

# Dermatolojide Mast Hücreleri

## MAST CELLS İN DERMATOLOGY

Rebiay APAYDIN\*, Sevgi BAHADIR\*\*

\* Yrd.Doç.Dr.,Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, KOCAELİ

\*\* Doç.Dr.,Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, TRABZON

### Özet

*Mast hücreleri, nondiferansiye kemik iliği hücresinden köken alan, ayrıca mononükleer fagositer sistem hücrelerinden diferansiye olabilen hücrelerdir. Hemen hemen bütün organlarda bulunurlar. Bu yazıda, ürtiker ve mastositoz dışındaki bir grup dermatozda mast hücrelerinin rolü incelenmektedir.*

**Anahtar Kelimeler:** Mast hücresi, Dermatoloji

T Klin Dermatoloji 1999, 9:167-174

İlk defa 1877 yılında P. Eririch tarafından tanımlanan mast hücreleri, immun bir organ olan derinin önemli hücrelerinden biridir (1-3).

Nondiferansiye kemik iliği ana hücresinden köken alan (2,3), ayrıca kan monositleri ve doku makrofajları gibi mononükleer fagositer sistem hücrelerinden diferansiye olabilen (2) mast hücreleri; sitoplazmalarında metakromatik boyanan granüller (1-4) ve hücre yüzeyinde Ig E'nin bağlanmasını sağlayan glikoprotein yapıda reseptörler taşırlar (2-4). Hemen hemen bütün organlarda bulunan mast hücrelerinin iki farklı tipi vardır. Deride (mm<sup>3</sup>'de 5000-10000 arasında); yoğun olarak subpapiller, perivasküler, perinöral ve periadnksial yerleşimli tipi "Bağ dokusu mast hücresi", akciğer ve sindirim sisteminde görülen tipi ise "Mukoza mast hücresi" olarak isimlendirilir. Bu iki tip arasında nonallerjik uyarılara yanıtlan, sal-

**Geliş Tarihi:** 29.12.1997

**Yazışma Adresi:** Dr.Rebiay APAYDIN  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD  
Sopalıçiftliği 41900 Derince, KOCAELİ

T Klin J Dermatol 1999, 9

### Summary

*Mast cells originate from nondifferentiated bone marrow cells or differentiate from mononuclear phagocytic system cells. They're found in nearly all organs. This review is about role of mast cells in some dermatoses except urticaria and mastocytosis.*

**Key Words:** Mast cells, Dermatology

T Klin J Dermatol 1999, 9:167-174

gıladıkları mediatörler ve boyanma özellikleri yönünden farklılıklar olmasına rağmen, birbirlerine dönüşme kapasitesine de sahiptirler (1-3,5). Boyanma özellikleri arasındaki farklılıklar; grandülerinde bulunan proteoglikan içeriklerindeki değişikliğe bağlıdır. Bağ dokusu mast hücrelerinde proteoglikanlardan başlıca heparin, diğer mast hücresi ürünlerinden histamin (2,3), nötral proteazlardan triptaz, kimaz, karboksipeptidaz ve katepsin G (1,3,6,7) bulunurken, mukoza mast hücrelerinde proteoglikanlardan kondroitin sülfat, ayrıca az miktarda histamin, triptaz, karboksipeptidaz (1,7) tespit edilir.

Mast hücresi ürünleri proteoglikanlar dışında başlıca üç gruba ayrılabilir; önceden üretilen mediatörler, lipid metabolitler ve sitokinler. Mast hücresi ürünleri ve fonksiyonları Tablo 1'de gösterilmiştir (8).

Mast hücreleri hem immun hem de nonimmun uyarılara yanıt olarak granüllerini kaybederler (Degranülasyon) (1-3). Bu uyarılar Tablo 2'de gösterilmiştir (1,2). Ultrastrüktürel olarak iki farklı tip degranülasyon tespit edilmiştir. Birincisi Ig E'ye bağlı reaksiyonlarda görülen, granüllerin hızla şişmeleri ve ani mediatör salınımıyla karakterize

**Tablo 1.** İnsan mast hücresi ürünleri

MEDIATOR	FONKSİYONLARI
	<b>Vazoaktif ve Düz Kas Kasıcı Aktiviteleri</b>
<b>Histamin</b>	<b>H1 :</b> Venül permeabilitesinde artış, düz kas kasılması, eozinofil ve nötrofil kemotaksisinin artışı, nazal mukoza sekresyonunun stimülasyonu, <b>H2 :</b> Venül permeabilitesinde artış, gastrik asit sekresyonunda artış, hava yolu mukus üretiminde artış, kardiyak hız ve kontraksiyon gücünde artış, nötrofil ve eozinofil kemotaksisinin inhibisyonu, supresör T lenfositlerin stimülasyonu,
<b>PG D2</b>	Vazodilatasyon, vazopermeabilite artışı, düz kas kasılması, nötrofillerin kemokinezisi, trombosit kümelenmesinin inhibisyonu,
<b>LT C4</b>	Vazokonstriksiyon, vazopermeabilite artışı, düz kas kasılması,
<b>LT D4</b>	Vazodilatasyon, vazopermeabilite artışı, düz kas kasılması,
<b>LT E4</b>	Vazodilatasyon, vazopermeabilite artışı, düz kas kasılması,
<b>PAF</b>	Vazokonstriksiyon, vazopermeabilite artışı, bronkokonstriksiyon, nötrofillerin kemotaksisi ve kümelenmesi, trombosit kümelenmesi ve sekresyonu,
	<b>Kemotaktik Faktörler</b>
<b>ECF-A</b>	Eozinofil ve nötrofillerin deaktivasyonu ve kemotaksisi,
<b>ECF-Oligopeptidler</b>	Eozinofil ve nötrofillerin deaktivasyonu, kemotaktik atraktanı,
<b>HNW-NCF</b>	Nötrofillerin deaktivasyonu ve kemotaktik atraksiyonu,
	<b>Enzimler</b>
<b>Triptaz</b>	Proteolizis, C3a üretimi, yüksek moleküllü kininogenlerin inaktivasyonu,
<b>Kimotripsin benzeri proteaz</b>	Proteolizis, anjiyotensin dönüşümü,
<b>Arilsülfatazlar</b>	Aromatik sülfatların ve sülfonların bölünmesi,
<b>N-Aseül B-D Glukozaminidaz</b>	Glukozamin artıklarının ayrılması,
<b>B Glukuronidaz</b>	Glukronid artıklarının bölünmesi,
	<b>Proteoglikan</b>
<b>Heparin</b>	Antikoagülan, antitrombin 3 etkisi, kompleman aktivasyonunun inhibisyonu, histaminaz aktivite artışı, diğer mediatörlere bağlanması (8).

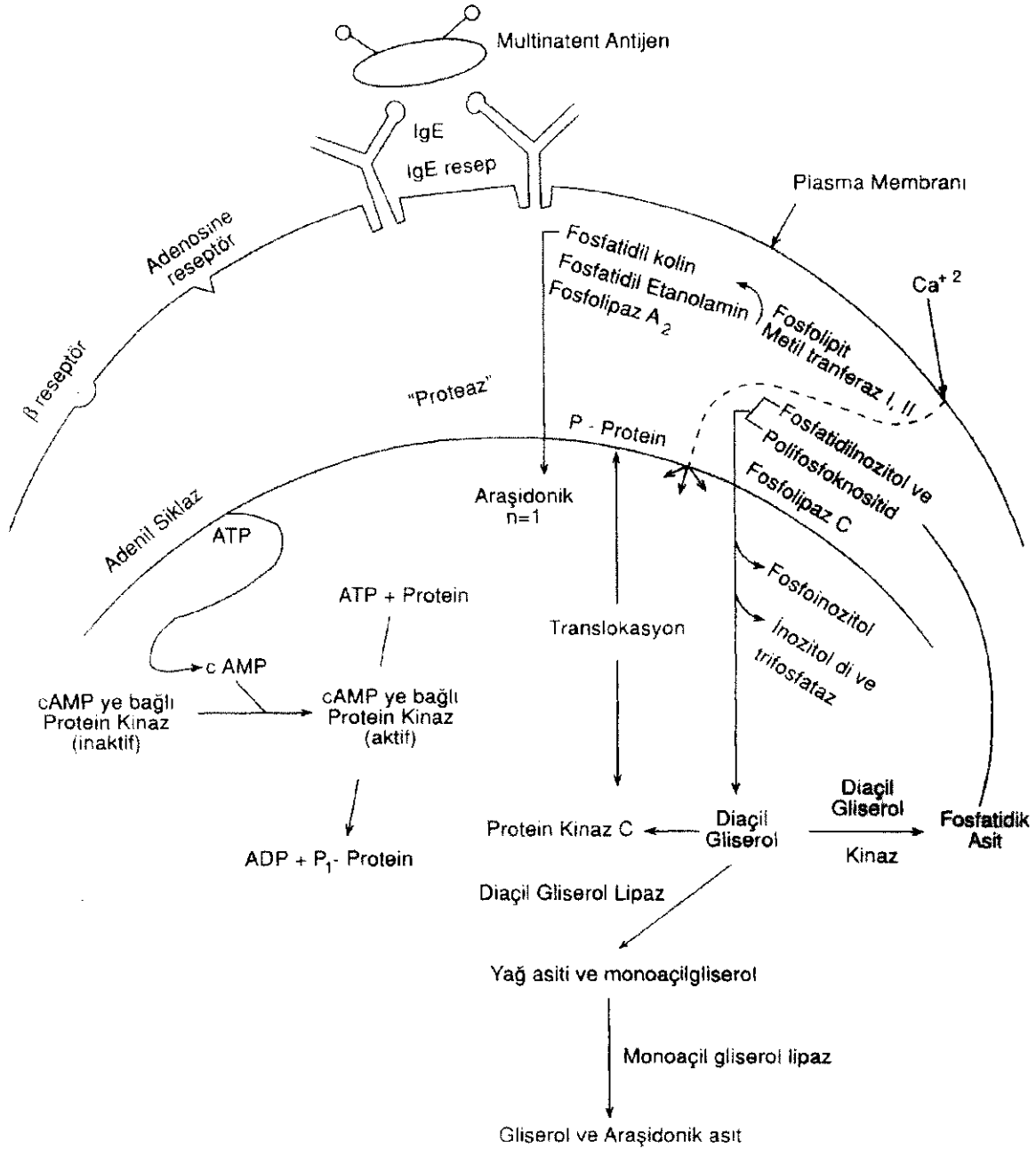
**Tablo 2.** Mast Hücre uyaranları

İmmünojenik uyaran (Ig E),  
Fiziksel uyaranlar (sıcak, soğuk, mekanik, güneş ışığı),  
Adenozin trifosfat (ATP),  
Alkol,  
Baharatlı besinler,  
Belli peynir türleri,  
İlaçlar (asetil şahsilik asit, morfin, kodein, polimiksin B, röntgen kontrast maddeleri, kas gevşeticiler, tiyamin, d-tubokürarin, kinin, skopolamin, gallamin, dekametonyum, ACTH, östrojen, rezepin),  
Bakteri toksinleri,  
Bakterilerin salgıladıkları biyolojik polipeptidler (askaris ...),  
Böcek ve yılan zehirleri, fosfolipaz A ve C, C3a, C5a (kompleman anafilatoksinler).  
Çeşitli deniz ürünlerindeki (ıstakoz, morina balığı, istiridye, denizanası) biyolojik polipeptidler,  
Compound 48/80, dekstran,  
Kalsiyum iyonofor A 23187 (1,2).

tipdir (9). Bullöz pemfigoid gibi kronik durumlarda ise azar azar mediatör salınımı vardır (9,10).

Mast hücreleri erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında santral rol oynarlar. Mast hücrelerine Fc parçalarıyla tutunmuş olan 2 Ig E bir antijenle

karşılaşıp çapraz bağ oluşturunca, kalsiyumun hücre içine girmesine neden olan biyokimyasal olaylar zinciri başlar. Hücre membranı aktive olur. cAMP düzeyi artar, mast hücrelerinde daha önce üretilip, depolanmış veya yeni üretilen mediatör-



ekil 1. Mast hücresi aktivasyonunun şeması (8).

lerin salınımı gerçekleşir (3,4). Böylece immün yanıtın erken fazı oluşur. Mast hücresinin aktivasyonu Şekil 1'de gösterilmiştir (8). Bu dönemde oluşan semptomlar mast hücrelerinin bulunduğu

organa ve içerdiği mediatörlere göre değişir (11). Mediatör salınımı sonucu damar geçirgenliği artar, adhezyon molekülleri indüklenir, kemotaktik faktörlerin etkisiyle dokuda nötrofil, mononükleer

hücreler ve daha az oranda eozinofiller toplanır. Böylece allerjik reaksiyonun geç dönemi başlar (12).

Mast hücreleri ayrıca sıcak, soğuk, basınç gibi fiziksel uyarılar, t'5a. çeşitli ilaçlar, compound 48/80, kalsiyum iyonofor A 23187 gibi maddelerle nonimmunolojik yoldan da degranüle olurlar (8).

Folkovv ve arkadaşları periferik duysal sinirlerle mast hücrelerini içeren lokal bir nöroeffektör birimin varlığını ve nörotransmitterlerin lokal salınımının mast hücresi ve damar fonksiyonunu etkilediğini bildirmişlerdir (13). Bu nörotransmitterlerden substans P, kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) mast hücrelerinden histamin salınımına, damar geçirgenliğinde artışa neden olur (11,14-17).

Mast hücrelerinin patogenezinde aşırı duyarlılık reaksiyonun yer aldığı ürtiker ve bir mast hücre hastalığı olan mastositozdaki rolü iyi bilinmektedir. Bu yazıda ürtiker ve mastositoz dışındaki bir grup dermatozda mast hücrelerinin rolü incelenecektir.

**Kronik İdyopatik Ürtiker:** Mast hücrelerine bağlı Ig E ile allerjenin çapraz bağ oluşturması sonucunda, mast hücresinin aktive olması kronik idyopatik ürtiker patogenezinin açıklamakta yeterli değildir. Yapılan çalışmalarda kronik idyopatik ürtikerli hastalara kendi serumları intradermal olarak enjekte edildiğinde yaklaşık % 60'ında ürtiker lezyonu geliştiği tespit edilmiş ve bu durumun hastaların kanında dolaşan, serum histamin salgılatıcı faktörlerin varlığına bağlı olduğu düşünülmüştür (18). Kronik idyopatik ürtikerli hastalardan bir grubunun kanında yüksek affiniteli Ig E reseptörünün alfa subünitine karşı, Ig G yapısında, histamin salgılatan bir otoantikör saptanmış ve bu grupta hastalığın çapraz bağlı Ig E reseptörlerinin otoantikörle indüklenmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (18-20).

**Atopik Dermatit:** Atopik dermatit genetik olarak belirlenmiş inflamatuvar bir hastalıktır. Patogenezi kesin olarak aydınlığa kavuşmamışsa da, inflamatuvar olayların mast hücrelerinden başladığı, ancak eozinofil, monosit ve T lenfositlerin (CD 4 tipi) de rollerinin olduğu ileri sürülmektedir (21). Mast hücrelerinin allerjik

yanıtın erken faz semptomlarından sorumlu olan histamin, proteaz ve eikosanoidlerin kaynağı olması ve son zamanlarda çeşitli sitokinleri özellikle Ig E sentezinde önemli rol oynayan IL 4' ü sentezlediğinin anlaşılması patogenezdaki rolünü destekleyen bulgular olarak bildirilmektedir (22). Atopik dermatitdeki ekzematöz reaksiyonların Ig E' ye bağlı geç faz reaksiyonuna bağlı olabileceği, mast hücre degranülasyonu ve histamin salınımının bu dönemde de görülebileceği, histaminin H2 reseptörlerini taşıyan lenfositleri inhibe ederek hücrel immunitiyi baskılayabileceği ileri sürülmektedir (23).

Ayrıca atopik dermatit patogenezinde; miyelinize olmayan afferent deri sinir liflerinde histamin reseptörlerinin az sayıda olduğu, bunun da deri mast hücrelerinden fazla miktarda histamin salınımıyla kompanze edildiği (24), bunun yamsıra periferik sinir bandları içindeki mast hücrelerinin degranülasyonunun ve sinir bandlarının ödeminin kaşınmayı başlattığı (25) ileri sürülmektedir.

**Allerjik Kontakt Dermatit :** Allerjik kontakt dermatit reaksiyonlarında asıl rol oynayanlar Langerhans hücreleri ve keratinositlerdir (26). Mast hücrelerinin katılımı T lenfositlere bağlı gözükmemekte ve olasılıkla solubl lenfokinlerle gerçekleşmektedir (3).

**Nörofibromatozis :** Nörofibrom gelişiminin erken döneminde veya hızlı büyüme aşamasında deride çok sayıda mast hücresinin tespit edilmesi ve şiddetli kaşınmanın bulunması, patogeneзде mast hücrelerinin rol oynadığını düşündürmektedir (27) ve mast hücresi kaynaklı mediatörlerin nörofibrom gelişiminde büyüme faktörü olarak etkili olduğu ileri sürülmektedir (28).

Riccardi nörofibromatozisli hastaları mast hücre stabilizatörü olan ketotifenle tedavi etmiş ve nörofibrom gelişiminde azalma olduğunu bildirmiştir (27).

**Büllü Dermatozlar :** Büllöz pemfigoid lezyonlarında mast hücresi toplanması, bazal membranda Ig E depolanması, bül ve serum Ig E düzeylerinde artış olması patogeneзде mast hücrelerinin rolü olduğunu düşündürmektedir (29). Patogeneзде mast hücreleriyle, humoral ve hücrel immun sistemlerin ortaklaşa rol oynadığı bir teori ileri sürülmektedir. Bu teoriye göre; büllöz pemfigoid

antijenine bağlanan Ig G ile kompleman aktivasyonu sonucu anafilatoksinler oluşmakta, bunlar da mast hücre degranülasyonuna, eozinofü ve nötrofiller için kemotaktik faktörlerin salınımına yol açmaktadır (3).

Pemfigus vulgarisde de mast hücre sayısında bir artış bildirilmekte, patogenezdaki rolü kesin olarak bilinmemekle birlikte; pemfigus vulgaris antikorlarının epidermis yüzeyinde antijenle birleşince akantolize neden olan bazı proteazların salınımını indüklediği, mast hücrelerinin de zengin bir proteaz kaynağı olduğu ileri sürülmektedir (30).

Yara İyileşmesi: Normal dermiste yer alması, granüllerinde fibroblastları stimüle edici çok sayıda sitokini ve iyileşme süresince ekstrasellüler matriks oluşumuna katılan proteaz gibi enzimleri içermesi, kollajen sentezine önemli etkilerinin olması yara iyileşmesine katılımını gösterir niteliktedir (31). Yara iyileşmesinde etkili olan mediatörler histamin, heparin, TNF (3) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)'dür (32). Mast hücreleri in vitro yara modellerinde, fibroblastların göçünü ve proliferasyonunu etkileyerek kolaylaştırıcı bir rol oynarlar (33). İnsizyonların etrafındaki mast hücre sayısının başlangıçta azaldığı, ancak yara iyileşmesi ilerledikçe arttığı bildirilmektedir (3).

Hipertrofik skarlarda mast hücre sayısının daha fazla olması ve keloid dokusunda normal skar dokusundan daha fazla histamin içeriğinin olması hipertrofik skar ve keloid gelişiminde de mast hücrelerinin rolünün olduğunu düşündürmektedir (3).

Fibrozis Gösteren Hastalıklar: Tek başına fibrozise neden olmamakla birlikte, fibrozis ve kronik inflamasyonla seyreden birçok hastalıkta mast hücrelerinin artmış sayıda tespit edilmesi, aktif fibrozise katılımını düşündürmektedir. Bu olaya katılan en önemli mast hücresi mediatörleri heparin ve histamindir. Heparin, fibronektin, laminin ve trombospadin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerine bağlanır ve belli proteolitik enzimlerin salınımına neden olur. Bu proteolitik enzimler de ekstrasellüler matriks komponentlerini parçalar (34). Histamin ise in vitro fibroblast gelişimini ve kollajen sentezini stimüle eder (34,35).

Fibrozisin en sık görüldüğü hastalık sklerodermidir. Hawkin ve arkadaşları (35) 1985' de

sklerotik deride mast hücre sayısının arttığını, Nishioka ve arkadaşları (35) sklerodermanın erken fazında papiller dermiste mast hücre sayısının arttığını, geç fazında ise azaldığını göstermişlerdir. Falanga ve arkadaşları da klinik olarak aktif ve inaktif hastalarda plazma histamin düzeyinin yüksek olduğunu göstermişlerdir (36). Parlak ve arkadaşlarının çalışmalarında da sistemik skleroz ve morfea lezyonlarında mast hücre sayısının arttığı gösterilmiştir (37). Skleroderma patofizyolojisinde mast hücrelerinin rolü şu teoriyle açıklanmaktadır; sklerodermanın inflamatuvar erken devresinde aktive yardımcı T lenfositlerinden salgılanan IL-3 ve/veya IL-4 mast hücre sayısını artırır. Mast hücrelerinden kaynaklanan proteazlar endotelial sitotoksitesiteye neden olur. Histamin ve diğer mediatörler fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini stimüle eder. Ek olarak endotelial hücre hasar alanlarında toplanan trombositler tarafından salgılanan büyüme faktörleri de kollajen sentezini uyarır. Mast hücreleri de bu etkiyi PAF üreterek artırır (3).

Eozinofilik fasiitis de mast hücrelerinin rolü olduğu bildirilen hastalıklardan biridir. Mast hücrelerinin eozinofiller için güçlü kemotaktik mediatörler içerdiği bilinmektedir (38).

Sklerotik değişikliklerin görüldüğü bir başka hastalık da porfiryaya kutanca tardadır (PCT). Porfirinler ve ışınlama kompleman sistemini, mast hücrelerinden mediatör salınımını, nötrofillerin dermal birikimini indükler, faktör 12' ye bağlı yolu aktive eder. İn vitro olarak mast hücrelerine proto-porfiri ve ışınlama uygulanırsa, mast hücreleri de PG D2 üretir (39).

Psoriasis: Mast hücrelerinin hem yönlendirdiği vasküler değişiklikler hem de nörojenik inflamasyondaki rolü nedeniyle psoriasis gelişiminde yer aldığı bildirilmektedir. Psoriasis lezyonlarında dilate, kıvrımlı kapillerler ve endotel hücre proliferasyonu görülür. Guttat psoriasisde bu vasküler değişikliklerin mast hücre degranülasyonu ile birlikte olduğu, Köbner fenomeni sonucu oluşan lezyonlarda da mast hücre sayısında artış olduğu gözlenmiştir (3). Brody (40) de eruptif guttat psoriasisde görülen en erken değişikliğin mast hücre degranülasyonu olduğunu bildirmiştir.

Harvima ve arkadaşları 1989 yılında psoriasis lezyonunda dermiste triptaz pozitif mast

hücrelerinin artmış oranda olduğunu, aktif triptazm stratum korneuma kadar tespit edildiğini bildirmişler ve triptazm artmış hücre bölünmesinde rolü olabileceğini ilk defa tanımlamışlardır (41). Daha sonra aynı araştırmacılar lezyonlarda üst dermiste triptazm aktivitesinin artışına karşın, kimaz aktivitesi gösteren mast hücre sayısının azaldığını bildirip, bunun da biyokimyasal regülatuar sistemde dengesizliğe yol açabileceğini bildirmişlerdir (42,43).

Ayrıca psoriasis patogeneğinde mast hücrelerinin nörojenik inflamasyondaki rolü de önemlidir. Strese bağlı terminal duyuşal sinir uçlarından substans P salınımından sonra, substans P'nin mast hücrelerine bağlanarak degranülasyona ve inflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olduğu, böylece psoriasisın başladığı ileri sürülmektedir (44). Buna karşın substans P ile stres ilişkisinin olmadığını, diğer nörotransmitterlerden vazoaktif intestinal peptid (VİP) ve CGRP'in ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (45). Psoriatik deriyle, normal ve lezyonsuz derinin karşılaştırıldığı bir çalışmada hem mast hücrelerinin, hem de mast hücre-sinir bağlantısının, psoriatik derinin bazal membran tabakasında ve dermal papillalarda arttığı tespit edilmiştir (46). Özdamar ve arkadaşları çalışmalarında psoriasis lezyonlarında mast hücre sayısının arttığını göstermişlerdir (47).

Angiogeneş : Mast hücreleriyle angiogeneş arasındaki bağlantı, hem normal kan damarı gelişiminde hem de patolojik kan damarı gelişiminde bulunur (48). Endotelial hücreleri etkileyen ve yeni damar oluşumunu stimüle eden trombosit kaynaklı büyüme faktörü-AB (PDGF-AB), vasküler endotelial hücre büyüme faktörü (VEGF) ve temel fibroblast büyüme faktörü (BFGF) mast hücrelerinin angiogeneş alanına toplanmasına neden olurlar (49). Angiogeneş birçok basamaktan oluşan bir süreçtir. İn vivo kapiller endotelial hücrelerin migrasyonu bu süreçte önemlidir. Mast hücrelerinin etkisi de spesifik olarak bu hücreler üzerinedir (50). Bu olayda etkili mast hücre ürünleri heparin (50,51), TNF-alfa (52) ve histamindir (3). Angiogeneş mast hücrelerinin rolüyle ilgili olarak; mast hücrelerinden heparinin yavaş salınımıyla matrisin hazırlandığı, kapiller tomurcukların bu matris sayesinde kolaylıkla hedeflerine doğru hareket ettikleri ileri sürülmektedir (51). Yeni başlayan he-

manjiomlarla, uzun süredir devam eden hemanjiomların karşılaştırıldığı bir çalışmada uzun süreli hemanjiomlarda mast hücre sayısının daha fazla olduğu belirlenmiş ve bu nedenle mast hücrelerinin damarların gelişiminden çok matürasyonu ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (53). Buna karşın başka çalışmada ise proliferasyon gösteren hemanjiomlarda mast hücre sayısı artmış olarak saptanmış ve hemanjiomların proliferatif fazında mast hücre ürünlerinin önemli olabileceği, tedavide de mast hücre inhibitörlerinin değer taşıyabileceği ileri sürülmüştür (3).

Deri Tümörleri: Mast hücrelerinin tümör çevresinde artmış sayıda olduğu uzun süredir bilinmesine rağmen, bunun fonksiyonel önemi tam olarak bilinmiyordu. Flynn ve arkadaşları gelişen karsinoma ile mast hücresi yoğunluğu arasında pozitif korelasyon olduğunu, karsinogenezin indüklendiğini kimyasal deneylerle göstermişlerdir (54). Tümör hücrelerinin mast hücrelerinin degranülasyonunu ve heparin salınımını indüklendiği ve mast hücresi kaynaklı heparin, histaminin in vitro endotelial hücreler için mitojenik olduğu saptanmıştır (55). Aynı vazoaktif ürünler angiogeneş de yer alırlar ve tümörün büyümesinde angiogeneş de önemli rol oynamaktadır (56). Bazosellüler karsinomaların (BCC) fibrozisle birlikte olduğu, tümör adalarının çevresinde devamlı bir band tarzında tip IV ve V kollajen ve laminin olduğu saptanmış ve özellikle morfea benzeri BCC' de kollajen sentezinin arttığı gösterilmiştir (54). Cohen ve arkadaşları morfea benzeri BCC de diğer BCC tiplerine göre daha fazla sayıda mast hücresi tespit etmişler ve artmış sayıdaki mast hücrelerinin degranülasyonunun peritümöral fibrozisten sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir (54).

## KAYNAKLAR

1. Longley J, Duffy TP, Komi S. The mast cells and mast cells disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:545-61.
2. Güneş AT. Mastositozlar. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O, ed. *Dermatoloji'de*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1994: 693-701.
3. Rothe MJ, Novak M, Kerdel FA. The mast cell in health and disease. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:615-24.
4. Marom Z, Casale TB. Mast cells and their mediators. *Annals of Allergy* 1983; 50:367-70.
5. Wasserman SI. Mast cell biology. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:590-3.

6. Harvima IT, Karkola K, Harvima RJ, Naukkarinen A, Neittaanmaki H, Horsmanheimo M et al. Biochemical and histochemical evaluation of tryptase in various human tissue. *Arch Dermatol Res* 1989; 281:231-7.
7. Harvima IT, Horsmanheimo L, Naukkarinen A, Horsmanheimo M. Mast cell proteinases and cytokines in skin inflammation. *Arch Dermatol Res* 1994; 287:61-7.
8. Soter NA, Austen KF. Mast cells. In Fitzpatrick TB edit. *Dermatology in General Medicine*. 3rd edition. New York: Mc Graw-Hill Book Co, 1987: 426-35.
9. Kaminer MS, Murphy GF, Zweiman B, Lavker RM. Connective tissue mast cells exhibit time-dependent degranulation heterogeneity. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995; 2:297-301.
- I O.Dvorak AM, Kissell S. Granule changes of human skin mast cells characteristic of piecemeal degranulation and associated with recovery during wound healing in situ. *J Leukoc Biol* 1991;49:197-210.
- II Tharp MD. Ig E and immediate hypersensitivity. *Dermatol Clin* 1990; 8:619-631.
12. Leiferman KM, Fujisawa T, Gray BH, Gleich GJ. Extracellular deposition of eosinophil and neutrophil granule proteins in the Ig E mediated cutaneous late phase reaction. *Lab Invest* 1990; 62:579-89.
13. Bjerring P. Acute experimental non-immunological skin inflammation-neurogenic aspects. *Acta Derm Venereol* 1991; 71(Suppl 71):23-8.
14. Eedy DJ. Neuropeptides in skin. *Br J Dermatol* 1993; 128:597-605.
15. Wallengren J, Hakanson R. Effects of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in human skin and their involvement in sensory nerve-mediated responses. *Eur J Pharmacol* 1987; 143:267-73.
10. Wallengren J, Wang ZY. Interaction between tachykinins and CGRP in human skin. *Acta Derm Venereol* 1993; 73:259-61.
17. Hagermark O. Peripheral and central mediators of itch. *Skin Pharmacol* 1992; 5:1-8.
18. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997; 133:1003-8.
19. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity Ig E receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Eng J Med* 1993; 328: 1599-604.
20. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-Ig E in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:695-704.
21. Hanifm JM. Atopic dermatitis: new therapeutic considerations. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:1097-101.
22. Horsmanheimo L, Harvima IT, Jarvikallio A, Harvima RJ, Naukkarinen A, Horsmanheimo M. Mast cells are one major source of interleukin-4 in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131:348-53.
23. Clark RAF. Cell mediated and Ig E mediated immune responses in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1989; 125:413-6.
24. Heyer G. Abnormal cutaneous neurosensitivity in atopic skin. *Acta Derm Venereol* 1992; 176(Suppl ):93-4.
25. Sugiura H, Maeda H, Uehara M. Mast cell invasion of peripheral nerve in skin lesions of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992; 176(Suppl):74-6.
26. Katz SI. Mechanism involved in allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:670-1.
27. Riccardi VM. Mast cell stabilization to decrease neurofibroma growth. *Arch Dermatol* 1987; 123:1011-6.
28. Nurnberger M, Moll I. Semiquantitative aspects of mast cells in normal skin and in neurofibromas of neurofibromatosis type 1 and 5. *Dermatology* 1994; 188:296-9.
29. Grando SA, Glukhenky BT, Drannik GN, Epshtein EV, Kostromin AP, Korostash TA. Mediators of inflammation in blister fluids from patients with pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1989; 125:925-30.
30. Levi-Schaffer F, Klapholz L, Kupietzky A, Weinrauch L, Shaht M, Okon E. Increased numbers of mast cells in pemphigus vulgaris skin lesions. *Acta Derm Venereol* 1991; 71:269-71.
31. Hebda PA, Collins MA, Tharp MD. Mast cells and myofibroblast in wound healing. *Dermatol Clin* 1993; 11:685-96.
32. Seppa H, Grotendorst G, Seppa S, Schiffmann E, Martin GR. Platelet-derived growth factor in chemotactic for fibroblasts. *J Cell Biol* 1982; 92:584-8.
33. Levi-Schaffer F, Kupietzky A. Mast cells enhance migration and proliferation of fibroblasts into an in vitro wound. *Exp Cell Res* 1990; 188:42-9.
34. Atkins FM, Clark RAF. Mast cells and fibrosis. *Arch Dermatol* 1987; 123:191-3.
35. Nishioka K, Kobayashi Y, Katayama I, Takijiri C. Mast cell numbers in diffuse scleroderma. *Arch Dermatol* 1987; 123:205-8.
36. Falanga V, Soter NA, Altman RD, Kerdel FA. Elevated plasma histamine levels in systemic sclerosis. *Arch Dermatol* 1990; 126:336-8.
37. Parlak M, Eşrefoğlu M, Erdem T, Erdemli N. Skleroderma ve mast hücreleri. *Turk J Dermatopathol* 1996; 1-2:52-5.
38. Falanga V, Soter NA, Kerdel FA. Increased plasma histamine level in eosinophilic fasciitis. *Arch Dermatol* 1989; 125:805-8.
39. Lim HW. Effects of porphyrias on skin. *Ciba Found Symp* 1989; 146:148-53.
40. Brody I. Dermal and epidermal involvement in the evolution of acute eruptive guttate psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 1984; 82:465-70.
41. Harvima IT, Naukkarinen A, Harvima RJ, Horsmanheimo M. Enzyme and immunohistochemical localization of mast cell tryptase in psoriatic skin. *Arch Dermatol Res* 1989; 281:387-91.

42. Harvima IT, Naukkarinen A, Harvima RJ, Aalto ML, Neittaanmaki H, Horsmanheimo M. Quantitative enzyme-histochemical analysis of tryptase and chymase-containing mast cells in psoriatic skin. *Arch Dermatol Res* 1990; 282:428-33.
43. Harvima IT, Naukkarinen A, Paukkonen K, Harvima RJ, Aalto ML, Schwartz LB et al. Mast cell tryptase and chymase in developing and mature psoriatic lesions. *Arch Dermatol Res* 1993; 285:184-92.
44. Farber EM. Neuropeptides in psoriasis. Volume of abstracts 17th World Congress of Dermatology, part I. Berlin 1987:142.
45. Harvima IT, Viinamaki H, Naukkarinen A, Paukkonen K, Neittaanmaki H, Harvima RJ et al. Association of cutaneous mast cells and sensory nerves with psychic stress in psoriasis. *Psychother Psychosom* 1993; 60:168-76.
46. Naukkarinen A, Harvima IT, Aalto ML, Harvima RJ, Horsmanheimo M. Quantitative analysis of contact sites between mast cells and sensory nerves in cutaneous psoriasis and lichen planus based on a histochemical double staining technique. *Arch Dermatol Res* 1991; 283:433-7.
47. Özdamar ŞO, Seçkin D, Yıldız L, Cantürk T, Kandemir B, Turanlı AY. Psoriasisde mast hücreleri.XV. Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı. İzmir: Doğruyol Matbaacılık. 1996:241-6.
48. Meininger CJ, Zetter BR. Mast cells and angiogenesis. *Semin Cancer Biol* 1992; 3:73-9.
49. Gruber BL, Marchese MJ, Kew R. Angiogenic factors stimulate mast cell migration. *Blood* 1995; 86:2488-93.
50. Azizkhan RG, Azizkhan JC, Zetter BR, Folkman J. Mast cell heparin stimulates migration of capillary endothelial cells in vitro. *J Exp Med* 1980; 152:93 1-44.
51. Folkman J. Angiogenesis : initiation and control. *Ann N Y Acad Sei* 1982;401:212-27.
52. Gordon JR, Galli SJ. Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF-alpha/cachectin. *Nature* 1990; 346:274-6.
53. Shea CR, Prieto VG. Mast cells in angioliomas and hemangiomas of human skin : are they important for angiogenesis? *J Cutan Pathol* 1994; 21:247-51.
54. Cohen MS, Rogers GS. The significance of mast cells in basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:514-7.
55. Roche WR. Mast cells and tumour angiogenesis: the tumor-mediated release of endothelial growth factor from mast cells. *Int J Cancer* 1985; 36:721-8.
56. Folkman J. Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 1985; 43:175-203.