

Mast Hücrelerinin Cerrahi Hastalıklar ve Cerrahi Tümörlerdeki Yeni Tanımlanan Rollerini

Newly Defined Roles of Mast Cells in Surgical Diseases and Surgical Tumors: Review

Dr. A. Yasemin GÖKSU EROL,^a
Dr. Öner ÖZDEMİR^b

^aHistoloji ve Embriyoloji AD,
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Afyonkarahisar

^bÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 30.08.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 04.05.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. A. Yasemin GÖKSU EROL
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD,
Afyonkarahisar,
TÜRKİYE/TURKEY
yasemin.goksu@gmail.com

ÖZET Mast hücreleri (MH'ler) çok fonksiyonlu hücrelerdir. Günümüzde, allerji-anaflaksiddeki rollerine ek olarak, MH'lerin bakteriyel enfeksiyonlar, adaptif-doğal immunité reaksiyonları, anjiyogenez, doku tamiri, homeostaz, cerrahi sonrası adezyon oluşumu, yara iyileşmesi ve enflamasyon süreçleri gibi birçok farklı fizyolojik ve patolojik olayda rol oynadığı bilinmektedir. MH'ler, aynı zamanda çeşitli cerrahi hastalıkların (inflamatuvar bağırsak hastalıkları, postoperatif ileus, irritabl bağırsak sendromu, hemoroid vs.) patogenezinde ve birçok cerrahi kanser türünde önemli bir role sahiptir. MH stabilizasyonunun sağlanmasının postoperatif ileusu kısaltmada yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği, MH'lerin İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS)'de, viseral hipersensitivite ve ağrı algılanmasında önemli bir rol oynadığı ve MH fonksiyonlarının inhibisyonunun İBS semptomlarını düzeltebileceği, MH için öne sürülen fikirlerden sadece birkaçıdır. Diğer taraftan, MH'nin yeni tür kanser tedavilerinde ümit vadeden bir hücre olduğu düşünülmektedir. Birçok veri, MH'nin muhtemelen ortamdaki şartlara göre tümör inhibe edici ya da geliştirici olabileceğini göstermektedir. Biz insan MH'sinin insan myeloid lösemi ve lenfoma tümör hücrelerine karşı sitotoksitesini gösteren in vitro çalışmamıza ve endometrial karsinomada MH ile anjiyogenez arasında herhangi bir ilişki saptamadığımız klinik çalışmalarımıza dayanarak, MH'nin tümör ile ilişkisinde olumlu yönde rol oynadığı ve tümör büyümesine değil de, gerilemesine yol açtığını vurgulamaktayız. Bu yazımızda, MH'nin cerrahi hastalıklarda ve sık görülen bazı cerrahiye ilgilendiren tümörlerde son yıllarda tanımlanmakta olan önemli rollerini tartışacağız.

Anahtar Kelimeler: Mast hücreleri; cerrahi; inflamatuvar bağırsak hastalıkları; tümörler

ABSTRACT Mast cells (MCs) are multifunctional cells. At present, MCs are known to play roles in many different physiologic and pathologic events such as bacterial infections, adaptive-innate immunity reactions, angiogenesis, tissue repair, hemostasis, postoperative adhesion formation, wound healing and inflammation processes, in addition to their roles in allergy-anaphylaxis. MCs also have important roles in pathogenesis of various surgical diseases (inflammatory bowel diseases, postoperative ileus, irritable bowel syndrome, hemorrhoid etc.) and many surgical cancer types. The opinion that providing MC stabilization could be a novel therapeutic approach for shortening postoperative ileus and that MC may have a role in visceral hypersensitivity and pain perception in Irritable Bowel Syndrome are only a few of the opinions suggested for MC. On the other hand, it is suggested that MC is a promising cell in novel cancer therapies. Data indicate that MCs may act as tumor inhibitors or promoters, probably depending on the environmental factors. We emphasize that MC plays a positive role in its relationship with tumor and it leads to tumor regression, rather than tumor growth, based on our in vitro study indicating its cytotoxicity against tumor cells in human myeloid leukemia and lymphoma, and our clinical study in which we did not detect any correlation between MC and angiogenesis in endometrial carcinoma. In this paper, we will discuss the important roles of MC that have been described in recent years in surgical diseases and in some surgical tumors.

Key Words: Mast cells; surgery; inflammatory bowel diseases; neoplasms

doi:10.5336/medsci.2010-20601

Copyright © 2011 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(4):969-75

Mast hücresi (MH), ilk kez 1878'de Ehrlich tarafından şişman hücre anlamında 'mastzellen' olarak tanımlanmıştır.^{1,2} İnsanlarda, serin proteaz içeriklerine göre MH'ler, MHT (triptaz içerip kimaz içermeyen) ve MHTC (hem triptaz hem kimaz içeren) olmak üzere iki büyük gruba ayrılırlar. 1990'lara kadar MH'ler öncelikli olarak allerjik reaksiyonların mediyatörlerinin kaynağı ve parazit infestasyonlarının savaşçıları olarak görülmekteyken, son yıllarda MH'nin fizyoloji ve patolojide son derece önemli rollere sahip olduğu anlaşılma-ya başlanmıştır.³ Mikrobiyal ajanlara ilk cevap vericiler olarak davranmalarına ilaveten,⁴ MH'ler uyarlanmış bağışıklık cevaplarını başlatmak üzere lenf nodları içindeki immün hücrelerin sevkini koordine etmektedirler.^{3,5,6} MH, doğal (innate) ve uyarlanmış (adaptive) bağışıklıkta, vücudun ihtiyacına göre rol alabilmekte, çevre şartlarına bağlı olarak kendini görevle hazırlayabilmektedir. Ek olarak, MH'nin yakın zamanlarda doku homeostaz, onarım ve yeniden yapılanmasında ve fibroziste önemli bir rolünün olduğu ortaya konmuştur.⁷ Örneğin, yakın zamanda kardiyak MH'lerin kalp yetmezliğindeki fibrozisi arttırdığı bildirilmiştir.⁸ MH'lerdeki fenotipik ekspresyon değişikliklerinin fibroblast fonksiyonlarını değiştirebileceği de öne sürülmüştür.⁹ Yine, mast hücre yoğunluğu (MHY), o dokudaki anjiyogenez ve neovaskülarizasyon ile de yakından ilişkili bulunmuştur.¹⁰ MH, aynı zamanda cerrahi sonrası adezyon oluşumu, yara iyileşmesi ve enfeksiyon kontrolü süreçlerinde de önemli bir role sahiptir. Bu konuda ayrıntılı bilgi için yakın zamandaki bir makalemize bakılabilir.¹¹ Bu yazımızda ise, MH'nin İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS), postoperatif ileus (POİ), Crohn hastalığı (CH) gibi özellikle enflamasyon ile giden bazı cerrahi hastalıklarda ve cerrahide sık görülen bazı tümörlerde son yıllarda tanımlanmakta olan önemli rolleri gözden geçirilecektir.

MAST HÜCRELERİNİN BAZI CERRAHİ HASTALIKLARDAKİ ROLLERİ

İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMU

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların patofizyolojisi henüz tam anlaşılammıştır. Şimdiye kadar kabul gören ortak mekanizmalar, psikososyal fak-

törleri, anormal gastrointestinal motiliteyi ve viseral duyuşsal algılama bozukluğunu içermektedir. Geçirilmiş gastroenterit, İBS için en önemli risk faktörü olarak belirlenmiştir ve bazı çalışmalar gastrointestinal enfeksiyonlu hastaların önemli bir kısmında birkaç yıl devam eden İBS semptomlarının gelişebileceğini saptamışlardır. Yakın zamanda İBS hastalarının bir kısmında, enterit geçmişi olmaksızın da bağırsaklarında immün aktivasyon belirtilerinin görüldüğü bildirilmiştir. Yine ilginç olarak, İBS ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) arasında klinik örtüşme bulunmaktadır. İBH tanısı almadan önce bu hastalarda sıklıkla İBS-benzeri semptomların görüldüğü rapor edilmiştir.¹²

MH'ler, tüm gastrointestinal kanal boyunca yaygın olarak dağılmış immunositlerdir. Bazı uyarılar (örn. allerjenler, nöropeptidler ve stres), MH aktivasyonuna ve takip eden mediyatör (örn. histamin, triptaz ve prostanoidler) salınımına sebep olurlar. MH mediyatörleri, bağırsağı inerve eden sinirler ile etkileşime girerek, duyuşsal algılamayı arttırlar. İBS olan hastaların intestinal mukozası, ortalamaya göre daha fazla MH içermektedir. Bu hücreler, mukozal inervasyona çok yakın bölgelerde, artmış miktarda mediyatör salgırlar. MH'nin aktivasyonu ve sinir liflerine yakın komşuluğu, karın ağrısı hissinin algılanma ciddiyeti ile korelasyon gösterir. Bu bilgiler ışığında, MH'lerin İBS'de, viseral hipersensitivite ve ağrı algılanmasında önemli bir rol oynadığı ve MH fonksiyonlarının inhibisyonunun İBS semptomlarını düzeltebileceği düşünülmektedir. MH fonksiyonlarını kontrol etme potansiyeli yüksek olan yeni ilaçlar (örn., anti-IgE antikolar, intraselüler protein tirozin kinaz inhibitör Syk) ve mediyatör salınımını engelleyen ilaçlar (örn., ikinci jenerasyon antihistaminler, proteinaz'ın aktive ettiği reseptör antagonistler), bu sık görülen hastalıklarda faydalı olabilecek farmakolojik bir aracı rolünü üstlenebilirler.¹³

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI

İBH'nin patofizyolojisi henüz tam anlaşılammış olup, İBH oluşumunda MH'lerin yer aldığına dair veriler gün geçtikçe artmaktadır. MH'lerin gastrointestinal kanalda (GİK) bol miktarda yer aldığı iyi

bilinmektedir. MH'ler, GİK'de inflamatuvar prosesi etkileyebilen birçok mediyatör, sitokin ve kemokinler salgırlar. İBH'nin gelişiminde önemli rol oynayan mediyatörlerden biri tümör nekrozis faktörü (TNF) dür. Histamin, triptaz ve kimaz da İBH oluşumunda kritik bir öneme sahiptir. İBH'deki enflamasyonun oluşumunda MH-kaynaklı metalloproteinazlar (özellikle MMP-9), lökotrienler (LT), platelet aktive edici faktör (PAF) ve heparinin yer aldığına dair bilgiler mevcuttur. İBH için yeni tedavi yaklaşımlarında MH'nin bu rolleri göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁴

Kronik bağırsak enflamasyonu olanlarda yapılan çalışmalarda, MH ve MHT'nin yoğunluğu villöz yapı ile ilişkili bulunmuş ve normal villöz yapıya göre, bozuk villöz yapıları olanlarda MH ve MHT'nin yoğunluğu azalmış olarak saptanmıştır. De Rossi ve ark., CH'de MH triptazın bir hastalık belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmışlardır.¹⁵ MH triptazın CH olan hastaların serumlarında artmadığını ve yüksek derecede MH ile ilişkili bir mediyatör olan triptazın CH'nin sadece lokal semptomlarının (diyare, abdominal ağrı vs.) oluşumuna katıldığını, ancak sistemik inflamatuvar etkilerine (Th 1 sitokin paterni) katılım göstermediğini öne sürmüşlerdir.

Popadiuk ve ark., İBH olan çocuk hastaların mukozal membran örneklerinde triptaz aktivitesinin kana kıyasla daha yüksek olduğunu ve MH degranülasyonunun derecesinin İBH'nin formu ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.¹⁶

MH-kaynaklı kimaz, inflamatuvar cevapları ve doku fibrozisini uyarmaktadır. Andoh ve ark., Crohn hastalarının biyopsi örneklerini incelemişler ve aktifte daha fazla olmak üzere, hem aktif hem inaktif CH olan mukoza incelemesinde kimaz pozitif MH'lerin belirgin derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. MH'lerin, CH'nin patofizyolojisinde çok önemli bir role sahip olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca, striktür oluşumu gibi intestinal fibrotik değişikliklerin CH'nin karakteristik bir özelliği olduğu göz önüne alınırsa, kimaz pozitif MH'lerin CH'de oluşan doku fibrozisi ve doku yeniden yapılanmasının (remodeling) patofizyolojisinde bir uyarıcı olabileceği akla gelmektedir.¹⁷

Kim ve ark., proteaz ile aktive edilmiş reseptör 2 (PAR2) ve TNF- α protein ekspresyonunu ülseratif kolit (ÜK) li dokularda normal dokulara kıyasla belirgin derecede yüksek bulmuşlardır. ÜK patogeneğinde MH'lerin PAR-2 yoluyla aktivasyonunun da bir rolü olabileceğini bildirmişlerdir.¹⁸

POSTOPERATİF İLEUS

POİ'nin gelişiminin multifaktöriyel olduğu düşünülmekle beraber bunda cerrahi sırasında manipülasyon ile indüklenen MH aktivasyonuna bağlı intestinal enflamasyon önemli bir patofizyolojik mekanizmadır. Bağ dokusu MH degranülasyonunun abdominal cerrahi sonrası POİ'yi düzenleyen intestinal infiltrat için anahtar rolü oynadığı düşünülmektedir. Buradan yola çıkarak, MH stabilizasyonu POİ'yi kısaltmada yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği öne sürülmektedir. Nitekim, The ve ark., abdominal operasyon geçiren hastalarda, postoperatif gastrointestinal geçişe MH stabilizatörü olan ketotifenin etkisini araştırmışlardır. Abdominal operasyon sonrasında ketotifenin gastrik boşaltmayı belirgin derecede düzelttiğini gözlemlemiştir.¹⁹

Benzer şekilde, de Jonge ve ark., manipülasyon ile indüklenen enflamasyonun MH bağımlı olduğunu bildirmişlerdir. MH'den yoksun Kit/Kitv sıçanlarda, intestinal manipülasyonun belirgin lökosit toplanmasına yol açmadığını, kültürle elde ettikleri kemik iliği kaynaklı MH'lerin Kit/Kitv sıçanlara verilmesiyle, manipülasyon ile indüklenen enflamasyonun tekrar ortaya çıktığını gözlemlemiştir.²⁰ Ancak, POİ tedavisinde MH stabilizatörlerinin kabul edilebilirliği için daha ileri araştırmalar gerekmektedir.

REFLÜYE BAĞLI GASTRİK MUKOZAL HASAR

Köpek ve farelerde yapılan deneysel çalışmalar, reflüye bağlı gastrik mukozal hasarda histaminin etkili olduğunu göstermiştir. Bechi ve ark. da, insanda parsiyel gastrektomize hastalarda Billroth II (yüksek reflü düzeyi) ve total biliyer diversiyon (düşük reflü düzeyi) yapılan hastaları kontrol ile karşılaştırarak, Billroth II grubunda mukozal histamin içeriğinin ve MH dansitesi ve degranülasyonunun diğer iki gruba kıyasla belirgin derecede yüksek ol-

duğunu saptamışlardır. MH mediyatörleri ve kimyasal gastrik mukozal hasar arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.²¹

Mamedov ise, ülseri olup buna bağlı kanama komplikasyonlu hastalarda duodenumun morfohistokimyasal incelemesinde, periülseröz bölgede iki kat daha yüksek MH sayısının olduğunu ve histamin ve heparin miktarında da artış olduğunu bildirmiştir. Bu durumda, ülser hastalarında MH'lerin kanın koagülasyonu ve kanamanın durması için lokal engel teşkil ettiğini öne sürmüştür.²²

HEMOROIDLER

Hemoroidler, anüsün arteriyovenöz pleksusunun anormal, kıvrımlı dilatasyonudur. İstirahat anorektal basıncının artmasının majör bir başlatıcı faktör olduğu kabul edilmekle beraber, patogenezi tam anlaşılamamıştır. MH'lerin hemoroid patofizyolojisinde bir rolünün olabileceği düşünülmüş ve bunu destekleyen bazı çalışmalar yapılmıştır. Taweevisit ve ark., MH'lerin hemoroidal damarların çevresinde normal örneklere oranla belirgin derecede daha fazla yer aldığını ve MH'lerin bu lezyonların erken ve geç evrelerinde eşit derecede etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir.²³ MH'ler, mediyatörlerinin ve sitokinlerinin salınımı yoluyla, lokal vasküler durumları etkiledikleri bilinen ve hemoroid semptomlarını ve ilerlemesini bu evrede etkileme potansiyeline sahip hücrelerdir.

MAST HÜCRELERİNİN CERRAHİ TÜMÖRLERİN GELİŞİMİ İLE İLİŞKİLİ ROLLERİ

MH'lerin tümör büyümesindeki potansiyel etkileri, şu şekilde kategorize edilebilir: Tümör hücrelerine direkt etkileri (MH ile düzenlenen sitotoksikite ya da tümör hücrelerinin fagositozu gibi), ya da indirekt etkileri (MH ile düzenlenen anjiyogenez, komşu çevre dokusunda remodeling ve immün hücrelerin o bölgeye çekilmesi gibi). Direkt etkisi olarak, MH'nin tümör hücrelerini öldürülmesi araştırmaların odağı olmuştur ve tümör büyümesinde belirgin bir role sahiptir.²⁴ MH, sitotoksik etkisi ile tümör hücrelerini öldürme yeteneğine sahiptir. Ayrıca, son yapılan çalışmalar, MH'nin tümör hücrelerini fagosite etmek suretiyle de anti-tümör etki gösterdiğini ortaya çıkarmıştır.

MH'lerin tümör büyümesi, ovulasyon, yara iyileşmesi ve doku tamiri gibi fizyolojik durumlarda artmış olarak saptanması, anjiyogenez süreci ile ilişkisini desteklemektedir. Anjiyogenez-MH ilişkisinin değerlendirilmesi, tümör-MH ilişkisini değerlendirmede çok önemlidir. MH'nin anjiyogenezini hem stimüle ve hem inhibe edici yönleri bulunmaktadır. Böylece, indirekt etki ile MH tarafından salınan bazı mediyatörler (anjiyogenik faktörler gibi) kanser büyümesini artırabildiği gibi bazıları da, özellikle kimaz, granzim, TNF- α , IL-4, vb. tümör büyümesini baskılamaktadır.

MH, aynı zamanda makrofaj, sitotoksik T hücreleri gibi immün hücreleri etkilemek yoluyla tümörlere karşı immün cevabı başlatmaktadır. MH'lerin dokunun homeostaz, onarım ve yeniden yapılanmasında önemli olduğu ortaya konulmuştur.²⁵ Görüldüğü gibi, MH-tümör arasındaki ilişki çok karmaşık olup, birçok faktörün aynı anda değerlendirilmesini gerektirir.

Literatürde, MH yoğunluğu ve tümör evresi/prognozu ilişkilendirmesi yapılarak farklı sonuçlara ulaşılmış birçok makale mevcuttur. Örneğin, özofagusun skuamöz ve derinin bazal hücreli karsinomalarında, MH yoğunluğu (MHY) güvenilir bir prognostik belirleyici olarak tümörün agresifliğinden sorumlu tutulmuştur.^{26,27} Diğer taraftan, mide kanseri, 197 meme kanseri vakası ve yumuşak doku sarkomalarında yapılan çalışmalarda, MHY'nin tümörün proliferasyon ve yayılımını inhibe edebildiği savunulmuştur.²⁸⁻³⁰

Tümör dokusunda MHY'yi değerlendiren geniş çaplı bir araştırma olan 300 rektal kanserli biyopside gerçekleştirilen NSABP (US National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) isimli çalışmada, düşük MHY saptanan vakaların prognozunun, MHY yüksek olanlara göre daha iyi olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada, MH'nin granül içeriği çok iyi ortaya konulmamakla beraber, yüksek MH sayısının daha yoğun tümör invazyonuna işaret ettiği savunulmuştur.³¹

Strouch ve ark., tümörü infiltre edici MH'lerin pankreatik kanserde kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ve MH'lerin pankreatik kanser hücreleri ile in vitro etkileşiminin tümör büyüme ve invaz-

yonunu kolaylaştırdığını bildirmişlerdir.³² Soucek ve ark., bir beta hücre tümörü modelinde in vivo Myc aktivasyonu ile MH'lerin hızla o bölgeye çekildiğini ve beta hücre tümörlerinde bir MH-inhibitörünün hızla tümör ve endotelial hücrelerde hipoksi ve hücre ölümüne yol açtığını göstermişlerdir.³³ Aynı şekilde, Ju ve ark., hepatoselüler karsinomada yüksek peritümöral MH dansitesinin daha kötü prognozla ve beş yıl içinde artmış rekürrens insidansı ile birliktelik gösterdiğini bildirmişlerdir.³⁴ Ribatti ve ark. ise, IV. evre gastrik karsinomada diğer evrelere kıyasla daha yüksek derecede damarlanma görüldüğünü, malignansi derecesi ile paralel giden bir triptaz- ve kimaz pozitif MH artışının olduğunu ve bunun anjiyogenez derecesi ile paralellik gösterdiğini bildirmişlerdir.³⁵

Diğer taraftan, stromal MH infiltrasyonunun invazif meme kanserinde bağımsız prognostik belirteç olduğunu bildiren bir çalışmada, c-kit ile 4444 meme kanseri vakası taranmış ve MH'nin iyi prognoz işareti olduğu sonucuna varılmıştır.³⁶

Böylece, literatürde MH-kanser ilişkisine dair birçok çelişkili sonuçlara rastlanmaktadır. MH'nin tümör oluşum ve gelişimini arttıracığına dair bulguların aksine, kemik iliğinden geliştirdiğimiz insan MH'leri ile değişik lösemi ve lenfoma tümör hücrelerinin ölümünü, yani MH'nin sitotoksik etkisini hücre dizileri ve hasta örneklerinde gösterdik.³⁷ Uzun dönem kültürde MH'lerin artmış kimaz içeriğinin sitotoksitede bir rolünün olabileceği sonucuna vardık. Ayrıca, in vitro çalışmamızdan elde ettiğimiz bu görüşümüzü destekleyecek klinik çalışma sonuçlarını da elde ettik. Çalışmamızda, insan leiomyomalarında ve endometrial karsinomada (EC) anjiyogenez derecesi ile MHY arasında olası bir ilişkiyi araştırdık ve EC'de MH'lerin klinikopatolojik ilintilerini inceledik. EC'de, bir damar endoteli belirteci olan CD31'in hem stromal hem myometrial ekspresyonlarını kontrole kıyasla belirgin derecede yüksek bulduk ($p < 0.01$ ve $p = 0.013$; sırasıyla). Stromal triptaz ekspresyonu kontrol ve leiomyomadakinden belirgin derecede olmayarak daha düşüktü. Leiomyoma grubunda CD31 ve triptaz ekspresyonları kontroldekenden çok farklı değildi. Ayrıca, kanserin histolojik derecesi ile stromal ve myometrial CD31 ekspresyonları ara-

sında pozitif bir korelasyon saptandı ($p = 0.017$ ve $p = 0.005$; sırasıyla). Bulgular gösterdi ki, EC'de yüksek histolojik dereceler düşük derecelere kıyasla daha yüksek oranda damarlanmaya sahiptir, fakat MHY histolojik dereceye paralel olarak artış göstermemektedir.

Böylece, çalışmamız MHY'nin EC'deki histolojik derece artışı ve anjiyogenez ile korelasyon göstermediğini ortaya koymuştur. Ayrıca, kanserde MH yoğunluğunun, kontrole ve benign uterus lezyonlarına kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Böylece, tümör büyümesini kolaylaştıran anjiyogenik prosesten MH'nin sorumlu olmayabileceği sonucunu çıkardık. Bu bağlamda, MH'nin tümöre karşı sitotoksik özelliğini gösteren sonuçlarımız ve bu sonuçlarımızı destekleyen EC çalışmamız ve birçok araştırma raporları ışığında, MH-kötü prognoz ilişkilendirmesinin aksi görüşünü, yani MH'nin tümör inhibe edici rolünün olabileceğini savunmaktayız.

Bu konudaki görüşlerimizi ve MH-kötü prognoz ilişkilendirmesinin olası sebeplerini ayrıntılı olarak yakın zamandaki makalelerimizde tartıştık.³⁸⁻⁴¹ Bu makalelerimizde, MH'nin anjiyogenezi arttırdığı yönünde vurgu yapan makalelerin aslında göz önünde bulundurmadıkları bazı faktörleri vurguladık. Örneğin, MH tarafından salgılanan bazı anjiyogenik mediyatörler [vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), platelet-derived endothelial cell growth factor, transforming growth factor gibi] aslında tümör hücrelerinin kendileri ya da stroma tarafından da salgılanmaktadır. Bu sebeple, o mediyatörlerin tümöral bölgedeki artışından yola çıkarak MH'yi anjiyogenezden sorumlu tutmak doğru olmayabilir, çünkü mediyatör artışının kanser hücrelerinin kendisinden ya da stromal hücrelerden kaynaklanma ihtimali vardır. Ayrıca, MH tarafından salgılanan bazı anjiyogenik mediyatörlerin aynı zamanda anti-anjiyogenik özelliklerinin de olduğu ortaya çıkarılmıştır. Ek olarak, MH'den salınan bazı anjiyogenik mediyatörler, salınımdan çok kısa bir süre sonra ortadan kaldırılmaktadır.

Ayrıca, MH'nin bazı tümörlerde intra/peritümöral bölgede artışını direkt olarak kanserin kötü prognozu ile ilişkilendirmek doğru değildir. Çünkü

bu artışın, o bölgedeki tümöre karşı oluşan genel inflamatuvar bir reaksiyona MH'nin katılım göstermesinden kaynaklanması mümkündür ve MH'lerin tümör hücrelerini öldürmek için tümör çevresinde toplanmış olmaları olasıdır. Nitekim, MH'ler tarafından rat hepatoma hücrelerinin in vivo apoptozu gösterilmiştir.⁴⁰ Della Rovere ve ark. ise, meme kanserinde kan yoluyla taşınan bir MH'nin kanser hücrelerini yuttuğunu, onu fagosite edip daha sonra karyotoplazmik kemoliz ile tamamen yok ettiğini saptamışlardır.⁴³

Son olarak, literatürdeki bu çelişkili sonuçlar, muhtemelen inflamatuvar hücreleri göstermek için kullanılan metodolojideki, tümör evresi/tipindeki, biyopsinin zamanlamasındaki, damar yapısındaki vs. farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Örneğin, tümör dokusundaki damar yoğunluğunu incelemek için hâlâ standart bir metot olmayıp çok farklı metotlar bildirilmiştir: von Willebrand faktör, pan-endothelial hücre belirteçleri CD31/CD34 ve proliferatif endotelial hücre

reyi gösteren CD105 belirteci gibi. Yine, bazı araştırmacılar MHY'yi tümör dokusu-normal doku sınırında ve tümör merkezinde değerlendirirken, son yıllarda bazıları tümör adacıklarındaki MHY'yi incelemeye başlamışlardır, bazı araştırmacılar ise bizim gibi hem tümör adacıkları ve stromal dokuyu, hem de peritümöral bölgeyi incelemektedirler.^{44,45} Sonuç olarak da, literatürde bazen aynı tümörler (meme, akciğer, kolorektal vb.) için bile onların MH ile ilişkisini araştırmadan elde edilen farklı sonuçlar vardır.^{46,47} Bu bağlamda, MH yoğunluğunu kanserde kötü prognoz ile ilişkilendirmeden önce, birçok faktörün göz önüne alınması gerekmektedir.

GELECEKTEN BEKLENTİLER

Daha ileri araştırmalar ile MH'nin cerrahi hastalıklarda ve kanserdeki rolü daha iyi ortaya konabilecek ve allerjik hastalıklarda olduğu gibi, belli durumlarda MH'ye yönelik tedavi protokolleri geliştirilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Beaven MA. Our perception of the mast cell from Paul Ehrlich to now. *Eur J Immunol* 2009;39(1):11-25.
2. Crivellato E, Beltrami C, Mallardi F, Ribatti D. Paul Ehrlich's doctoral thesis: a milestone in the study of mast cells. *Br J Haematol* 2003;123(1):19-21.
3. Galli SJ, Maurer M, Lantz CS. Mast cells as sentinels of innate immunity. *Curr Opin Immunol* 1999;11(1):53-9.
4. Goksu AY, Ozdemir O. [Growing importance and newly defined roles of mast cells in microbiology: medical education]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(4):577-88.
5. Malaviya R, Ikeda T, Ross E, Abraham SN. Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF- α . *Nature* 1996;381(6577):77-80.
6. Echtenacher B, Mannel DN, Hultner L. Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis. *Nature* 1996;381(6577):75-7.
7. Akgul A. Can cardiac fibrosis be prevented? Mast cell inhibition versus anti-chymase activity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(3):553-4.
8. Akgul A, Youker KA, Noon GP, Loebe M. Quantitative changes in mast cell populations after left ventricular assist device implantation. *ASAIO J* 2005;51(3):275-80.
9. Akgul A, Skrabal CA, Thompson LO, Loebe M, Lafuente JA, Noon GP, et al. Role of mast cells and their mediators in failing myocardium under mechanical ventricular support. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(6):709-15.
10. Hiromatsu Y, Toda S. Mast cells and angiogenesis. *Microsc Res Tech* 2003;60(1):64-9.
11. Goksu Erol AY, Uzunkoy A, Ozdemir O. New roles of mast cells in postoperative wound healing and adhesion formation. *J Surg Arts* 2010;3(2):1-10.
12. Bercik P, Verdu EF, Collins SM. Is irritable bowel syndrome a low-grade inflammatory bowel disease? *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34(2):235-45.
13. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Corinaldesi R. Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18(1):6-17.
14. Wierzbicki M, Brzezińska-Błaszczak E. [The role of mast cells in the development of inflammatory bowel diseases]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2008;62:642-50.
15. de Rossi TM, Krauss N, Wilken V, Giera B, Konturek PC, Kressel J, et al. Mast cell tryptase in sera of patients with Crohn's disease and mastocytosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(3):273-7.
16. Popadiuk S, Renke J, Gleń J, Landowski P, Kamińska B, Szlagaty-Sidorkiewicz A, et al. Tryptase activity in colon mucosal samples of children with inflammatory bowel disease. *Med Wieku Rozwoj* 2006;10(2):437-43.
17. Andoh A, Deguchi Y, Inatomi O, Yagi Y, Bamba S, Tsujikawa T, et al. Immunohistochemical study of chymase-positive mast cells in inflammatory bowel disease. *Oncol Rep* 2006;16(1):103-7.
18. Kim JA, Choi SC, Yun KJ, Kim DK, Han MK, Seo GS, et al. Expression of protease-activated receptor 2 in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9(4):224-9.
19. The FO, Buist MR, Lei A, Bennink RJ, Hoffland J, van den Wijngaard RM, et al. The role of mast cell stabilization in treatment of postoperative ileus: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2009;104(9):2257-66.

20. de Jonge WJ, The FO, van der Coelen D, Bennink RJ, Reitsma PH, van Deventer SJ, et al. Mast cell degranulation during abdominal surgery initiates postoperative ileus in mice. *Gastroenterology* 2004;127(2):535-45.
21. Bechi P, Amorosi A, Mazzanti R, Dei R, Bianchi S, Mugnai L, et al. Reflux-related gastric mucosal injury is associated with increased mucosal histamine content in humans. *Gastroenterology* 1993;104(4):1057-63.
22. Mamedov RA. [Mast cells apparatus of the duodenum in patients with gastro-intestinal hemorrhage of ulcer etiology]. *Vestn Khir Im II Grek* 2004;163(1):41-2.
23. Taweevisit M, Wisadeopas N, Phumsuk U, Thorner PS. Increased mast cell density in haemorrhoid venous blood vessels suggests a role in pathogenesis. *Singapore Med J* 2008;49(12):977-9.
24. Maltby S, Khazaie K, McNagny KM. Mast cells in tumor growth: angiogenesis, tissue remodelling and immune-modulation. *Biochimica et Biophysica Acta* 2009;1796 (1):19-26.
25. 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(7):601-10.
26. Elpek GO, Gelen T, Aksoy NH, Erdogan A, Dertsiz L, Demircan A, et al. The prognostic relevance of angiogenesis and mast cells in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *J Clin Pathol* 2001;54(12):940-4.
27. Erkilic S, Erbagci Z. The significance of mast cells associated with basal cell carcinoma. *J Dermatol* 2001;28(6):312-5.
28. Jiang YA, Zhang YY, Luo HS, Xing SF. Mast cell density and the context of clinicopathological parameters and expression of p185, estrogen receptor, and proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8(6): 1005-8.
29. Ueda T, Aozasa K, Tsujimoto M, Yoshikawa H, Kato T, Ono K, et al. Prognostic significance of mast cells in soft tissue sarcoma. *Cancer* 1988;62(11):2416-9.
30. Nechushtan H, Razin E. Regulation of mast cell growth and proliferation. *Crit Rev Oncol Hematol* 1996;23(2):131-50.
31. Lauria de Cidre L, Sacerdote de Lustig E. Mast cell kinetics during tumor growth. *Tumour Biol* 1990;11(4):196-201.
32. Strouch MJ, Cheon EC, Salabat MR, Krantz SB, Gounaris E, Melstrom LG, et al. Crosstalk between mast cells and pancreatic cancer cells contributes to pancreatic tumor progression. *Clin Cancer Res* 2010;16(8):2257-65.
33. Soucek L, Lawlor ER, Soto D, Shchors K, Swigart LB, Evan GI. Mast cells are required for angiogenesis and macroscopic expansion of Myc-induced pancreatic islet tumors. *Nat Med* 2007;13(10):1211-8.
34. Ju MJ, Qiu SJ, Gao Q, Fan J, Cai MY, Li YW, et al. Combination of peritumoral mast cells and T-regulatory cells predicts prognosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2009; 100(7):1267-74.
35. Ribatti D, Guidolin D, Marzullo A, Nico B, Anese T, Benagiano V, et al. Mast cells and angiogenesis in gastric carcinoma. *Int J Exp Pathol* 2010;91(4):350-6.
36. Rajput AB, Turbin DA, Cheang MC, Voduc DK, Leung S, Gelmon KA, et al. Stromal mast cells in invasive breast cancer are a marker of favourable prognosis: a study of 4,444 cases. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107(2):249-57.
37. Ozdemir O. Evaluation of human mast cell-mediated cytotoxicity by DIOC18 target cell labeling in flow cytometry. *J Immunol Methods* 2007;319(1-2):98-103.
38. Goksu Erol AY, Ozdemir O. Mast cells: are they really related to invasiveness of endometrial carcinoma? *Pathol Res Pract* 2010; 206(6):426-7.
39. Goksu Erol AY, Ozdemir O. Do mast cell phenotypes play a role in concomitantly increased microvessel density and progression of non-small cell lung cancer? *Hum Pathol DOI: 10.1016/j.humpath.2011.01.031*.
40. Ozdemir O. [Human mast cell mediated cytotoxicity against human tumor cells and mechanisms: medical education]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(1):99-106.
41. Ozdemir O. Mast cell density, neoplastic angiogenesis and their prognostic importance. *Dig Liver Dis* 2006;38(5):356.
42. Wang X, Ruan Y, Wu Z. [Studies of mast cell-mediated cytotoxicity to hepatoma cells in vitro]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1996;18(4):276-8.
43. Della Rovere F, Granata A, Monaco M, Basile G. Phagocytosis of cancer cells by mast cells in breast cancer. *Anticancer Res* 2009;29(8): 3157-61.
44. Tanaka F, Otake Y, Yanagihara K, Kawano Y, Miyahara R, Li M, et al. Evaluation of angiogenesis in non-small cell lung cancer: comparison between anti-CD34 antibody and anti-CD105 antibody. *Clin Cancer Res* 2001; 7(11):3410-5.
45. Welsh TJ, Green RH, Richardson D, Waller DA, O'Byrne KJ, Bradding P. Macrophage and mast-cell invasion of tumor cell islets confers a marked survival advantage in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(35):8959-67.
46. Tan SY, Fan Y, Luo HS, Shen ZX, Guo Y, Zhao LJ. Prognostic significance of cell infiltrations of immunosurveillance in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11(8): 1210-4.
47. Acikalin MF, Oner U, Topcu I, Yasar B, Kiper H, Colak E. Tumour angiogenesis and mast cell density in the prognostic assessment of colorectal carcinomas. *Dig Liver Dis* 2005;37 (3):162-9.