha yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır<sup>2,9</sup>. İmmunolojik olarak aktive edilmiş sıçan bağ dokusu mast hücrelerinde, araşidonik asitten büyük miktarlarda prostaglandin D<sub>2</sub> üretilirken, mukozal mast hücreleri büyük miktarlarda lökotrienleri, az miktarda PGD<sub>2</sub> üretmektedir<sup>2,3,9</sup>. İnsan akciğerinde büyük oranda bulunan T mast hücreleri hem prostaglandin D<sub>2</sub> hem de lökotrienleri üretirken deride bulunan mast hücrelerinin %99'unu oluşturan TC mast hücreleri büyük miktarda PGD<sub>2</sub> üretmekte, çok az veya hiç lökotrien sentezlememektedir<sup>4,9</sup>.

Mast hücre tipleri arasındaki fonksiyonel farklılaşma, onların çeşitli sekreteruar bileşiklere ve farmakolojik ajanlara verdikleri cevaplarda da açıkça görülmektedir. Bütün mast hücre popülasyonları IgE'nin aracılık ettiği mekanizmalarla aktive olmaktadır. Ancak oldukça yaygın bir şekilde mast hücre aktivatörü olarak kullanılan sentetik poliamin bileşiği 48/80, sıçan bağ dokusu mast hücreleri için potent bir aktivatör iken mukozal mast hücrelerinde benzer etkiye sahip değildir<sup>1,2,4,9</sup>.

Benzer şekilde insanda, deride bulunan TC mast hü-

releri 48/80 bileşiği ile aktive olup histamin boşaltırken, akciğer ve intestinal mukozadaki T mast hücreleri 48/80 bileşiğine cevap vermemektedir<sup>3,9</sup>.

Mast hücre mediyatörlerinin serbestleşmesini inhibe eden ve pratikte antialerjik ilaç olarak öneme sahip disodyum kromoglikat ve teofilin sıçan bağ dokusu mast hücrelerinde IgE'nin aracılık ettiği mast hücre aktivasyonunu inhibe ederken, mukozal mast hücrelerinde aynı inhibisyonu gösterememektedir.

Disodyum kromoglikat insanlarda, sıçanlardakine zıt olacak şekilde T mast hücreleri üzerine zayıf bir inhibitör etkiye sahip iken TC mast hücrelerinde inhibitör etkiye sahip değildir<sup>1,4,9</sup>.

#### Mast hücrelerinin fonksiyonları:

Mast hücreleri çeşitli uyanlarla uyarıldıkları zaman granül içeriklerini değiştirebilmekte ve/veya degranüle olarak, granüllerinde sentezledikleri maddeleri dokular arasına serbestleştirmektedir<sup>1</sup>. Aktive olmuş mast hücrelerinin, boşalttıkları kimyasallar aracılığı ile çeşitli biyolojik olayların düzenlenmesinde rolleri olabileceği gibi birçok fizyopatolojik olaya da neden olabilecekleri düşünülmektedir. Bu nedenle önceleri yalnızca allerjik reaksiyonların sorumlusu olarak ele alınan mast hücrelerinin çok çeşitli fizyolojik işlevlerde ve hastalılardaki rollerini açıklamak için yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmaların bazıları santral sinir sisteminde ve sempatik ganglionlarda önemli miktarda mast hücrelerinin varlığını bildirmektedir<sup>6,7,14</sup>. Bu çalışmalar ile beyindeki mast hücrelerinin baskın olarak talamusta yerleşim gösterdiği, talamus mast hücre sayısı ile talamus ve bütün beyin histamin konsantrasyonları arasında önemli korelasyon olduğu ortaya konulmuştur<sup>6</sup>. Talamustaki mast hücreleri, talamik histaminin %90'ını oluştururken, bütün beyin histamin düzeylerinin %50'sine katkıda bulunmaktadır<sup>6,15,16</sup>. Sempatik ganglionlardaki mast hücrelerinin varlığının ortaya konulması sonucu, sinir hücrelerine komşu mast hücrelerinin fonksiyonları üzerine daha fazla çalışmalar yapılmaktadır. Bir grup araştırmacı histaminin sinaptik iletimde fasilitatör ve inhibitör etkisinden yola çıkarak, mast hücre kaynaklı

histaminin nöronal iletimde modülatör rolü olabileceğini ileri sürmektedir<sup>7</sup>.

Mast hücrelerinin her türlü stres koşulunda aktive olarak, degranülasyon gösterdikleri çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuştur. Kendi laboratuvarlarımızda yapılan bir çalışmada, strese maruz bırakılmış kobayların trakea preparatlarında mast hücresi sayısının ve degranülasyonun arttığı histokimyasal çalışmalarla saptanmıştır<sup>17</sup>. Bir başka çalışmada, vücut için ciddi bir stres durumu olan hemorajide özellikle hipotalamus (n.arquatus) ve deri altında yerleşmiş mast hücrelerinin kaybedilen kan miktarı ile doğru orantılı olarak gittikçe artan şiddette degranülasyon gösterdiği saptanmıştır<sup>18</sup>. Bu bulguları destekleyen diğer bir çalışmada ise anestezi altındaki köpeklerde hemorajik şok sırasında plazma ve doku histamin düzeylerinin artış gösterdiği bildirilmiştir<sup>19</sup>. Mast hücre kaynaklı histaminin stres sırasında vücut savunmasında rol alan önemli bir mediyatör olduğu kabul edilmektedir<sup>20,21</sup>. Yapılan çeşitli çalışmalarla stres sırasında beyin histamin düzeyinin arttığı saptanmıştır<sup>1,21</sup>. Stres koşullarında artış gösteren ACTH salınımının da histamin tarafından uyarıldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir<sup>16,21,22</sup>. Çalışmalar gerek histaminin intraserebrovasküler uygulanması gerekse beyin mast hücrelerinde 48/80 bileşiği ile degranülasyon oluşturulması sonucunda pitüiter-adrenokortikal aktivitenin arttığını ve serum kortikosteroid düzeylerinin yükseldiğini bildirmiştir<sup>15</sup>. Histamin ACTH salınımına ilaveten ADH salınımını da uyarmaktadır<sup>16,23</sup>. Bütün bunlara ilaveten histaminin anestezi edilmiş sıçanlarda lateral ventriküle veya medial preoptik alana enjekte edilmesinin hipertermiye yol açtığı da bildirilmektedir<sup>16</sup>.

Gerek ACTH ve ADH salgılanmasına uyarıcı etkisi gerekse termoregülasyondaki rolü, mast hücre kaynaklı histaminin hipotalamusun çeşitli fonksiyonları üzerine modülatör olabileceğini kuvvetlendirmektedir.

Mast hücrelerinin bir diğer fonksiyonu, yara iyileşmesinde görülmektedir. Yara iyileşmesinin birinci basamağı olan inflamatuvar reaksiyonda histamin ve araşidonik asit metabolitlerinin damar geçirgenliğini arttırdığı ve bilinen inflamatuvar reaksiyonları başlattığı bildirilmektedir<sup>24</sup>. Yapılan ışık

ve elektron mikroskopik incelemelerde yara bölgesine normalde deride bulunmayan tipteki mukozal mast hücrelerinin göç ettiği ve deride normalde bulunan bağ dokusu mast hücreleri ile birlikte doku tamirinde önemli rol oynadıkları ileri sürülmektedir<sup>24</sup>. Yara iyileşmesinin ikinci fazı olan angiogenezisde ise mast hücresi kaynaklı heparin önemli rol oynamaktadır. Heparinin in vitro koşullarda endotel hücresi göçünü uyardığı, büyüme faktörlerine bağlanarak endotel hücrelerinin gelişmelerini artırdığı gösterilmiştir<sup>24-27</sup>. Yara iyileşmesinin son dönemi olan matriks oluşumunda da mast hücrelerinden kaynaklanan histamin ve proteoglikanlar önemli role sahiptir<sup>24</sup>.

Son yıllarda pek çok çalışma mast hücrelerinin angiogenezisdeki öneminden söz etmektedir<sup>25, 27-31</sup>. Mast hücrelerinin angiogenetik etkisini göstermek için yapılan bir çalışmada mast hücre degranülasyonuna yol açan 48/80 bileşiğinin, sıçanlara intraperitoneal enjeksiyonu sonunda, avasküler mezenterde kontrollere kıyasla belirgin bir damarlanma gözlenmiştir<sup>27</sup>. Sıçanlar üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise kornea yaralanmalarında mast hücrelerinin yaralı bölgeye göç ettiği, vaskularizasyonu başlatarak iyileşmeye yol açtığı bildirilmiştir<sup>32</sup>. Bu çalışmalarda damar oluşumu hızlanmasından mast hücrelerinin önemli iki bileşiği olan histamin ve heparin özellikle sorumlu tutulmaktadır. Histaminin mitojenik bir etki göstererek endotel hücresi çoğalmasını ve büyümesini artırdığı ileri sürülmüştür<sup>26,30</sup>. Heparinin ise; endotel hücresi göçünü hızlandırdığı, endotelial hücre büyüme faktörüne (ECGF) bağlanarak bu büyüme faktörünün endotelial hücrelerdeki reseptörlere bağlanmasını kolaylaştırdığı, endotelial hücre büyümesine etkili bazik ve asidik fibroblast büyüme faktörünü (FGF) inaktivasyondan koruduğu, asidik FGF'nün endotelial hücreler üzerine olan proliferatif etkisini artırdığı bildirilmiştir<sup>25,28,29</sup>.

Mast hücrelerinin yara iyileşmesindeki ve angiogenezisteki rollerinin açıklığa kavuşturulması yönündeki çalışmalara ilaveten hücre çoğalmasına olan etkileri de araştırılmaktadır. Hatanaka ve ark. fare mezenteri ile yaptıkları çalışmada mast hücre degranülasyonunun mezenşimal hücre çoğalmasında artışa neden olduğunu göstermişlerdir<sup>26</sup>. Bir başka araştırmacı grubu da insan

endotelial hücre kültürleri ile yaptıkları çalışmada kültür ortamlarında mast hücresi ilavesinin hücre çoğalmasını uyardığı ve çoğalmanın özellikle histaminin mitotik etkisine bağlı olduğunu bildirmektedir<sup>30</sup>. İn vitro koşullarda kobay mezenterinde ve sıçan jejunum epitelial hücrelerinde yapılan çalışmalar sonucunda da histaminin mitotik aktiviteyi başlattığı ve hızlandırdığı görülmüştür<sup>26,33</sup>. Bu çalışmaların ışığında mast hücresi kaynaklı histaminin mitojenik etkiye sahip olduğu görüşü desteklenmiştir.

Mast hücrelerinin açıklığa kavuşmuş, en iyi bilinen fonksiyonları allerjik reaksiyonlardaki rolleridir. Mast hücreleri yüzeylerinde bulundukları IgE reseptörleri aracılığı ile antijenler tarafından uyarılarak degranüle olurlar<sup>9</sup>. Bunun sonucunda histamin ve arazişik asit metabolitleri gibi hipersensitivite reaksiyonlarına yol açan çeşitli bileşikler ortama vererek bilinen anaflaktik reaksiyonları başlatmaktadır<sup>9,34,35</sup>.

Mast hücrelerinin immün cevaplardaki rollerinin hipersensitivite reaksiyonları ile sınırlı olmadığı düşünülmektedir. Mast hücrelerinin yüzeylerinde, antijen taşıyıcı hücrelerin yüzeylerinde bulunan MHC sınıf II antijenlerinin varlığının saptanması, mast hücrelerinin antijen taşıyıcı hücre olarak da fonksiyon görebileceğini düşündürmektedir<sup>34</sup>. Ayrıca mast hücrelerinin paraziter hastalıklara karşı savunmada önemli rolleri olduğunu gösteren çalışmalar vardır<sup>9,12,13</sup>.

Mast hücreleri hakkında buraya kadar verilen bilgiler ışığında, bu hücre grubunun aktive olarak diğer bir deyişle degranülasyon sonucu çok çeşitli savunma mekanizmalarına katıldıkları düşünülmektedir. Ancak bu hücrelerin aşırı aktivasyonlarının daha sonra bazı patolojik olaylara neden olabileceği de gözlenmektedir. Buna en iyi örnek gastrik ülser gelişmesindeki rolleridir<sup>14,33</sup>. Deneysel olarak oluşturulmuş anaflaktik ülser modellerinde gastrik ülser gelişmesinde mast hücrelerinin aktivasyonunun direkt sorumlu olduğu gösterilmiştir<sup>33</sup>.

Mast hücrelerinin, tamamen fizyolojik bir olay olan estrus siklusundaki davranış değişikliği de son yıllarda bir çok araştırmacının ilgisini çekmektedir<sup>36-39</sup>. Sıçan, hamster gibi deney hayvanları üzerinde yapılan bazı çalışmalarda ovaryumda bulunan mast

hücrelerinin siklusun fazlarına bağlı olarak sayılarında ve degranülasyonlarında değişiklikler olduğu bildirilmektedir<sup>36,37,39</sup>. Bir diğer grup araştırmacı ise, dışarıdan verilen LH ile mast hücresi arasındaki ilişkiyi ve ovulasyon fazında mast hücresi kaynaklı histaminin rolünü açıklamaya yönelik çalışmalar yapmışlardır<sup>38,40</sup>. Bu araştırmacılar LH infüzyonu sonucu hamsterde süperovulasyonun (birden fazla ovülasyon) meydana geldiğini, ovaryum kan akımının arttığını ve hafif bir histamin boşalımının olduğunu, sıçanlarda ise LH uygulaması sonucunda ovaryum medullasındaki mast hücre sayısının ve degranülasyonunun arttığını bildirmektedir. Araştırmacılar sıçan ve hamster ovaryumunda bulunan mast hücrelerinin bağ dokusu mast hücre grubunda olduğunu bildirmişlerdir.

Bu konuda bizim yaptığımız bir çalışmada ise sıçan uterus, ovaryum ve beyin dokusundaki (hipotalamus ve thalamus) mast hücrelerinin estrus siklusuna bağlı olarak sayılarını, degranülasyon karakteristiklerini en önemlisi kimyasal içeriklerini değiştirdiği gösterilmiştir. Mast hücrelerinin kimyasal içerik değişiklikleri histokimyasal olarak saptanmıştır. Ayrıca HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yöntemi ile dokularda yapılan histamin tayini sonucunda mast hücrelerinin estrus siklusunun çeşitli fazlarında dokuların histamin düzeylerini etkilediği saptanmıştır. Ovaryum ve uterus mast hücreleri granüllerinde histamin sentezi en yüksek proestrus ve metestrus fazında, en düşük estrus fazında orta düzeyde ise diestrus fazında bulunmuştur. Proestrus fazı hariç beyindeki mast hücrelerine paralellik göstermiştir. Histokimyasal sonuçlara bağlı olarak estrus fazında mast hücrelerinin heparin içeriğini artırdığı gözlenmiştir. Beyin, ovaryum ve uterus mast hücrelerinin estrus siklusuna fazlarında kimyasal içeriklerini değiştirmeleri, ovum gelişimi, ovulasyon, embrio implantasyonu, endometrium damarlanması, gonadotropik hormon salınımı gibi çok çeşitli fizyolojik olayda rol olabileceğini düşündürmektedir<sup>41</sup>.

Buldukları mikro çevreye göre değişik şekillerde farklılaşabilen ve olgun halde iken çoğalma yeteneğine sahip olan bu ilginç hücrelerin çeşitli fizyolojik ve patolojik olaydaki rollerini açıklayabilmek için pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen daha birçok yeni çalışmaya gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Galli, S.J., New insights into "The riddle of the mast cells: Microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity *Lab. Invest.*, 62,5-33, 1990.
2. Katz, H.R., Stevens, R.L., Austen, K.F., Heterogeneity of mammalian mast cells differentiated in vivo and in vitro, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 76,250-259, 1985.
3. Kitamura, Y., Heterogeneity of mast cells and phenotypic change between subpopulations, *Ann. Rev. Immunol.*, 7,59-76, 1989.
4. Pearce, F.L., On the heterogeneity of mast cells, *Pharmacology*, 32,61-71, 1986.
5. Gilead, L., Livni, N., Eliakim, R., Ligumsky, M., Fich, A., Okon, E., Rachmilewitz, D., Razin, E., Human gastric mucosal mast cells are chondroitin sulphate E-containing mast cells, *Immunology*, 62,23-28, 1987.
6. Goldschmidt, R.C., Hough L.B., Glick, S.D., Rat brain mast cells: contribution to brain histamine levels, *J. Neurochem.*, 44,1943-1947, 1985.
7. Vilena, F., Montoya, G.A., Roa, J., Jofre, A., Goset, C., Mast cells and synaptic transmission in sympathetic ganglia, *Cell. Mol. Biol.*, 3,253-259, 1986.
8. Lewis, R.A., Austen, K.F., Mediation of local homeostasis and inflammation by leukotrienes and other mast cell-depleted compounds, *Nature*, 293,103-108, 1981.
9. Irani, A.M.A., Schwartz, L.B., Mast cell heterogeneity, *Clin. Exp. Allergy*, 1,143-155, 1989.
10. Bissonnette, E.Y., Hogaboam, C.M., Wallace, J.L., Befus, A.D., Potentiation of tumor necrosis factor-alpha mediated cytotoxicity of mast cells by their production of nitric oxide. *J. Immunol.*, 147,3060-3065, 1991.
11. Ehrenreich, H., Burd, P.R., Rottem, M., Hultner, L., Hylton, J.B., Garfield, M., Coligan, J.E., Metcalfe, D., Fauci, A.S., Endothelins belong to the assortment of mast cell-derived and mast cell-bound cytokines, *New Biol.*, 4,147-156, 1992.
12. Pearce, F.L., Befus, A.D., Gaudie, J., Bienenstock, J.: Mucosal mast cells. II. Effects of anti-allergic compounds on histamine secretion by isolated intestinal mast cells, *J. Immunol.*, 128,2481-2486, 1982.
13. Shanahan, F., Denburg, J.A., Fox, J., Bienenstock, J., Befus, D., Mast cell heterogeneity: Effects of neuroenteric peptides on histamine release, *J. Immunol.*, 135,1331-1337, 1985.
14. Ray, A., Puri, S., Chakravarty, A.K., Sen, P., Central histaminergic involvement during stress in rats, *Ind. J. Exp. Biol.*, 30,724-728, 1992.
15. Gadek-Michalska, A., Chlap, Z., Turon, M., Bugajski, J., Fogel, W.A., The intracerebroventricularly administered mast cells degranulator compound 48/80 increases the pituitary-adrenocortical activity

- in rats, *Agents Actions*, 32,203-208, 1991.
16. Hough, L.B., Cellular localization and possible functions for brain histamine: recent progress, *Progr.Neurobiol.*, 30,469-505, 1988.
  17. Tunçel, N., Cingi, M.İ., Uzuner, K., Gürer, F., Fidan, M., The effect of denuded epithelium on responsiveness of stress-induced guinea-pig isolated trachea to VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) and salbutamol, *Turk. J. Resc. Med. Sci.*, 9,71-76, 1991.
  18. Tunçel, N., Mast cells, vasoactive intestinal peptide (VIP), and the hemorrhagic shock: a possible relationship?, *Biomedical Rev.*, 2,37-46, 1993.
  19. Nagy, S., Nagy, A., Adamicza, A., Szabo, I., Tarnoky, K., Traub, A., Histamine level changes in the plasma and tissues in hemorrhagic shock, *Circ. Shock.*, 18,227-239, 1986.
  20. Arrigo-Reina, R., Spadaro, C., Evidence of correlations between mast-cell histamine and beta-endorphin (ir) from nil-pituitary in the homeostasis, *Pharmacol.Res.Commun.*, 19,793-801, 1987.
  21. Knigge, U., Matzen S., Warberg, J, Histamine as a neuroendocrine regulator of the stress-induced release of peripheral catecholamines, *Endocrinol.*, 12,1430-1434, 1990.
  22. Amir, S., Naloxone improves, and morphine exacerbates, experimental shock induced by release of endogenous histamine by compound 48/80, *Brain Res.*, 297,187-190, 1984.
  23. Hoffman, W.E., Schmid, P.G., Cardiovascular and antidiuretic effects of central histamine, *Life Sci.*, 22,1709-1714, 1978.
  24. Trabucchi, E., Radaelli, E., Marazzi, M., Foschi, D., Misazzi, M., Veronesi, A.M., Montorsi, W., The role of mast cells in wound healing, *Int.J.Tiss.Reac.*, 10, 367-372, 1988.
  25. Folkman, J., Klagsbrun, M., Angiogenic factors, *Science*, 235,442-447, 1987.
  26. Hatanaka, K., Imakita, M., Go, S. and Yamamoto, A., Effects of mast cells on proliferation of mesenchymal cells in the mesentery of mice, *Cell Tissue Res.*, 246, 53-56, 1986.
  27. Norby, K., Jakobsson, A., Sörbo, J., Mast-cell-mediated angiogenesis: a novel experimental model using the rat mesentery. *Virchows. Arch (Cell.Pathol.)*, 52,195-206, 1986.
  28. Chiarugi, V., Ruggiero, M., Porciatti, F., Vannucchi, S., Ziche, M. Cooperation of heparin with other angiogenetic effectors, *Int. J. Tiss. React.*, 8,129-133, 1986.
  29. Folkman, J., Weisz, P.B., Joullie, M.M., Li, W.W., Ewing, W.R.: Control of angiogenesis with synthetic heparin substitutes, *Science*, 243,1490-1493, 1989.
  30. Marks, R.M., Roche, W.R., Czerniecki, M., Penny, R., Nelson, D.S., Mast cell granules cause proliferation of human microvascular endothelial cells, *Lab. Invest.*, 55,289-294, 1986.
  31. Tharp, M.D., The interaction between mast cells and endothelial cells, *J. Invest. Dermatol.*, 9,107S-112S, 1989.
  32. Smith, R.S., The development of mast cells in the vascularized cornea, *Arch.Ophthalmol.*, 6,383-390, 1961.
  33. Andre, F., Gillon, J., Andre, C., Fournier, S, Role of mast cell mediators in pathogenesis of anapylactic gastric ulcer, *Digestion*, 28,108-113, 1983.
  34. Banovac, K., Neylan, D., Leone, J., Ghandur-Mnaymneh, L., Rabinovitch, A., Are the mast cells antigen-presenting cells? *Immunol. Invest.*, 18,901-906, 1989.
  35. Ganong, W.F.: Review of Medical Physiology, 17th Ed., Appleton and Lange, California, 1993.
  36. Jones, R.E., Duvall, D., Guilette, L.J., Rat ovarian mast cells: distribution and cyclic changes, *Anat. Rec.*, 197, 489-493, 1980.
  37. Krishna, A., Beesley, K., Terranova, P.F., Histamine, mast cells and ovarian function, *J. Endocrinol.*, 120,363-371, 1989.
  38. Krishna, A., Terranova, P.F., Matteri, R.L., Papkoff, H., Histamine and increased ovarian blood flow mediate LH-induced superovulation in the cyclic hamster, *J.Reprod.Fert.*, 76, 23-29, 1986.
  39. Krishna, A., Terranova, P.F., Compartmentalized mast cell degranulations in the ovarium hilum, fat pad, bursa and blood vessel regions of the cyclic hamster: relationships to ovarian histamine and blood flow, *Acta Anat.*, 141, 18-25, 1991.
  40. Jones, R.E., Duvall, D., Guilette, L.J., Lopez, K.H, Number and state of rat ovarian mast cells after exogenous administration of luteinizing hormone, *Comp. Biochem. Physiol.*, 108A, 555-559, 1994.
  41. Aydın, Y., Estrus siklusu ve mast hücreleri: Olası fizyolojik rolleri, ovaryum, uterus ve beyin dokusu histamin düzeylerine katkıları, Doktora Tezi, Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 1995.