

**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**HİSTOLOJİ- EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HELİCOBACTER PYLORİ (+) KRONİK AKTİF GASTRİTLİ VE  
DUODENAL ÜLSERLİ HASTALARIN MİDE BİYOPSİLERİNDE MAST  
HÜCRE YOĞUNLUĞU VE DİĞER HÜCRELERİN MORFOLOJİK  
YAPILARINDA MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: Doç. Dr. Celal KALOĞLU**

**Hayrettin KIZIL**

**20022412**

**SİVAS/2006**

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosunun 05.01.1984 tarihli toplantısında kabul edilen tez yazma yönergesine göre hazırlanmıştır.



## **TEŐEKKÜR**

Bu alıŐma konusunun seçimi, yürütölmesi, sonuçlandırılması ve değerlendirilmesi sırasında yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Celal KALOğLU' na sonsuz teŐekkür ederim.

ÇalıŐmalarım sırasında bilimsel deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Emel KOPTAGEL'e, Doç. Dr. Eray BULUT'a, Yard. Doç. Dr. Serpil Ünver SARAYDIN'a ve Dr. Ünal KARTAL'a yardımlarından dolayı teŐekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca çalıŐmalarımın çeşitli aŐamalarında yardımlarını esirgemeyen Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Kerim YILMAZ'a ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Dilek Sema ARICI'ya, Laboratuvar Teknikeri Mehmet ERTEMUR'a ayrı ayrı teŐekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Midenin Morfolojik Yapısı.....	3
2.1.1. Tunika Mukoza.....	3
2.1.2. Tunika Submukoza.....	7
2.1.3. Tunika Muskularis.....	7
2.1.4. Tunika Seroza.....	7
2.2. <i>Helicobacter pylori</i> .....	8
2.1.2. Mikrobiyolojik özellikleri.....	8
2.2.2. <i>H. pylori</i> Epidemiyolojisi.....	9
2.2.3. Bulaşma Yolları ve Patogenezi.....	9
2.2.4. Duodenal Ülser Patogenezindeki Rolü.....	10
2.2.5. <i>H.pylori</i> ile asit, gastrin, pepsinojen ve somatostatnin ilişkisi.....	13
2.2.6. Tanı.....	13
2.3. Mast Hücresi.....	13
2.3.1 Mast Hücresinin Kökeni.....	14
2.3.2. Mast Hücresinin Yaşam Siklusunu.....	15
2.3.3. Mast Hücrelerinin Biyolojik Özellikleri.....	16
2.3.4. Mast Hücre Mediatorleri.....	18
2.3.4.1. Granüllerdeki Mediatorler.....	18
2.3.4.2. Lipid Kaynaklı Mediatorler.....	19
2.3.4.3. Sitokinler ve Kemokinler.....	19
2.3.5. Mast Hücre Heterojenitesi.....	20

2.3.6. Mast Hücrelerinin Fonksiyonları.....	22
2.3.6.1. Alerjik İnflamasyonda Mast Hücreleri.....	22
2.3.6.2. Doğal Bağışıklıkta Mast Hücreleri.....	22
2.3.6.3. Kazanılmış Bağışıklık ve Mast Hücreleri.....	23
2.3.6.4. Yara İyileşmesi ve Fibroziste Mast Hücreleri.....	23
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Kontrol Grubu.....	26
3.2. Deney Grubu.....	26
3.3. Histolojik Preparasyon.....	26
3.4. Morfometrik Ölçüm Yöntemi.....	27
3.5. İstatiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. <i>H. pylori</i> Yoğunluğuna Bağlı Olarak Mast Hücre Sayısındaki Değişiklikler.....	28
4.2. Mukozal Hücrelerde Meydana Gelen Morfolojik Değişiklikler.....	28
4.3. Deney Grubu.....	29
4.4. Kontrol grubu.....	40
5. TARTIŞMA.....	43
6. ÖZET.....	47
8. SUMMARY.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49

## BİRİNCİ BÖLÜM

### 1.GİRİŞ VE AMAÇ

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) yüzyılımızın başından beri insan mide salgıları içerisinde görülmesine karşın kronik aktif gastrit ve peptik ülserler ile midenin adenokarsinomu arasındaki ilişkisi 1983 yılında anlaşılmıştır. *H. pylori* ilk kez Avustralya'da 1983'de Warren ve Marshall *Campylobacter* benzeri spiral mikroorganizmaların insan midesinde kolonize olduğunu göstermesiyle dikkatleri çekmiştir ve bu çalışmaları ile 2005 yılında Nobel Tıp Ödülünü almışlardır. (1). Bu mikroorganizmaları *Campylobacter* genusunda tamamen ayırmış; heliksel yapısı ve sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edildiği için *H. pylori* adını vermişlerdir (2).

*H. pylori* midenin antrumunda, mukus altındaki epitel hücre yüzeyinde kolonize olarak kronik aktif gastrit ve duodenal ülser oluşumundaki rolü ispatlanmıştır (2). Normal mide mukozasında organize bir lenfoid doku olmaması sebebiyle bu bölgenin immün yapısı savunmasızdır (3). Henüz aydınlatılmamış nedenlerden masumluğun üzerine bir de *H.pylori*'nin savunma mekanizmaları tarafından yeterince tanınmaması (4) eklenince bakterilerin mide mukozasına yerleşerek burada inflamasyona yol açması kolaylaşır. Mukozada bulunan *H.pylori* sayısı ile doku inflamasyonunun şiddeti arasında çok sıkı bir korelasyon mevcuttur (5). Bakteriler kemotaktik faktör sekresyonu aracılığı ile bölgeye monosit ve nötrofil migrasyonuna neden olur (6). Bununla birlikte, organizmanın bütünlüğünü ve dokunulmazlığını korumakla görevli olan immün sistemin bu bakterilere ve duodenumda oluşan doku hasarına vermiş olduğu yanıt hakkında bildiklerimiz yeterli değildir.

Mast hücreleri, kemik iliğinden köken alan, metakromatik granüller içeren hücrelerdir. Mast hücresi hemen hemen bütün dokularda bulunmakla birlikte, deri, gastrointestinal sistem ve akciğerlerdeki miktarları ve fonksiyonları önemlidir. Mast hücreleri dokuya özel fonksiyonlarıyla çevreden gelen küçük çaplı stimuluslara cevap verir (7). Hem insanlarda hem de hayvanlarda mast hücrelerinin proliferasyonu, allerjik hastalıklar, kronik iltahap, parazitik enfeksiyon, neoplazi ve bazı pulmoner hastalıklar ve fibrozislerde görülür (8). Mast hücrelerinin içerdiği güçlü biyolojik araçlarla yerel inflamatuvar reaksiyonlardan sorumludur. Çeşitli

stresli durumlar da mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olmaktadır. Mast hücreleri aktive olduğu zaman granülleri yüzeye doğru hareket eder, membranla birleşir ve içerdiği materyal salgılanır. Salgılarının bazıları, histamin ve diğer düşük moleküler ağırlıklı bileşenler gibi kolayca eriyebilen maddelerdir. Bir bölümünü ise proteoglikanlar, enzimler ve daha büyük proteinler gibi zayıf derecede eriyebilen moleküller oluşturur. Bu hücrelerin farklı özellikteki salgıları hastalıklarda mast hücrelerinin rolü ile ilgilidir (9).

Mast hücreleri granüllerinden saldıkları mediatörler aracılığı ile buldukları dokuda immun ve non immun çeşitli fonksiyonlar gerçekleştirirler. Ayrıca saldıkları histamin, heparin, prostoglandin E<sub>2</sub>, tümör nekroz faktör, kemotaktik faktörler ve triptaz gibi mediatörler aracılığı ile birçok patolojik olaydan da sorumludur (10). *H. pylori* bakterileri oral yoldan alındıktan sonra mide mukoza epitelinin yüzeyinde kolonize olarak doku hasarının oluşumuna ortam hazırlar (10). Fakat bunu ortamdaki, polimorfonükleer lökositlere ve mast hücrelerine rağmen nasıl yapabildikleri sorusunun tam cevabı halen bulunamamıştır. Bakterinin savunma amacıyla geliştirdiği uyum mekanizmalarından olan süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinin ikisinin birlikte fagositoza uğramış *H.pylori*'nin nötrofilin fagositik vakuolünde yok edilmesini önlediği düşünülmektedir (4). Mide biyopsilerinde *H.pylori*'yi fagositoze etmiş nötrofil ve monositlerin sayısı pek fazla değildir. *H. pylorinin* gerek non-spesifik savunma mekanizmalarından, gerek immün sisteminden korunabilmesinin farklı nedenleri olabilir.

Probleme açıklık getirmek amacıyla; *H. pylori*'ye ve onun oluşturduğu ortama cevap olarak mukozaya göç etmiş hücrelerden mast hücre yoğunluğu ve bu hücrelerin ortama verdikleri yanıtlar hakkında bildiklerimiz yeterli değildir.

Bu çalışmanın amacı, *H. pylori* (+) kronik aktif gastritli ve duodenal ülserli hastaların mide biyopsilerinde immün sistem elemanlarından olan mast hücrelerini, yoğunluğunu, degranülasyonunu, *H. pylori*'ye karşı vermiş olduğu yanıtın yoğunluğu ve granülasyonu ile ilişkilendirerek önemini araştırmak ve diğer hücrelerin morfolojik yapılarındaki değişiklikler incelemektir. *H. pylori* (+) kronik aktif gastritli hastalarda mast hücrelerinin saptanması ve çevre mukozal bağ dokusunda etkilenmiş hücrelerin morfolojik yapısının belirlenmesi bu tip hastaların tedavi süreçlerinin geliştirilmesi açısından önemli olabilir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Midenin Morfolojik Yapısı

Sindirim sistemi, sindirim yolları ve ilgili bezlerden oluşur. Mide, özefagus ve duodenum arasında yer alır. Sindirim kanalının genişlemiş bir segmentidir. Ana fonksiyonları; mideye gelen besinlere asidik bir sıvı eklemek, bunları mükümler bir aktiviteyle visköz bir kitle ( chyme) haline dönüştürmek, pepsin enzimi ile protein sindirimini başlatmaktır. Mide ayrıca lingual lipazın da yardımı ile trigliseridleri sindiren bir gastrit lipaz üretir (11).

En üste yer alan armut biçiminde fundus bölümü dışında, tubuler görünümde olan midenin çapı boş iken hemen hemen kalın bağırsak çapına eşitken, dolduğu zaman çok fazla genişler.

İçten dışa doğru tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika seroza olmak üzere 4 tabakadan oluşur.

#### 2.1.1. Tunika Mukoza

Gastrik mukozada, değişik uzunluklarda lamina propria içine uzanarak gastrik çukurcukları oluşturan bir yüzey epiteli bulunur. Midenin her bölgesi için karakteristik bir yapı gösteren dallanmış tübüler bezler gastrik çukurcuklara açılır. Lamina propria gevşek bağ dokusundan oluşmuştur. İçinde düz kas hücreleri ve lenfoid hücreler serpilmiş olarak bulunur. Mukoza, altındaki submukozadan bir düz kas tabakası olan muskularis mukoza ile ayrılır (11,12).

Midenin lümenine bakan yüzeyi çok sayıda küçük sirküler ya da ovoid epitel invaginasyonları gözlenir. Bunlar gastrik çukurcukların delikleridir. Yüzeyi ve gastrik çukurcukları örten epitel tek katlı prizmatik epiteldir ve hücrelerinin tümü mukus salgılar. Salgılanan mukus kalın bir tabaka oluşturarak hücreleri mide tarafından salgılanan kuvvetli asitin etkisinden korur. Epitel ince, lamina propria damardan zengin olduğundan mukoza gri pembe renktedir (11,12).

Mide boş iken birbirine paralel 6-8 sayıda longitudinal kıvrım görülür. Ruga (gastrik plika) olarak adlandırılan bu kıvrımlar mide gerilince kaybolur. Boş midenin mukoza ve submukozası ruga denilen uzamına kıvrımlar oluşturur. Mide

yiyeceklerle dolu olduğu zaman bu kıvrımlar yassılaşıır (11). Midenin iç yüzünde, makroskobik olarak küçük oluklarla birbirinden ayrılmış, düzensiz poligonal ya da yuvarlak biçimli, 1-6 mm çapta küçük kabartılar (area gastrica) seçilir. Area gastrikalara açılan pek çok (  $\text{cm}^2$  de 20.000) küçük çukurcuk (foveola gastrisi ) görülür. Foveolalar yüzey epitelinin invajinasyonları sonucu oluşur (12).

Foveola gastrisilere lamina propria da yer alan mide bezleri açılır. Foveolalar midenin değişik bölümlerinde farklı derinlikde olduğundan mide bezlerinin boyları da bölgesel olarak değişir. Foveolalar fundusta derin değildir. Mukoza kalınlığının 1/3 üst bölümüne kadar uzanır, pilorda mukozanın yarısına kadar derinleşir. Buna bağlı olarak fundus bezleri uzun, pilor bezleri kısadır.

Midede anatomik olarak 4 bölüm bulunur.

- 1- Kardias: Özefagus ile bağlantılı olan, dar şerit biçiminde bölüm.
- 2- Fundus: Kardianın sol tarafında, özefagial deliğin daha üstünde kalan kubbe biçiminde bölüm.
- 3- Korpus: Büyük sentral bölüm
- 4- Pilor: Korpustan sonra antrum pilori, daha sonra dar pilor kanalı ve daha da daralmış pilor bölümleri bulunur. Pilor, duodenuma açılır.

Kardia bölgesinde kardiak sfinkter (özefagial geri kaçımayı önler), pilorda pilorik sfinkter bulunur. Fundus ve korpus mikroskopik yapı olarak aynı olduğundan histolojik olarak sadece üç bölge ayırt edilebilir (12).

### **Kardiyak bölge**

Özefagus ile mide arasındaki geçiş bölgesi olan kardiya 1,5-3 cm genişliğinde dar, sirküler bir banttır. Lamina propria, basit ya da dallanmış tübüler kardiyak bezler içerir. Bu bezlerin son kısımları genellikle kıvrımlıdır ve geniş bir lümeneye sahiptir. Salgı yapan hücrelerin çoğu mukus ve lizozim üretir, ancak arada HCI salgılayan birkaç pariyetal hücre de bulunabilir. Bu bezler yapı olarak, özefagusun son parçasındaki kardiyak bezlere sahiptir (11).

### **Fundus ve Korpus**

Bu bölümlerin lamina propriası düz, tübüler gastrik bezler ( fundus bezleri ) ile doludur. Bunların 3/7'si birlikte bir gastrik çukurcuğun dibine açılır. Gastrik bezlerdeki epitel hücrelerinin dağılımı düzenli değildir. Bezlerin boyun parçasındaki kök, pariyetal ve müköz boyun hücreleri, tabanında ise pariyetal, esas (zimojen ) ve enteroendokrin hücreler bulunur (11,12).

**a. Kök hücreleri:**

Boyun bölgesinde az sayıda bulunur. Alçak prizmatik hücrelerdir. Oval nükleusları hücre bazaline yakındır. Bu hücreler yüksek mitotik aktiviteye sahiptir; bazıları çukurcuk ve yüzeydeki müköz hücrelerin yerini almak üzere yüzeye doğru hareket eder. Müköz hücrelerin döngü (turnover) süresi 4-7 gündür. Diğer yavru hücreler bezlerin daha derin kısımlarına göç ederler ve müköz boyun hücreleri ile pariyetal, esas ve enteroendokrin hücrelere farklılaşırlar. Bu hücreler yüzeyde olanlardan çok daha yavaş yenilenirler (11,12).

**b. Müköz boyun hücreleri:**

Bu hücreler gastrik bezlerin boyun parçalarındaki pariyetal hücreler arasında kümeler halinde ya da tek olarak bulunur. Müköz hücreler olmalarına karşın, müköz salgılarının yüzeydeki müköz epitel hücrelerinin salgısından oldukça farklı olmasını sağlayan morfolojik ve histokimyasal özellikler gösterirler. Bu hücrelerin şekilleri düzensizdir. Nükleusları hücre bazalinde bulunur. Apikal yüzeye yakın oval ya da yuvarlak PAS (+) reaksiyon veren granüller vardır. Bu hücrelerin fonksiyonları henüz bilinmemektedir ( 11,12).

**c. Pariyetal (Okzintik ) Hücreler:**

Pariyetal hücreler, daha çok gastrik bezlerin üst yarısında bulunur, tabanında çok seyrek. Yuvarlak ya da piramidal hücrelerdir. Merkezi yerleşimli, yuvarlak biçimli tek nükleusları vardır. Sitoplazmaları oldukça eozinofiliktir. Elektron mikroskop ile incelendiğinde, en belirgin özellikleri apikal plazma membranının yapıldığı derin sirküler invaginasyonlar (intraselüler kanaliküller) ve çok sayıda bulunan mitokondrilerdir. Dinlenme halindeki hücrenin apikal bölgesinde plazmalemmanın hemen altında çok sayıda tübuloveziküler yapılar görülebilir. Bu aşamada hücre az sayıda mikrovillusa sahiptir. Hidroklorik asit salgısı için



uyarıldığında, tübülveziküller hücre membranı ile kaynaşır ve daha fazla mikrovillus oluşur. Böylece hücre membranı yüzeyinde büyük bir artış sağlanmış olur. Tübülveziküller arasında, bu yapıların etkileşimlerinde rolleri olduğu sanılan aktin filamanları bulunur. Sitoplazmaları eozinofiliktir, bol kristal çok sayıda mitokondri ve hücre bazaline yakın belirgin bir Golgi kompleksi içerir. Salgı granülleri yoktur. Pariyetal hücreler 0.16 mol/l hidroklorik asit, 0.07mol/l potasyum klorür, eser miktarda diğer elektrolitler ve gastrik intrinsek faktör salgılar. Pariyetal hücreler esas olarak  $H^+$  iyonu salgılar. Bu hücrelerde bol miktarda bulunan karbonik anhidraz enziminin etkisiyle oluşan  $H_2CO_3$ 'in ayrışması sonucu oluşan  $H^+$  iyonu ortaya çıkar.  $H_2CO_3$  iyonları oluşuktan hemen sonra sitoplazmada  $H^+$  ve  $HCO_3^-$ 'a ayrışır. Pariyetal hücrelerde bol miktarda mitokondri bulunması bunların metabolik süreçlerinde enerji gereksiniminin oldukça yüksek olduğuna işaret eder. Pariyetal hücrelerin salgı aktivitesi farklı mekanizmalarla düzenlenir. Bunlardan biri kolinerjik sinir sonlanmaları yolu ile olur. Diğer histamin ve polipeptit kuvvetli yapısındaki gastrindir. Gastrin, mukozadan salgılanır ve hidroklorik asit yapımını güçlü bir şekilde uyarır (11,12).

#### **d. Esas (Zimojenik ) Hücreler**

Esas hücreler tübüler bezlerin alt bölümünde daha fazladır. Protein sentezi yapan ve salgılayan hücrelerin bütün özelliklerine sahiptir. Sitoplazma kaba endoplazmik retikulumdan ve ribozomdan zengin olduğu için bazofiliktir. Sitoplâzmalarındaki granüllerde inaktif pepsinojen enzimi bulunur. İnaktif pepsinojen midenin asit ortamına salgılandığı zaman bu proenzim, oldukça aktif bir proteolitik enzim olan pepsine dönüşür. İnsanda bu hücreler ayrıca lipaz enzimini de üretir (11,12).

Bez hücrelerinin çoğunluğunu oluşturduklarından bu hücelere esas hücre adı verilir. En çok bazal bölümde bulunurlar. Proteolitik enzim sentezlediklerinden ölümden sonra hemen parçalanırlar, tespitleri güçtür. Yaşam süreleri 15 gün–1 ay ya da daha fazladır. Protein salgılayan hücelere özgü organellerden zengindirler. Hücre piramit biçimlidir. Nukleus yuvarlak olup sentrik yerleşiktir. Salgı granülleri pepsinojendir. Pepsin antedanı olduğu için ( salgılandıktan sonra aktif pepsin haline geçer ) bu granüllere zimojenik granül denir. İnsanda pepsinojen lipaz,

(lipolitik aktivitesi zayıftır, fizyolojik önemi olup olmadığı şüphelidir) çocuklarda renin (sütü koagüle eder) esas hücrelerden salgılanır (12).

#### **e. Enteroendokrin Hücreler**

Bu hücreler gastrik bezlerin tabanında bulunur.

#### **Pilor**

Pilor, derin gastrik çukurcuklara sahiptir ve bunların içine dallanmış tübüler pilor bezleri açılır. Bu bezler kardiyak bölgenin bezlerine benzer. Pilorik bölgede, kardiyak bölgenin aksine uzun çukurcuklar ve kısa kıvrımlı bezler bulunur. Bu bezler önemli miktarda lizozim enzimi yanı sıra mukus salgılar. Gastrin salgılayan gastrin hücreler (G) pilor bezlerinin müköz hücreleri arasında bulunur. Gastrin, gastrik bezlerin pariyetal hücrelerinden asit salgılanmasını uyarır. Diğer enteroendokrin hücreler (D hücreleri ) somatostatin salgırlar. Bu hormon, gastrin dahil diğer hormonların salgılanmasını inhibe eder (11,12).

#### **2.1.2. Tunika Submukoza**

Sıkı bağ dokusu, büyük kan ve lenf damarları, sinir pleksusundan (Meisner) oluşmuştur. Lenfoid hücreler, eosinofilik lökosit, makrofajlar ve mast hücreleri içerir (11, 12 ).

#### **2.1.3. Tunika Muskularis**

Üç yönden düzenlenmiş düz kas liflerinden oluşmuştur. Dış tabaka longitudinal, orta tabaka sirküler, iç tabaka obliktir. Longitudinal ve sirküler kaslar özefagustaki kasların devamıdır, oblik kaslar kesintili bir tabaka oluşturur (12). Pilorda orta tabaka oldukça kalınlaşmıştır ve pilor sfinkterini oluşturur (11).

#### **2.1.4. Tunika Seroza**

Visseral periton yaprağıdır. Altında subseröz gevşek bağ dokusu bulunur (12). İncedir ve mezotelyum ile örtülüdür (11).

## 2.2 *H. pylori*

*H. pylori* (*H. pylori*), yüzyılımızın başından beri insan mide salgıları içinde görülmesine karşın, kronik aktif gastrit ve peptik ülserler ile midenin adenokarsinomu arasındaki ilişkisi 1983 yılında anlaşılmıştır (1). 1893 yılında Bizzozero köpek midesinde spiral bir mikroorganizma gözlemiş, 1906'da Krienitz benzer bir bakteriyi mide kanserli bir hastanın midesinden izole etmiş, buna rağmen bilim dünyası 1982 yılına kadar mideyi asitli ortamından dolayı steril kabul etmiştir. *H.pylori* ilk kez 1983'de Warren ve Marshall'ın Avusturalya'da *Campylobacter* benzeri spiral mikroorganizmaların insan midesinde kolonize olduğunu göstermesiyle dikkatleri çekmiştir (1). 1989 yılında Goodwin ve ark. bu mikroorganizmayı *Campylobacter* genusundan tamamen ayırmış; helikal yapısı ve sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edildiği için *H. pylori* adını vermişlerdir. Fiberoptik gastroskopi teknolojisinin gelişmesi, bu yöntemin gastrit ve peptik ülserli hastalara kolaylıkla uygulanabilmesi, günümüzde *H. pylori*'nin bu hastalıkların etiyolojisinde %30-50 oranında rol oynadığını göstermiştir. Peptik ülser etiyolojisinde genetik yatkınlık, çevresel ve stres faktörleri, asit sekresyonu, mukozal direnç bozukluğu gibi zemin hazırlayıcı faktörler yanı sıra mide mukozasında *H.pylori* varlığı da sayılabilir. Ancak, hastalar kadar asemptomatik bireylerin kanlarında da anti-*H. pylori* antikorlarının bulunması, bu mikroorganizmanın varlığında her zaman peptik ülserin de bulunabileceği düşüncesine uymamaktadır (1,2).

### 2.2.1. Mikrobiyolojik özellikleri

*H.pylori*, kısa sarmallı ve S harfi şeklinde (bazen kokoid formunda), katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif, 0.5-0.9x3 µm boyutlarında, gram (-) bir mikroorganizmadır. Tek uçtan çıkan 4-7 flajeli ile lofotriköz görünümdeki bu bakteri hareketlidir. Bakterinin dış membranı örtü şeklinde devam ederek flajelleri de kaplar (13).

*H. pylori* midede antrumda yerleşerek yaşar ve mukus içerisinde koloniler yapar. Üreaz enzimi ile üreyi amonyağa çevirip, çevresinde bazik bir ortam oluşturarak kendisini mide asidinin zararlı etkisinden korur. *Helicobacter* genusu içinde sadece *H.pylori* 'nin konakçısı insandır. *H. pylori* midede antrumda

mukus tabakası içinde serbest olarak yer almakla birlikte, adhezin aracılığı ile endotel hücrelerine yapışma ve hücre içi endositozu da söz konusudur. *H.pylori*'nin kronik aktif gastrit, peptik ülser (mide, duodenal), mide karsinomu ve Mucosal Associated Lenfoid Tissue (MALT) lenfoma ile ilişkisi ortaya konmuştur (14).

### **2.2.2.H. Pylori Epidemiyolojisi**

*H. pylori* enfeksiyonları dünyada oldukça yaygındır. Kalabalık yaşam, kötü hijyen koşulları ve düşük sosyoekonomik koşullar, enfeksiyon oranını arttırmaktadır. Enfeksiyona yakalanma oranları yaşla giderek artmaktadır. Etkenin bulaşma yolları tam olarak bilinmemekle birlikte, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, kontamine sular sorumlu tutulmaktadır. Diğer olası bulaşma yolları tükürük, mide salgıları, kontamine yiyecekler ve dışkı olabilir. *H.pylori*'nin kedilerde de saptanmış olması, bulaşma evcil hayvanların da rolünün olabileceği fikrini uyandırmaktadır (2).

Yaşamın ileri yıllarında görülen akut enfeksiyon ise antral mukozada oluşan peptik ülserle ilişkilidir. Bakteri haftalarca suda aktivitesini korur, akarsuda canlılığı devam eder. Sporadik vakalar hipoklorhidri ile alakalıdır. Mide entübasyon çalışmaları, hastalarda akut nötrofilik gastrit geliştiğini göstermiş, buna sebep olarak da *H. pylori* bulunmuştur (13,14).

### **2.2.3.Bulaşma Yolları ve Patogenezi**

*H.pylori* enfeksiyonunda genetik yatkınlık söz konusudur. *H. pylori* eşler arasında ve aile içi yakın temasla bulaşabilir. Ancak seksüel aktivite bir risk faktörü değildir. *H.pylori* bazı çalışmalarda dental plak ve tükürükten de izole edilmiştir. İçme ve kullanma sularında kontamine gıdalarla bulaşması söz konusudur. Kedi ve evcil kümes hayvanlarıyla da bulaşması söz konusu olabilir. *H. pylori*'nin su kaynaklı enfeksiyonlarda görülmesi ve feçesten izole edilmesi fekal-oral bulaşmayı da doğrular (5,14).

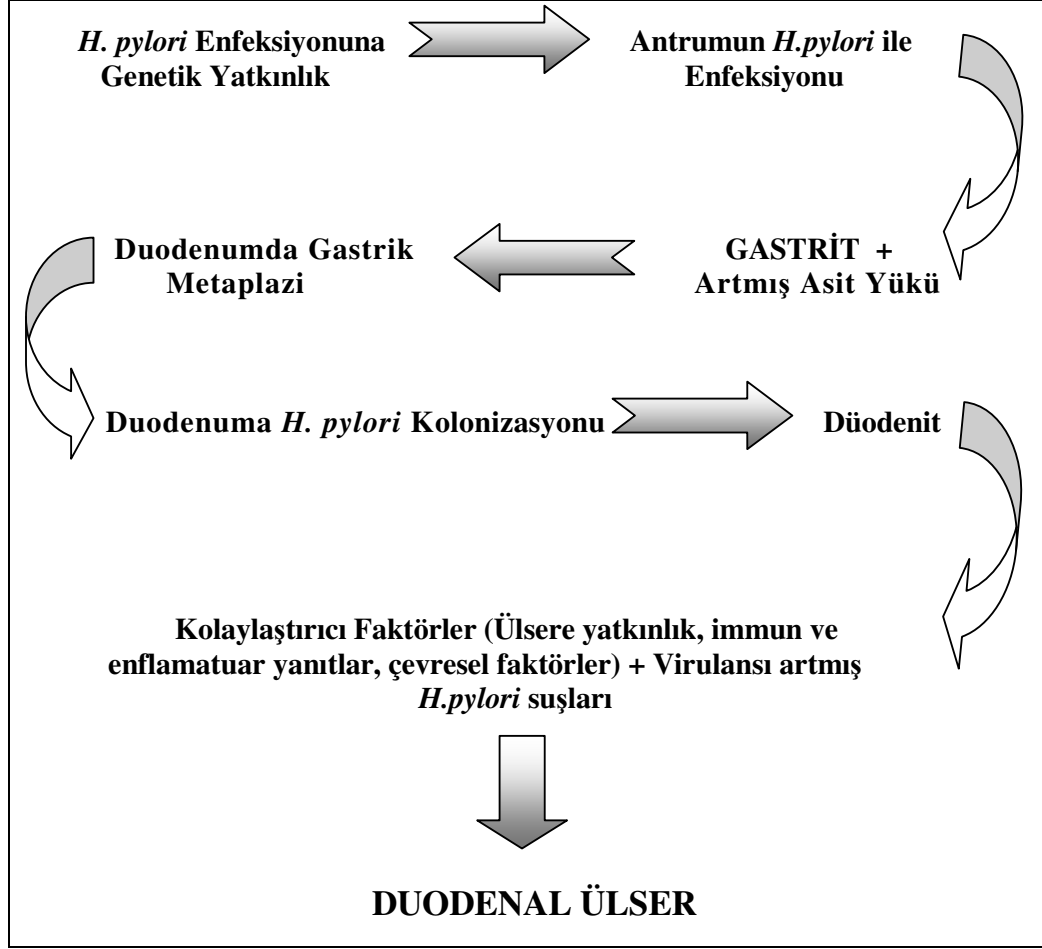
*H.pylori*'nin insan organizmasında tek yaşayabildiği yer mide mukozasıdır. Mukoza biyopsi örneklerinde bu bakteriye genellikle rastlanır; mide salgıları ile tükürük ve safrada da bulunabilir. Etkenin prevalansı gençlik çağlarında

yaklaşık %20 iken, yaşla birlikte artarak %50'lere çıkar. Bakterinin en sevdiği yer midenin antrum mukozasıdır. Bunun nedeni, bakterinin mukus salgısı yapan yerlerde daha kolay üreyebilmesidir. Burada doku invazyonu yapmadan yüzeye tutunarak çoğalır ve yaşar. Mide mukozasını örten mukus tabakasındaki nötrale yakın pH, mikroorganizmanın yaşamasını olanaklı kılar. Mide salgı bezlerinin derinliklerinde de üreyebilir. Bulunduğu yerde mukozalarda üreyerek mukozal değişikliklere ve kronik aktif gastrit ve peptik ülsera neden olur. Etkenin epidemik karakterlerde hipoklorhidri ve akut gastrit yaptığı da bildirilmiştir (15,16). *H. pylori*'nin oluşturduğu kronik aktif gastritte mukoza yüzeyinde bakteri kolonizasyonunun neden olduğu polimorf çekirdekli lökosit infiltrasyonu vardır. Bakteriye nötrofiller içinde fagosite edilmiş şekilde de rastlamak olasıdır (17,18).

#### **2.2.4. Duodenal Ülser Patogenezindeki Rolü**

*H.pylori* önce mukozada akut bir gastrit yapmakta, gastrit 20-40 yıllık yavaş bir süreç içinde kronik gastrit ve gastrik atrofiye dönüşmektedir. *H. pylori*'nin organizmaya alınmasını takiben, bazen semptomatik, fakat genelde asemptomatik seyreden 7-10 günlük bir akut nötrofilik gastrit oluşur. Daha sonra mikroorganizma visköz mukus tabakayı delerek yüzey epitel hücrelerinin apikal membranına yerleşir. Burada hücreye yapışarak çoğalır, hastaların büyük çoğunluğunun immun yanıtı *H.pylori*'yi ortadan kaldırmaya yeterli olmaz ve kişide ömür boyu devam eden ve ancak antimikrobiyal tedavi ile düzelebilen bir aktif kronik gastrit gelişir. *H. pylori* gastriti öncelikle mide antrumunda yerleşir, zamanla korpusta da geçerek pangastrit yapar. İleriki dönemlerde mukozada multifokal atrofi ve intestinal metaplaziye yol açar (Tablo I ). *H.pylori* gastritinin temel histopatolojik özellikleri, yüzey epitelinde dejenerasyon, glandüler atrofi ve intestinal metaplazi ile birlikte plazma hücreleri, monosit ve lenfositlerden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonudur (16, 19, 20,21).

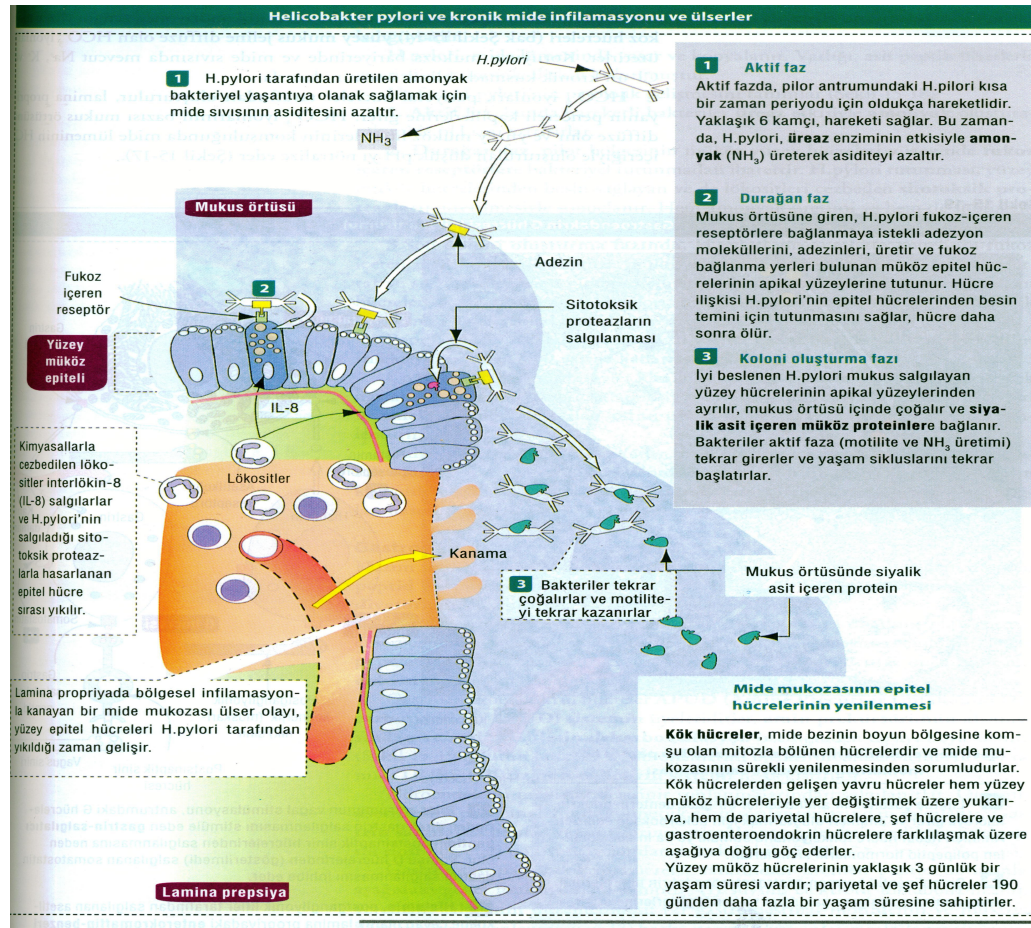
Tablo I. *H. pylori*'nin Peptik Ülser Oluşturma Mekanizması



Fonksiyonel dispepsi, üç hafta ya da daha uzun süre ile dispeptik semptomlar olmasına rağmen endoskopik, radyolojik ve biyokimyasal olarak herhangi bir patolojinin bulunmaması halidir. Fonksiyonel dispepside tipik olarak gündüzleri görülen ve üst abdomende sınırlı çeşitli rahatsızlıklardan (abdominal ağrı ve rahatsızlık, post prandiyal dolgunluk, gaz, geğirti, erken doyunluk, bulantı, kusma, retrosternal yanma, regürjitasyon) bir veya birkaçı birlikte görülebilir. Fonksiyonel dispepsinin toplumdaki nokta prevalansı %7-41 oranında verilmektedir. Tüm toplumun %1'i yılda en az bir kez fonksiyonel dispepsi nedeniyle doktora başvurmakta ve bunların %98'i reçete almaktadır.

Fonksiyonel dispepsili vakalarda *H. pylori* sıklığı, *H.pylori* 'nin etken olduğu bilinen hastalıklardan daha yüksek oranda pozitif bulunmuştur. Birçok klinikte fonksiyonel dispepsili gruplara doğrudan '*H. pylori* pozitif hastalar' gözüyle bakılmaktadır. Bu tür gruplarda tedavinin etkinliğini belirlemek de oldukça zor olup kemoterapinin 6. haftasında etkenin direnci kırılırken, 8. hafta sonunda semptomların gerilediği gözlenebilmektedir. Fonksiyonel dispepsili hastaların %40-68'inde katı gıdaların boşaltılmasında ciddi gecikmeler saptanırken, *H.pylori* (+) hastalarda gastrik boşalmanda gecikme sık görülmemektedir (22).

Tablo II. *H. pylori*'nin düodenal ülser oluşum mekanizması (23).



## 2.2.5. *H. pylori* ile asit, gastrin, pepsinojen ve somatostanin ilişkisi

Antrumda lokalize olan *H.pylori*'nin uyarıcı etkisi ile G hücrelerinden gastrin sekresyonu artmakta ve hipergastrinemi oluşmaktadır. Pepsin midenin fundus bölümü ve duodenumun Brunner bezlerinden salgılanan güçlü bir sindirim

enzimidir. Seruma da geçebilir ve kanda pepsinojen 1 ve pepsinojen 2 olarak bulunur. *H. pylori* enfeksiyonu ve duodenal ülseri olan hastalarda pepsinojen 1 ve 2 düzeyleri artmaktadır. *H.pylori*'nin başarılı eradikasyonundan sonra pepsinojen 1 ve 2 düzeyleri azalmakta fakat pepsinojen 1 / pepsinojen 2 oranı artmaktadır (14,19,20,22).

### **2.2.6. Tanı**

*H. pylori* tanısında invaziv (histoloji, kültür, hızlı üreaz testi) ve non-invaziv (üre nefes testi, serolojik testler, *H.pylori* Gaita Antijen Testi, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)) testler kullanılmaktadır. Serolojik testler daha çok kitle taramalarında ve geçmişteki *H. pylori* enfeksiyonu ile temasın varlığının araştırılmasında kullanılır. Dispeptik hastalarda önce serolojik araştırma yapılır. Tedavi öncesi histoloji ve kültür, tedavi takibinde ise üre solunum testi daha yararlıdır.

### **2.3.Mast Hücreleri**

Bağ dokularında bulunan mast hücreleri çok sayıda bazofilik granüller içerirler. Mast hücreleri genellikle yuvarlak veya oval olup 20-30 µm çapındadırlar. Nukleusları merkezi konumdadır ve sıklıkla intrasitoplazmik granüller tarafından maskelenmiştir. Salgı granülleri 0,3–2,0 µm çapındadır. Bu granüller içerdikleri glikozaminoglikanların asidik radikalleri nedeniyle metakromatik olarak boyanırlar (11).

Mast hücreleri ilk kez Paul Ehrlich tarafından tanımlanmış ve adlandırılmıştır. Ancak Paul Ehrlich'den önce 1863'de Von Recklinghausen tarafından yapılan çalışmada kurbağa mezenterine ait boyanmamış kesitlerde damarlara yakın yerleşimli granüllü hücreler tanımlanmıştır (24). Ehrlich bu hücrelerin, bağ dokusunu kateden kan damarları, kanallar ve sinirler gibi yapılar etrafında toplanma eğilimi olduğunu belirtmiştir (24). Aynı araştırmacı 1879'da yayınlanan bir çalışmasında, anilin boyaları ile metakromatik olarak boyanan ve daha önce plazma hücreleri olarak tanımlanmış olan hücrelerin fagositoz yaptıklarını ve sitoplazmalarındaki belirgin granüllerin fagositoz sonucu oluştuğunu düşünmüş ve bu yüzden hücrelere Almanca "iyi beslenmiş" anlamına



gelen mastzellen adını vermiştir (25,26, 27). Riley histamin ve heparinin birlikte mast hücresi içinde bulunabileceğini düşünmüş ve 1953-1955 yıllarında bu konuda çeşitli araştırmalar yapmıştır (24). Daha sonra yapılan çeşitli araştırmalarda, mast hücresi içinde bulunan heparin (Spicer 1960), histamin (Lagunoff 1961), serotonin (Benditt 1955), proteolitik enzimler (Lagunoff 1963) uygun histokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir (28). Yıllardan beri süren çalışmalar sonunda, bu hücrelerin temel fonksiyonlarının IgE aracılı allerjik durumlarda ve parazitlere karşı immun cevapta etkili bir rol oynamak olduğu düşünülmüştür (25).

Mast hücreleri kan dolaşımına sahip tüm türlerde mevcut olan filogenetik olarak eski hücrelerdir. Memelilerde mast hücreleri mineralize kemik, kıkırdak ve kornea gibi avasküler dokular hariç tüm vücutta çok yaygın olarak bulunur. Bağ dokularında özellikle mukozal yüzeylerde kan ve lenf damarları ile periferik sinirlere yakın yerleşimli olarak yer alırlar (29). Bu stratejik yerleşimden ötürü, allerjenler ve mikroorganizmalar gibi çevresel uyarılara maruz kalırlar, dakikalar veya saatler sonra önceden hazırlanmış veya yeni sentez edilmiş mediatörleri salgılamaya başlarlar (30,31). Günümüzde bu örneklerin mast hücrelerinin sağlık ve hastalığındaki işlevlerinin çok küçük bir bölümü olduğu anlaşılmıştır. Bugün mast hücreleri ve içerdikleri çok sayıdaki mediatörlerin doğal ve kazanılmış immunité, enfeksiyonlar, allerji, bazı kardiyovasküler ve nörolojik hastalıkların yanı sıra (32), yara iyileşmesi, fibrozis (33), anjiogenezis (29) ve otoimmün hastalıklarda (34) da rolleri olduğu düşünülmektedir.

### **2.3.1 Mast Hücresinin Kökeni**

Mast hücreleri kemik iliğindeki hematopoietik kök hücrelerden köken alırlar, fakat kemik iliğini terketmeden önce olgunlaşmaz ve dolaşıma progenitör hücreler olarak girerler (35). Dolaşımdaki progenitörler insan kanından c-kit<sup>+</sup> CD30<sup>+</sup> CD13<sup>+</sup> FceRr hücreler olarak izole edilmişlerdir. Bu populasyon hem progenitörleri hem de mast hücresi ya da monositlere farklılaşabilen bipotent hücreleri içerir (36). Progenitör hücreler 15.5 günlük fare fetusu kanında da saptanmıştır (32). Bunlar çok az granüle sahip olan, yüksek düzeyde c-kit, düşük düzeyde Thy-1 eksprese eden ve FceRI eksprese etmeyen ve herhangi

bir başka hücre tipine farklılaşma kapasitesine sahip olmayan hücrelerdir. Bu nedenle bu hücreler (mast hücrelerine farklılaşmak üzere) progenitör mast hücreleridir. Periferik dokulara ulaşmaya kadar periferik kanda ve lenfatiklerde dolaşır, vaskülarize dokulara gider, mikro çevresel faktörlerin etkisi altında fenotipik ve işlevsel olarak olgun mast hücrelerine farklılaşırlar. Granüllerin tamamen olgunlaşması gerçekleşmeden önce, dolaşımdaki mast hücre progenitörleri IgG reseptör FcγRIIb için düşük afinite gösterirler ve mast hücresi proteazları için mRNA içerirler. Mast hücreleri gelişimlerinin erken döneminde IgE reseptörlerine yüksek afinite gösterirler (32). Mast hücre prokürsörleri matrix metalloproteinase gelatinase B/MMP-9 üretebilirler, bu enzim mast hücrelerinin dokulara migrasyonu için temel olabilir (37).

### **2.3.2. Mast Hücresinin Yaşam Siklusu**

Mast hücrelerinin çoğalması, farklılaşması ve yaşamın sürdürülmesinin yanısıra adezyon, kemotaksis, aktivasyon, sekresyon gibi belirli işlevlerinin de mast hücre yüzeyinde eksprese edilen stem cell faktör (SCF) tarafından düzenlendiği bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (38). Mast hücre büyüme faktörü, Steel faktörü, ve c-kit ligand olarak da adlandırılan SCF, hem çözünebilir bir büyüme faktörü olarak salınmakta hem de stromal hücrelerin yüzeyinde eksprese edilmektedir (29).

Çeşitli inflamatuvar ve inflamatuvar/fibrotik hastalıkların tamir/yeniden yapım aşamasında mast hücre hiperplazisi görülmekle birlikte normal koşullar altında dokulardaki mast hücre sayıları nispeten sabittir (39). Gelişim sırasında ve erişkin yaşamda hücrelerin çoğalma ve ölüm hızları arasında bir denge korunur. Fizyolojik koşullar altında hücre ölümü en sık apoptozis yoluyla gerçekleşir. Dokulardaki olgun insan mast hücrelerinin yaşaması büyük ölçüde SCF'nin lokal üretimine bağlıdır, bunun azalması apoptozisle sonuçlanır (40). SCF'ye ek olarak çeşitli sitokinler (interlökin IL-4, IL-6, IL-9 vb.), bazı kemokinler (CCR3) ve retinoidler mast hücrelerinin yaşamasını düzenleyebilirler (30). Asai ve ark. fare mast hücrelerinde monomerik IgE'nin FcεRI reseptörüne bağlanarak apoptozisi önlediklerini ve böylece bu hücrelerin gelişmesini ve yaşamasını sağladığını bildirmişlerdir (41).

### 2.3.3. Mast Hücrelerinin Biyolojik Özellikleri

Mast hücreleri diğer hematopoietik kökeni hücrelerin aksine farklılaştıktan sonra da SCF ihtiva ederler. Bu durum belki de onların nötrofiller, monositler ve lenfositler gibi immünite ile ilgili hücrelerin bazı işlevlerine benzer bir çok özelliklere sahip olmalarını açıklayabilir (42). Mast hücrelerinin fagositoz yapmaları, antijeni işlemeleri, sitokin üretmeleri, vazoaktif madde salgılamaları bu özelliklerden bazılarıdır (31,42). Mast hücrelerinin fagositoz yaparak bakterileri öldürebildiği ve antijenleri işleyerek antijen sunucu hücreler gibi işlev görebildiği bilinmekle birlikte bunların etkisi asıl fagositlerden daha azdır (31).

Mast hücresi membranında IgE reseptörlerinin yanısıra, IgG ve kompleman reseptörleri gibi diğer reseptörler de bulunmaktadır (43). Pek çok etken, mast hücrelerinden mediatör salıverilmesini uyarır. Mast hücrelerinin uyarıya fizyolojik cevabı daha çok IgE reseptörleri vasıtasıyla olur. IgE'nin reseptörü ile bağlanması hücreyi aktive edip degranülasyona neden olmaz. Ancak "multivalent" antijenlerin, mast hücre yüzeyindeki reseptörlerine tutunan spesifik IgE'ler ile çapraz bağlar oluşturması mast hücre aktivasyonunu başlatır. Deneysel olarak, IgE reseptörlerine karşı antikolar ya da anti-IgE antikoları da mast hücrelerini aktive edebilirler. IgE aracılı mast hücre cevabı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yanı sıra parazitlere karşı savunma mekanizmasında da önemli bir rol oynamaktadır (42).

Son yıllardaki çalışmalar mast hücrelerinin immünglobulinlerin aracılığı olmadan da aktive olabileceğini göstermiştir. İnsan ve fare mast hücresindeki Toll-like reseptörlerin (TLR), çeşitli bakteriyel, viral ve fungal molekülleri tanımak suretiyle sitokin yapımını ve inflamatuvar cevabı uyardığı bildirilmiştir (44).

Price ve ark. tarafından insan mast hücrelerinde kemokin reseptörleri (CCR3) bulunduğu bildirilmiştir (45). CCR3, allerjik reaksiyonlarda dokulara eozinofillerin toplanmasına aracılık eden eotaksinler için reseptördür. İnsan mast hücrelerinde CCR3, hücre yüzeyinden çok intraselüler olarak bulunur ve IgE aracılı reaksiyonda selektif olarak hücre yüzeyine mobilize olur. Eozinofil ve

lenfositlerde ise CCR3 hücre içinde depolanmaz, hücre yüzeyinde sınırlıdır, bu mast hücrelerini onlardan ayıran bir özelliktir. Aktivasyonu takiben mast hücrelerinin CCR3'ü hücre yüzeyine mobilize olma yeteneği ve bundan sonra eotaksin interlökin 13 (IL-13) salınımını arttırmadaki uyarıcı rolü, kemokinlerin ve reseptörlerinin mast hücre fonksiyonunu düzenleme rolleri olabileceğini gösterir (45).

Nöropeptitler (substans P, somatostatin, vazoaaktif intestinal polipeptid, nörotensin vb.), bazı temel bileşikler (48/80 bileşiği, polymyxin B vb.), komplement anafilatoksinleri (C3a, C4a, C5a), sitokinler (IL-1, IL-3, granüosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör :GM-CSF) ile bazı ilaçlar gibi nonimmunolojik uyarılar da mast hücrelerini aktive edebilirler. İmmunolojik veya nonimmunolojik uyarılarla oluşan degranülasyon morfolojik olarak benzer görülmekle birlikte mediatör salınımına neden olan biyokimyasal olaylar farklı olabilir (42).

Mast hücrelerinde uygun uyarılar sonucu açığa çıkan çeşitli biyoaktif mediatörlerin bir kısmı (histamin, proteoglikanlar, proteazlar vb.) granüllerde önceden sentezlenip depolanır. Diğerleri ise IgE, antijen veya diğer uyarılardan sonra sentezlenip derhal serbest bırakılırlar (araşidonik asit oksidasyon ürünleri, platelet activating factor). Son yıllarda bunlara eklenen üçüncü grup sitokinler ve kemokinlerdir. Bunlardan tümör nekrozis faktör alfa (TNF-a) mast hücrelerinde hem önceden sentezlenip depolanmakta, hem de aktive olan hücrelerde sentezlenmektedir (46).

Mast hücrelerinin belirgin bir degranülasyon olmaksızın mediatör salgılayabilmeleri son yıllara kadar fazla kabul görmeyen bir konudur. Allerjik reaksiyonların aksine, otoimmün veya inflamatuvar olaylar sırasında mast hücrelerinin degranüle oldukları nadiren görülmüştür (46). Elektron mikroskopik düzeyde yapılan çalışmalar, belirgin bir degranülasyon olmaksızın, mast hücresi granüllerinin elektron yoğun yapısında değişiklikler oluştuğunu göstermiştir. Bu değişiklikler degranülasyon olmaksızın bazı maddelerin salgılandığını düşündürmektedir (47) Bu olay çeşitli araştırmacılar tarafından "piecemeal degranülasyon" veya "intragranüler aktivasyon", olarak

adlandırılmıştır (48). Bu tür bir aktivasyon, mast hücrelerinin bazı mediatörleri seçerek salgılayabilme yeteneğini gösteriyor olabilir. Bu yönde yapılan araştırmalardan biri interlökin 1'in (IL-1) mast hücrelerini uyararak, degranülasyon olmaksızın seçerek interlökin 6 (IL-6) salgılanmasına neden olduğunu bildirmektedir (49).

#### **2.3.4.Mast Hücre Mediatörleri**

Salgı granüllerindeki aminler, proteazlar ve proteoglikanlar ekzositoz yoluyla ani olarak serbestleşmek üzere depolanırken; aynı aktivasyon sinyali perinukleer membran ve endoplazmik retikulumda, eicosonoidlerin yapım işlemi için araşidonik asit serbestleşmesine neden olur (50).

##### **2.3.4.1. Granüllerdeki Mediatörler**

Histamin ve serotonin gibi biyojenik aminler salgı granül içeriğinin önemli bir kısmın oluştururlar. İnsanda mast hücreleri yalnızca histamin içerirken kemiriciler gibi bazı türlerin mast hücrelerinde serotonin de vardır (42). Hedef hücrelerde özel histamin reseptörleri -H1, H2, H3 ve H4 -bulunur. Bunlar histaminin çeşitli biyolojik aktivitelerine aracılık ederler. Örneğin H1 reseptörleri ile histaminin etkileşimi hava yolu ve sindirim sistemi düz kaslarında kontraksiyona neden olur. Histamin dakikalar içinde metabolize olduğu için, etkisi salgılandığı yerde veya yakınında olur (29).

İnsan mast hücrelerinde heparin ve kondroitin sulfat E proteoglikanları bulunmaktadır. Diğer türlerin mast hücrelerinde ise bunlara ek olarak başka proteoglikanlar da (örneğin sıçanlarda kondroitin sulfat di-B) tanımlanmıştır. Heparin ve kondroitin sulfat E mast hücre proteazlarını stabilize ederler ve bir çok enzimin biyolojik aktivitesini değiştirirler. Heparinin kuvvetli negatif yükü sayesinde, proteinlerin pozitif yüklü aminoasitleri ve glikozaminoglikan zincirinin polianyonik gruplar arasında elektrostatik güçler aracılığı ile etkileşimde bulunduğu inanılır (49). Örneğin triptaz, heparin proteoglikanı ile bir makromoleküler kompleks içinde etkileşimde bulunur. Bu durumun triptazın enzimatik aktivitesini sürdürebilmesi için gerekli olduğu bilinmektedir. Bu yüzden heparin antagonistleri triptaz aktivitesini inhibe ederler (51). Ekzositoza uğrayan proteoglikanların fibroblastlar ve endotelial

hücreleri içeren tüm bitişik hücreler tarafından reseptör uyumlu endositoz yoluyla sindirildiği sanılmaktadır (51). Heparinin güçlü bir antikoagulan olduğu bilinmektedir (48). Ancak kanda endojen heparin bulunmaz, bu yüzden kan pıhtılaşmasını düzenlemede fizyolojik bir rolü yoktur (52). Heparinlerin pek çoğu endotelium üzerinde heparin bağlayan growth faktörlerle (bunların çoğu major angiogenez mediatörüdür) etkileşimde bulunarak non-anti-koagulan aktivite gösterir (29).

Nötral proteazların miktarları ve tipleri türlere ve farklı mast hücre popülasyonlarına göre değişir. Kimaz; angiotensin 1'in angiotensin 2'ye dönüştürülmesi, mukus salgısının uyarılması, nöropeptitlerin parçalanması (50) trombin inaktivasyonu gibi çeşitli biyolojik işlevlerde görev alır. Triptaz ise; fibrinojenin yıkımında, latent kollejenazın aktivasyonunda, bazı nöropeptitlerin hidrolize edilmesinde ve nötrofillerin, eozinofillerin ve diğer inflamatuvar hücrelerin toplanmasını uyarmada etkilidir (52).

#### **2.3.4.2.Lipid Kaynaklı Mediatörler**

Aktive olan mast hücreleri hücre membranlarında bulunan öncü maddelerden lipid mediatörleri sentezlerler. Duruma göre değişen bu mediatörler; araşidonik asit metabolitleri, prostaglandin D2 (PGD2), tromboksanlar, lökotrienler ve trombosit aktive edici faktörden (PAF) oluşurlar. PGD2 trombosit agregasyonunu inhibe eder (52). Lökotrienler bronkospazmı uyarır, damar geçirgenliğini artırır, damarlardaki ve bağırsaklardaki düz kaslarda kontraksiyona neden olurlar. PAF trombositlerin toplanmasını ve degranülasyonunu sağlar (42).

#### **2.3.4.3.Sitokinler ve Kemokinler**

Mast hücresi fenotipine ve uyarıya göre çeşitli sitokinler sentezler (29). Bunlar mast hücresinin IgE aracılı aktivasyonundan sonra sentezlenen interlökinleri, (IL) granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörü (GM-CSF), kemokinleri ve önceden sentezlenen TNF-a' yı içerir (46). Mast hücrelerinin ürettiği bu maddeler otokrin etkiye sahip olabilirler ve doku unsurları (ör: endotelial hücreler ve fibroblastlar), lökositlerin kemotaksisi ile stimülasyonu üzerine etki etmek suretiyle inflamatuvar cevaplarda rol oynarlar (46). Mast hücre kaynaklı sitokinlerin bazıları inflamatuvar, diğerleri anti-inflamatuvar etkili olabilirler. Hatta bazı sitokinler farklı

koşullar altında her iki etkiyi de sergileyebilirler. Bunlara ek olarak, IL-10 ve TNF-a gibi mast hücre sitokinleri diğer sitokinlerin etkilerini module edebilirler (54).

### **2.3.5. Mast Hücre Heterojenitesi**

Mast hücreleri bir çok ortak özelliği paylaşmakla birlikte, ilk kez tanımlanmalarından beri homojen bir populasyon oluşturmadıkları bilinmektedir. 1895'de sıçanlarda farklı anatomik bölgelerde yer alan mast hücreleri arasında morfolojik farklılıklar saptanmıştır (42). Daha sonra 1905'de Maximow sıçan intestinal mukozasında atipik olarak boyanan mast hücrelerini göstermiştir (27). Enerback 1966'da sıçanlarda yaptığı çalışmalarda mast hücrelerini fiksasyon özellikleri ve histokimyasal boyanmalarına göre incelemiş ve bağ dokularında ya da intestinal mukozada bulunan bu hücrelerin biyokimyasal özelliklerini yansıtan iki farklı fenotipini tanımlamıştır (55). Bağ doku mast hücreleri ve mukozal mast hücreleri terminolojisi ortaya çıktıktan sonra, son yıllarda yapılan çalışmalar mast hücrelerinin biyokimyasal ve işlevsel olarak da farklılıklar gösterdiklerini kanıtlamıştır (48). İnsanlarda da birden fazla mast hücre tipinin varlığının saptanması ile bu hücrelerin fonksiyonlarına ilişkin çalışmalar hız kazanmıştır (42,50).

Tarihsel olarak kemiricilerde fenotiplerine ve doku lokalizasyonlarına göre iki temel mast hücresi tipi tanımlanmıştır: 1) T-hücrelerine bağımlı mukozal mast hücreleri (Mucosal Mast Cell: MMC), esas olarak gastrointestinal sistem mukozasında ve solunum yolunun lamina propriasında bulunurlar; 2) T hücrelerine bağımlı olmayan bağ doku mast hücreleri (Connective Tissue Mast Cell: CTMC); gastrointestinal sistem submukozasında, deride ve peritonda bulunurlar. Bununla birlikte MMC ve CTMC diğer yönlerden de bir çok farklılık gösterirler.

Bununla birlikte formalinle tesbitten sonra uzun süreli toluidin blue boyama tekniği ile MMC'lerin boyanabildikleri gösterilmiştir (56). MMC'ler kondroitin sulfat ve Rat Mast Cell Proteaz II (RMCP II) içerirken, CTMC'ler heparin ve Rat Mast Cell Proteaz I (RMCP I) içermektedirler. Sıçanlarda MMC'lerin, CTMC'lerden daha az histamin ve serotonin içerdikleri

bilinmektedir (48). Düşük pH'da alcian blue/safranin O boyaması ve berberin sülfat floresans boyamasının her ikisi de mast hücrelerinin proteoglikan içeriklerine bağlıdır (42). Alcian blue/safranin O boyamasında MMC'ler sadece alcian blue ile mavi boyanırken, CTMC'ler safraninle kırmızı boyanırlar (57). Berberin sülfat CTMC'lerin granüllerindeki heparin ile güçlü bir floresan kompleks oluşturur (58). MMC'ler fiksasyon tipi ne olursa olsun berberinle boyanmazlar.

Sıçanların peritoneal mast hücrelerinde karboksipeptidaz A benzeri bir enzim ve düşük seviyede triptaz saptanmıştır. Bunların MMC'de varlığı bildirilmemiştir (59).

EM çalışmalarında CTMC'lerin sitoplazmik granüllerinin ortalama 0.2-0.4  $\mu$ m çapları ile homojen görünümde oldukları, MMC'deki granüllerin ise amorf görünümlü fakat daha küçük oldukları görülmüştür (59). Bu mast hücre alt tiplerinin, mediatör salınımını etkileyen çeşitli maddelere verdikleri cevapların da farklı olması işlevsel heterojeniteyi gösterir. Bazı barsak parazitlerine karşı T- hücre bağımlı immün cevapta MMC'lerin sayısı önemli derecede artar. CTMC'ler ise bu durumda değişiklik göstermezler (42).

İnsan mast hücrelerinde heterojenitenin varlığına dair ilk kanıt fiksasyon özelliklerinin farklılığının gösterilmesi olmuştur (60). Bu çalışmada insan bağırsak mukozasındaki mast hücreleri Karnoy solusyonu ile fiksasyondan sonra metakromatik boyanma göstermişler, fakat formalinle fiksasyondan sonra boyanmamışlardır. Buna karşılık bağırsak submukozasındaki mast hücreleri kullanılan fiksatifden etkilenmeksizin metakromatik olarak boyanmışlardır.

İnsan mast hücrelerinin bu kriterlere göre MMC ve CTMC olarak ikiye ayırmanın yeterli olmadığı düşünülerek granüllerindeki farklı proteaz paternlerine göre iki temel mast hücre tipi tanımlanmıştır (61). Bunlardan biri yalnızca triptaz (MHT) içerirken; diğeri triptaz, kimaz, katepsin G ve karboksipeptidaz (MHTC) içerir. Histolojik olarak normal dokularda yapılan immünohistokimyasal çalışmalar MHT 'nin akciğer ve ince bağırsak mukozasında; MHTC 'nin ise deride ve gastrointestinal submukozada çoğunlukta olduğunu göstermiştir. Bu yüzden doku lokalizasyonuna göre insan MHT kemirici MMC'lerine uyarken, MHTC de kemirici CTMC'lerine uymaktadır (59). Ek olarak, rolleri henüz tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte,



mast hücrelerinin çeşitli insan dokularında, yalnızca kimaz (MHC) içerdikleri de gösterilmiştir (32).

İnsan mast hücrelerinin ince yapı düzeyinde de farklılık gösterdikleri saptanmıştır. TEM ve immun elektron mikroskopik incelemeler MHT tipi hücrelerin tomar benzeri (scroll-like) yapıdaki granüllerinde triptaz içeriğine sahip olduğunu, bu granüllerin MHTC hücrelerdeki granüllerden çok daha küçük olduğunu göstermiştir. Buna karşılık MHTC hücrelerde tomar benzeri yapıda granüller bulunmadığı, triptaz ve kimaz pozitif bu granüllerin kristal ya da ızgara/kafes benzeri yapıda olduğu saptanmıştır. Tam olmayan tomar benzeri yapılar her iki hücre tipinin granüllerinde bulunmaktadır (42).

### **2.3.7. Mast Hücrelerinin Fonksiyonları**

#### **2.3.6.1. Alerjik İnflamasyonda Mast Hücreleri**

Mast hücreleri, erken fazdaki klasik rollerine ek olarak, allerjide geç ve kronik evrelerde de önemli bir işleve sahiptir. Bu evrelerde mast hücreleri; eozinofiller, lenfositler gibi infiltre olmuş hücreler ve epitelyal hücreler, düz kas hücreleri, fibroblastlar gibi yerleşik yapısal hücreler vasıtasıyla aktive olabilirler ve bu hücrelerle etkileşebilirler. Aktive olmuş mast hücreleri eozinofillerin kemotaksisi, aktivasyonu ve yaşamasına yardım eden mediatörler salgılar. Ek olarak mast hücresi kökenli triptaz, eozinofillerde IL-6 ve IL-8 salınımını uyarır. Mast hücreleri, makrofajları ve epitel hücrelerini de lenfosit ve eozinofiller için kemotaktik maddeler oluşturmaları için uyarır (32).

#### **2.3.6.2. Doğal Bağışıklıkta Mast Hücreleri**

Mast hücreleri esas olarak mikroorganizmaların vücuda girebildikleri yerlerde bulunduğu için patojenlerle direkt temas kuran ilk inflamatuvar hücrelerden biri olarak değerlendirilebilir. Mast hücrelerinin, enfeksiyon bölgesine TNF- $\alpha$  salgıladığı, bunun dolaşımdaki nötrofiller gibi bakterisidal özellikleri olan lökositleri enfeksiyon bölgesine topladığı gösterilmiştir (62). Maurer ve ark SCF' nin verilmesi ile bunu izleyen mast hücre hiperplazisinin akut bakteriyel peritonitli normal farelerin yaşam süresini

arttırabildiğini bildirmişlerdir (63). Bakteriye enfeksiyon sırasında, mast hücreleri kompleman sistemi vasıtasıyla da aktive olabilmektedirler.

### **2.3.6.3 Kazanılmış Bağışıklık ve Mast Hücreleri**

Mast hücreleri, vasküler permeabilityi arttıran ve enfeksiyon bölgesine inflamatuvar hücrelerin toplanmasını sağlayan mediatörler salgılayarak kazanılmış bağışıklıkta yer alırlar. T hücrelerinin farklılaşması için gerekli IL-4 mast hücrelerinden salgılanmaktadır. Mast hücresi sitokinlerinin, B hücrelerinde IgE yapımını uyardığı, mast hücrelerinin antijen işleyebilen ve sunabilen hücreler olarak da kazanılmış bağışıklıkta rol oynadığı bildirilmiştir (64). Mast hücrelerini de kapsayan kazanılmış bağışıklık, IgE aracılı immun cevap örneklerinde ayrıntılı olarak incelenmiştir. Paraziter enfeksiyonlarda sıklıkla serum ve doku IgE düzeyleri ve mast hücre sayıları artmaktadır. Mast hücreleri lokal cevabı etkileyen mediatörler salgılayarak parazitleri direkt olarak etkileyebilir, eozinofiller gibi diğer hücrelerin toplanmasını ve aktive olmasını sağlayabilir, mukus sekresyonunu ve bağırsak peristaltizmini arttırarak parazitlerin atılmasına yardımcı olabilirler (42). Mast hücrelerinin kazanılmış bağışıklıktaki rolünün, olasılıkla T- hücrelerinden köken alan IL-3 vasıtasıyla düzenlendiği gösterilmiştir. Lantz ve ark., bağırsak nematodu olan *Strongyloides venezuelensis* ile enfekte farelerde, IL-3'ün bağışıklığı ve dokudaki mast hücre sayısını arttırdığını gözlemişlerdir (65).

### **2.3.6.4. Yara İyileşmesi ve Fibroziste Mast Hücreleri**

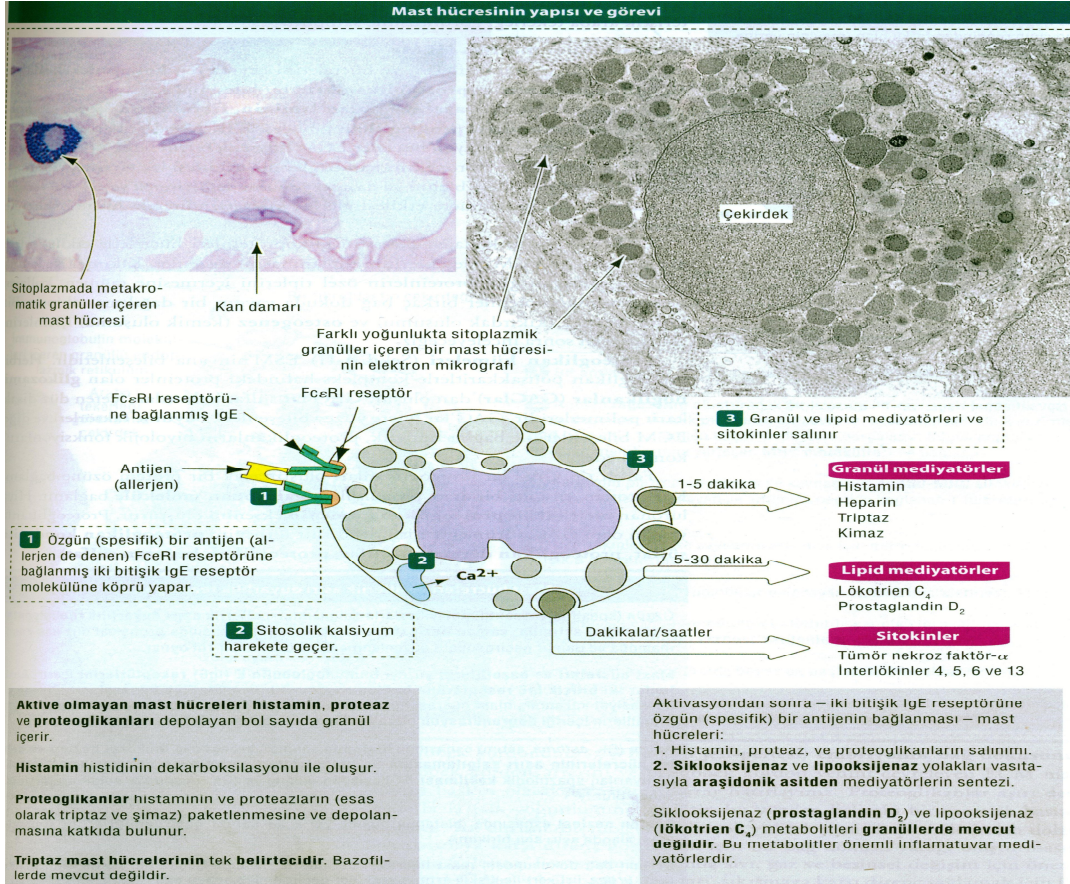
Mast hücreleri fizyolojik yara iyileşmesi ve fibroziste görev alırlar. Akciğer, deri, sindirim sistemi, karaciğer, göz ve kalp gibi çeşitli hedef organlarda oluşan, farklı etyopatolojilere sahip bir çok fibrotik hastalıkta mast hücre hiperplazisi ve degranülasyon bulguları vardır. İdiopatik akciğer fibrozisi, bleomisin veya radyasyonun başlattığı fibrozis ve astımda akciğerlerdeki ; skleroderma, hipertrofik skarlar ve keloid'de derideki; postoperatif peritoneal adezyonlarda ve Crohn hastalığında bağırsaklardaki mast hücrelerinin sayıca arttığı bildirilmiştir. Mast hücre stabilizatörü olan nedocromil sodiumun inflamasyon ve fibrozisi azaltması, kronik inflamasyon ve fibroziste mast hücrelerinin önemli bir patolojik rol oynadığını göstermektedir (66).

Mast hücreleri fibrozisin esas sorumluları olan fibroblastları direkt etkileme potansiyeline sahiptir. İnsan mast hücre serisi 1 (human mast cell line-1: HMC-1) ile yapılan çalışmalar bunların insan akciğer, deri ve bağırsak fibroblastlarının çoğalmasını uyardığını, kollajen matriksin retraksiyonunu kolaylaştırdığını göstermiştir . Histamin ve heparin fibroblastların çoğalmasını ve kollajen sentezini arttırmaktadır (42). Antihistaminik ilaçların bu etkileri inhibe etmeleri mast hücre kaynaklı histaminin fibrogenik potansiyelini göstermesi bakımından önemlidir. Mast hücresindeki triptaz ve kimazın her ikisinin de fibronektin, laminin, kollajen tip IV ve V'i yıkıma uğratabildiği gösterilmiştir. Triptaz normal akciğer ve deri fibroblastlarında tip 1 kollajen yapımını uyarmaktadır (66).

Bazı mast hücreleri transforming growth faktör (TGF)-beta, IL-4, IL-6, IL-13 ve nerve growth factor (NGF) gibi sitokinlerle birlikte pro-fibrogenik aktiviteler gösterirler. Örneğin NGF insan akciğer, deri, ve konjunktiva fibroblastlarının migrasyonunu, myofibroblastlara farklılaşmasını ve kollajen jel kontraksiyonunu artırır, fakat çoğalma ve kollajen sentezini arttırmaz; bunlar yara iyileşmesinin başlangıç ve son evrelerinde bu faktörün önemli rolü olduğunu göstermektedir (32).

Mast hücre kemokinleri monosit/makrofaj lökosit ve lenfositlerin kemotaksisine neden olur. Bu hücreler mast hücrelerini uyaran ve anjiogenezi düzenleyen moleküller salgılayabilirler. Mast hücresi sitokinleri komşu hücreleri de (fibroblast/stromal hücreler) aktive ederler ve bunların proanjiogenik faktörler ve anti-anjiogenik proteinler salgılamalarına neden olurlar. Hem mast hücreleri tarafından hem de çevre doku hücrelerinden salgılanan VEGF, bFGF, ve TGF-P gibi pro-anjiogenik faktörler mast hücreleri için kemotaktik olup, neovaskularizasyon bölgelerinde mast hücre sayısının artmasını sağlarlar (67).

Tablo III. Mast hücrelerinin yapı ve görevleri (23).



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğine başvuran hastalardan 2005–6/4'nolu etik kurul kararıyla 01.06.2005 – 30.07.2005 tarihleri arasında alınan biyopsi doku örnekleri kullanıldı.

#### 3.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubu olarak, çeşitli nedenlerle mide antrum ve korpusundan 2'şer adet biyopsileri alınan fakat histopatolojik olarak bir anormalliğe rastlanmayan, ya da nonspesifik bulgular taşımadığı kaydedilen 19 olgu kullanıldı.

#### 3.2. Deney Grubu

Deney grubu olarak, çeşitli nedenlerle mide antrum ve korpusundan 2'şer adet biyopsileri alınan *H. pylori* (+) kronik aktif gastritli ve duodenal ülserli bulgular taşıyan 30 hastanın mide biyopsileri kullanıldı.

#### 3.3. Histolojik Preparasyon

Alınan biyopsi doku örneklerinin birer adeti % 3'lük glutaraldehit ile fikse edildi ve fosfat tamponundan geçirildi. % 2 lik Osmium tetraoksitte 2 saat bekletilen biyopsi doku örnekleri tekrar fosfat tamponuna alındı. Daha sonra artan dereceli etil alkol serilerinden geçirilerek dehidre edilen örnekler propilen oksitte şeffaflaştırılarak epoksi rezin serilerinden geçirildi. Rezine gömülen doku örnekleri 60 °C etüvde 48 saat polimerize olmaya bırakıldı. LKB 2088 Leica (Berlin, Germany) ile alınan yarı-ince kesitler toluidine blue boyama yöntemi ile boyanarak, Jenamed-II (Carlz zeiss, Bundesrepublik, Germany) metakromazi gösteren mast hücrelerinde degranülasyon morfometrik yöntemle incelendi.

Diğer doku örnekleri ise % 10'luk tamponlanmış nötral formalinde fikse edildi. Artan dereceli etil alkol serilerinden geçirilerek dehidre edilen örnekler ksilende şeffaflandırılarak parafine gömüldü. Parafin bloklardan alınan 5-10 µm kalınlıklarında kesitler hematoksilin-eozin ile boyandı. Boyanan kesitler Jenamed -

II ve Olympus BX51TS (Hamburg, Germany) marka mikroskoplarda incelenerek *H. pylori* (+) ve *H. pylori* (-) likleri histoloji testiyle (basit ve oldukça kesin bir test ) belirlendi. Uygun alanlardan değerlendirmek üzere kademeli büyütmelelerde fotoğraflar çekildi.

### **3.4.Morfometrik Ölçüm Yöntemi**

Her bloktan alınan kesitler yasak çizgili çerçeve kullanılarak sistematik random olarak örneklendi. Dokulardaki mast hücre sayısı skorlama yöntemi kullanılarak semikantitatif olarak belirlendi. Alan örnekleme sırasında toplam X400 mikroskop büyütmesi kullanıldı.

### **3.5. İstatiksel Analiz**

Boyanan kesitlerden skorlama yöntemi ile belirlenen mast hücre sayıları deney ve kontrol grupları arasındaki mast hücre sayısı arasındaki ilişki Mann-Whitney U Testi ile gösterildi. Kesitler Olympus BX51TS mikroskopta incelenerek uygun alanlardan fotoğraflar çekildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. *H. pylori* Yoğunluğuna Bağlı Olarak Mast Hücre Sayısındaki Değişiklikler

Olguların 23'ü erkek, 26'sı kadındı. Ortalama yaş 47 (17-82) idi. Olguların 19'u *H. pylori* (-) (Şekil 4) , 30'u *H. pylori* (+) (Şekil 3) idi. Mast hücre sayısı Mann-Whitney U Testi yapılarak antral gastritlerde *H. pylori* (-) olgularda  $5,6 \pm 2,5$  iken , *H. pylori* (+) olgularda  $10,1 \pm 5,1$  bulundu (Tablo IV) .

Tablo IV. *H. pylori* yoğunluğu ve mast hücre sayısı arasındaki ilişki

<i>H. pylori</i> ile Antrum ve Korpusta Mast Hücre Dağılımı		n	Ortalama ( $\bar{x}$ )	Standart sapma (s)	Standart hata ( $S_x^2$ )
Antrum Mast Hücre Sayısı	Kontrol grubu	19	5,6316	2,4543	,5630
	Deney grubu	30	10,1000	5,1418	,9388
Korpus Mast Hücre Sayısı	Kontrol grubu	19	4,1579	1,9794	,4541
	Deney grubu	30	6,7333	4,1600	,7595

*H. pylori* (-) olgularla *H. pylori* (+) olgular arasında mast hücre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p < 0.05$ ) bulundu. Çalışmamızda *H. pylori* yoğunluğu ile mast hücre sayısının artışı arasında bir paralellik gözlemlendi. Peptik ülserli olgularda ( *H. pylori* (+) ) korpusta ve daha çok antrumda mast hücre sayısında artma gözlenmiştir.

### 4.2. Mukozal hücrelerde meydana gelen morfolojik değişiklikler

*H. pylori* (+) olguların çoğunda parietal hücrelerde anormal derecede geniş kanaliküller ve vakuol benzeri yapılar gözlemlendi (Şekil 8). Esas hücrelerde ise zimojenik granül yoğunlaşmaları ile birlikte vakuol sayısındaki artış dikkat çekmektedir (Şekil 9).

### 4.3. Deney Grubu

Deney grubu, 30 olgunun *H. pylori* (+)'liği ile mast hücre sayısı arasındaki ilişki gösterilmiştir (Tablo IV). Lümende *H. pylori* kolonizasyonu, epitel hücrelerine yapışmış ve hücre içlerine girmiş *H. pylori*'ler buna bağlı olarak epitel doku hasarı görölmektedir (Şekil 1).

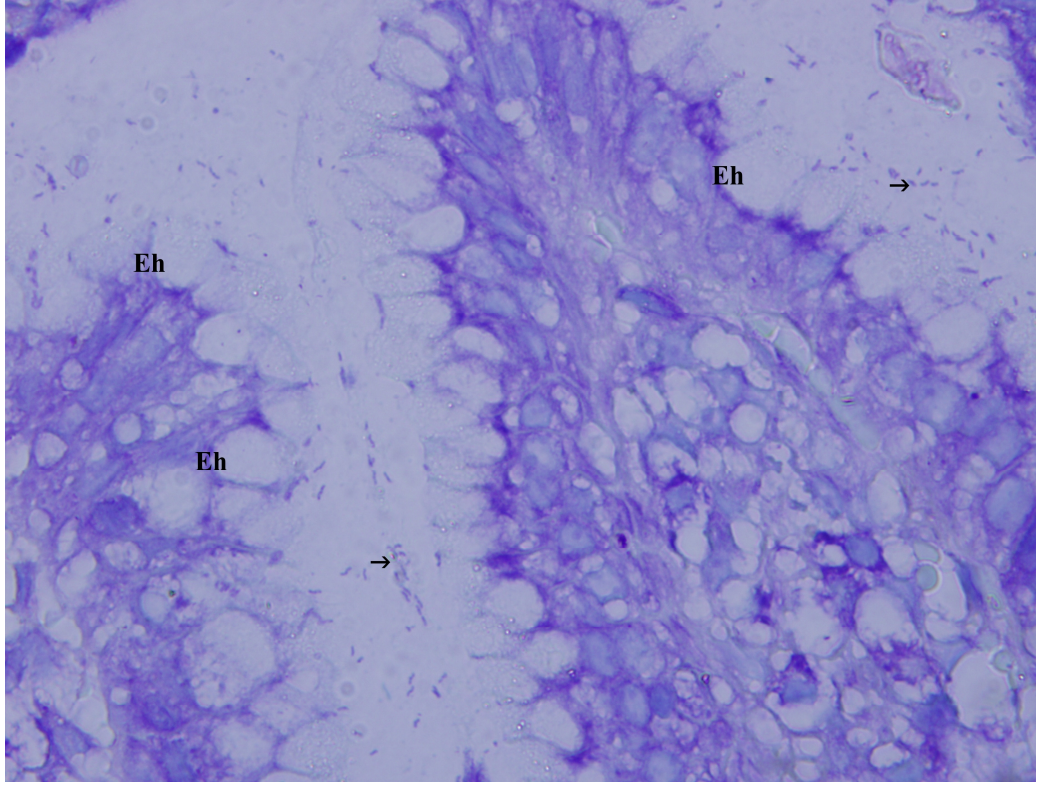
Antrumda plazma hücre sayısında yoğunlaşmalar olup, özellikle bu yoğunlaşmalar kapiller kan damarı çevresinde daha fazla olduğu görölmüyor. (Şekil 2).

*H. pylori* yoğunluğuna bağlı olarak mast hücre sayısında artış gözlenmekte (Şekil 3) olup bu artış istatistiksel olarak (Tablo IV) anlamlı bulunmuştur. Mast hücre yoğun olduğu bölgelerde, plazma hücre yoğunlaşması da görölmektedir. (Şekil 3). Bu yoğunlaşmalar daha çok kapiller çevresinde olmaktadır. Ayrıca mast hücre yoğunlaşmasının bulunduğu bölgelerde kapil artışı da görölmektedir. Bu artış tüm olgularda olmayıp bazı olgularla sınırlıdır (Şekil 2).

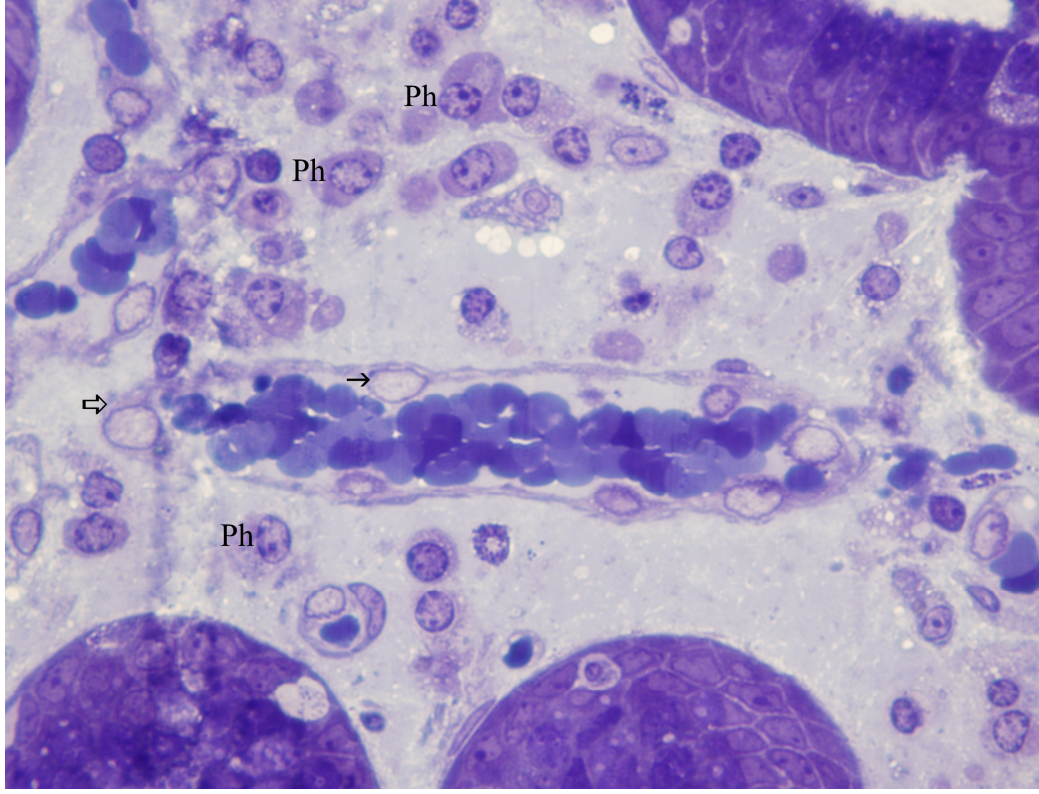
Bazı olgularda lokal olarak lenfosit yoğunlaşmaları görölmektedir. Bu yoğunlaşmalar daha çok doku hasarının olduğu kısımlarda olup, *H. pylori* (+) olguların tamamında bulunmamaktadır (Şekil 4).

Glandüler atrofiler, apikal yüzeyden başlayıp bazı glandlarda bazal yüzeye kadar ilerlemiştir. Özellikle atrofilerin gerçekleştiği glandlarda lümende salgı birikimleri görölmektedir. Aynı kesitte bazı glandlar tamamen atrofiye uğramışken bazılarında hiçbir hasar olmaması düşündürücüdür (Şekil 5,7,10).

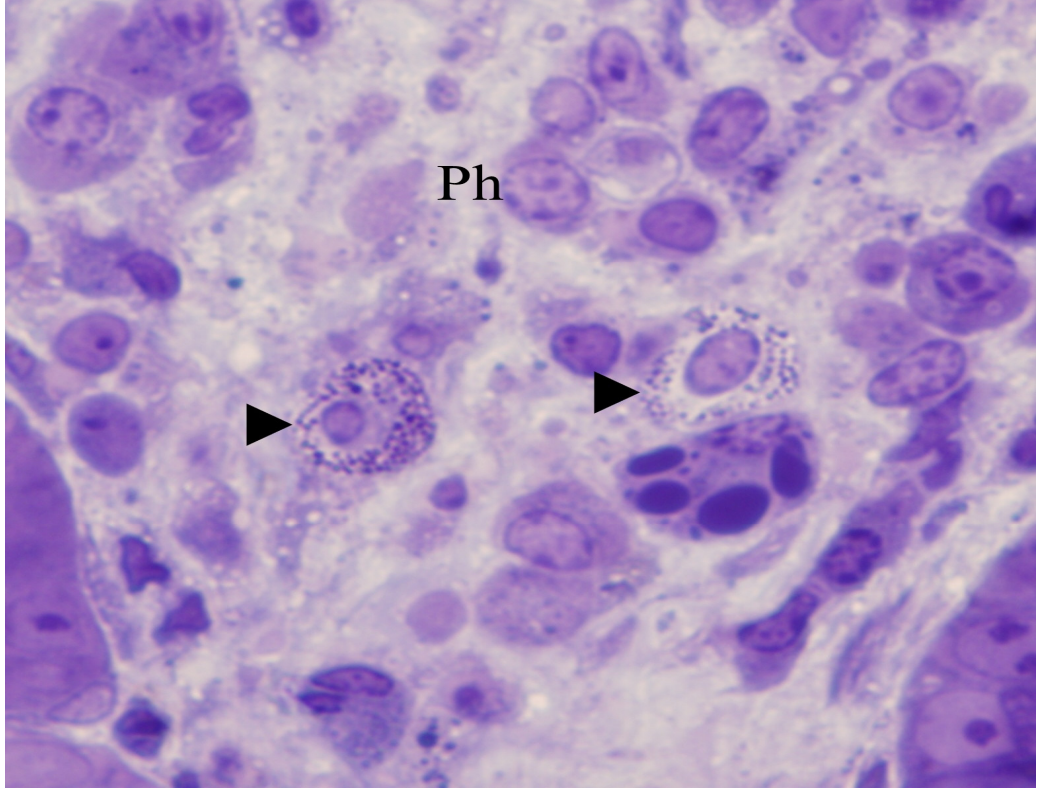




Şekil1. Deney grubu mide biyopsi örneğinde *H. pylori* (→) yoğunlaşması ve yüzey epitelinde dejenerasyon (Eh) görülmektedir. Boyası: Hematoksilen-Eozin. X400

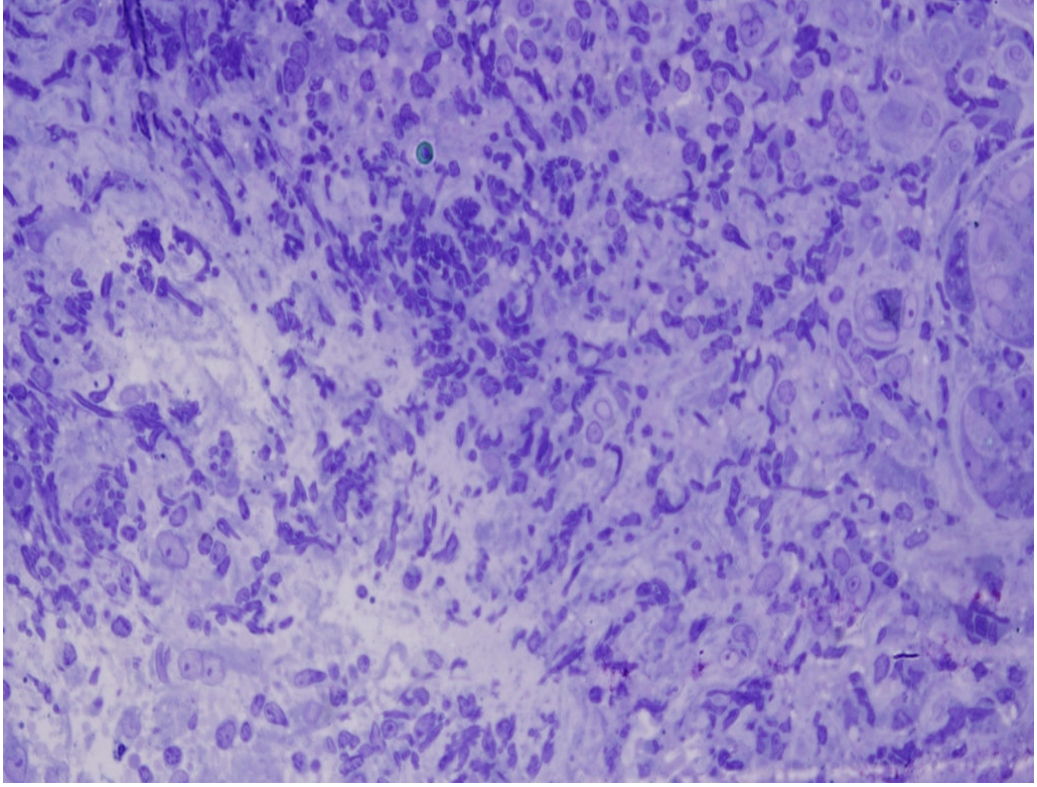


Şekil 2. Antrumda plazma hücre yoğunlaşması görülmektedir. Kapiller kan damarı (⇨), endotelyum hücreleri (→), plazma hücreleri (Ph), Boyası: Toluidine mavisi, X1000

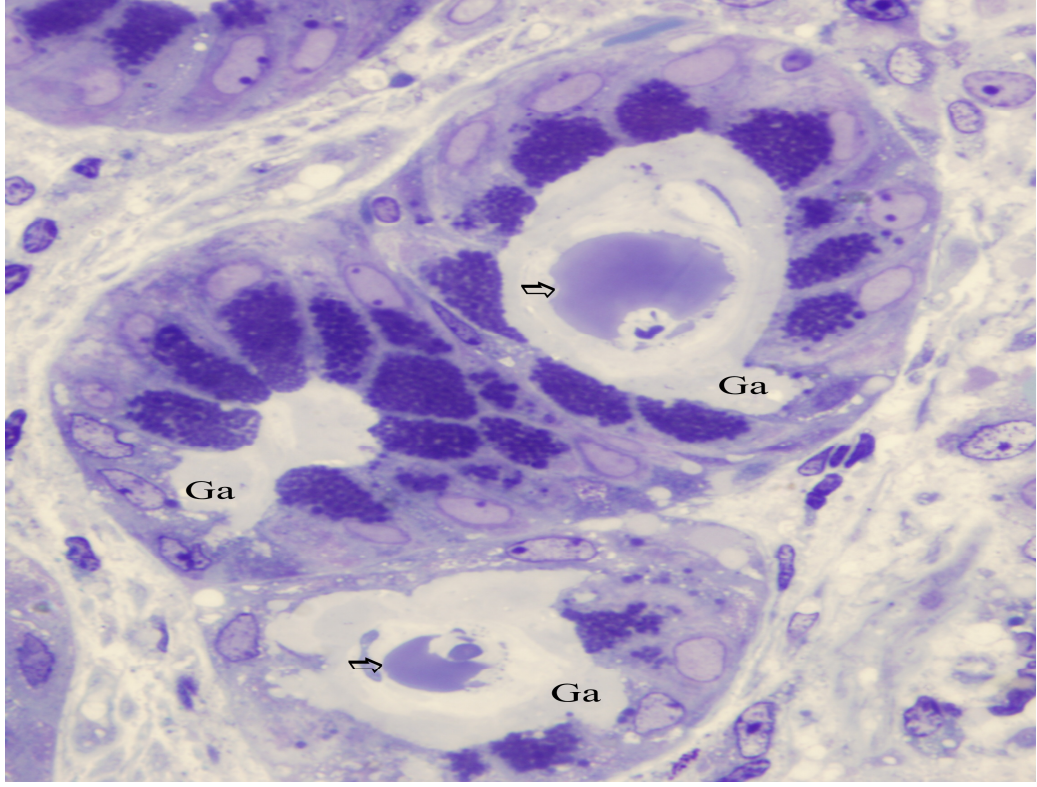


Şekil 3. Deney grubundan mast hücreleri (►) ve plazma hücrelerinin (Ph) bir arada görünümü. Boyası: Toluidine mavisi X1000

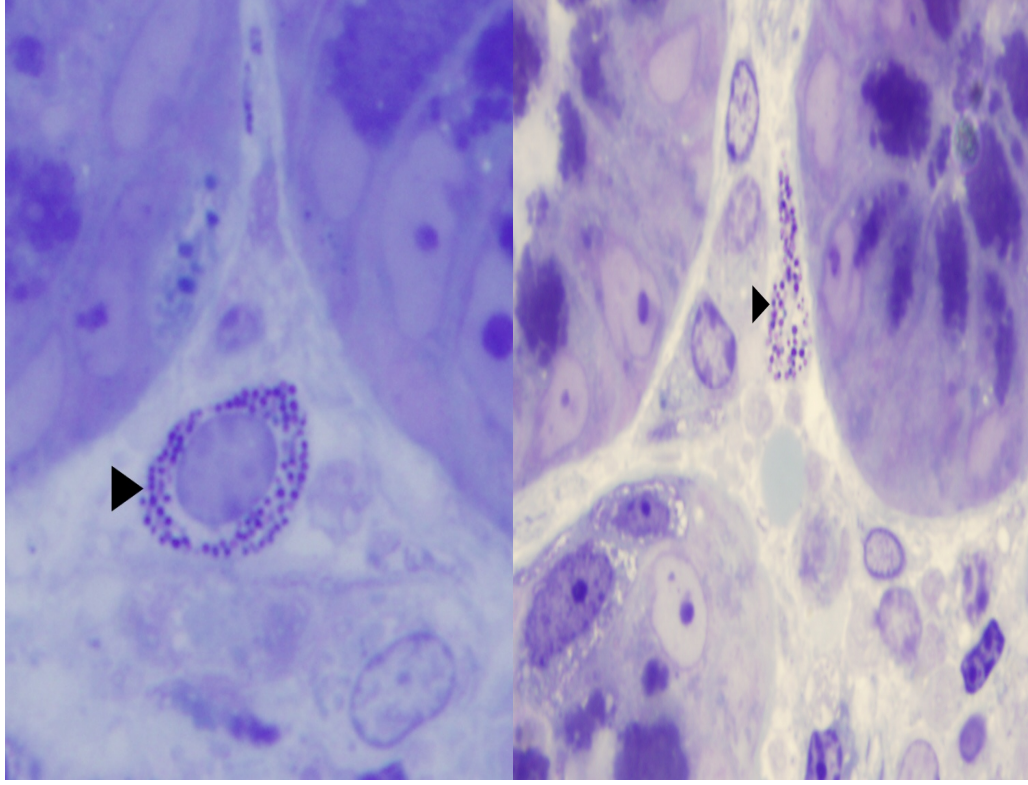




Şekil 4. Deney grubunda lenfosit yoğunlaşmasından bir görünüm. Boyası: Toluidin mavisi X400

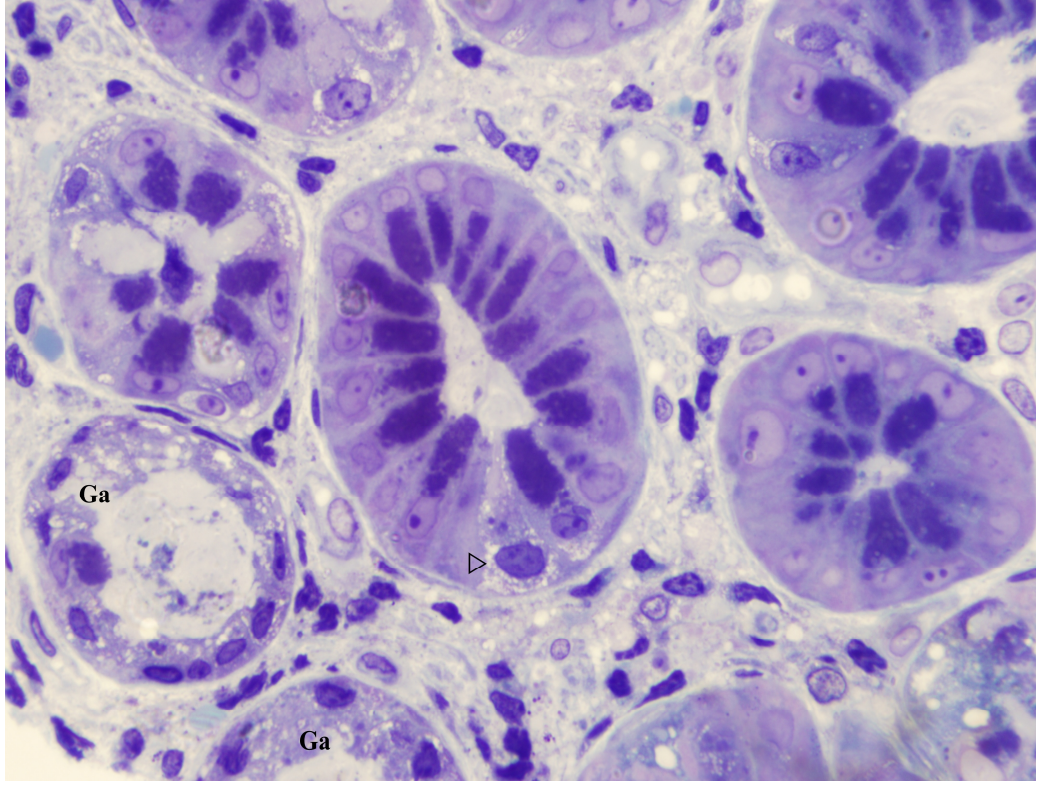


Şekil 5. Antrumda glandüler atrofi (Ga) ve lümende salgı birikiminden (⇨) görünüm. Boyası: Toluidine mavisi X1000

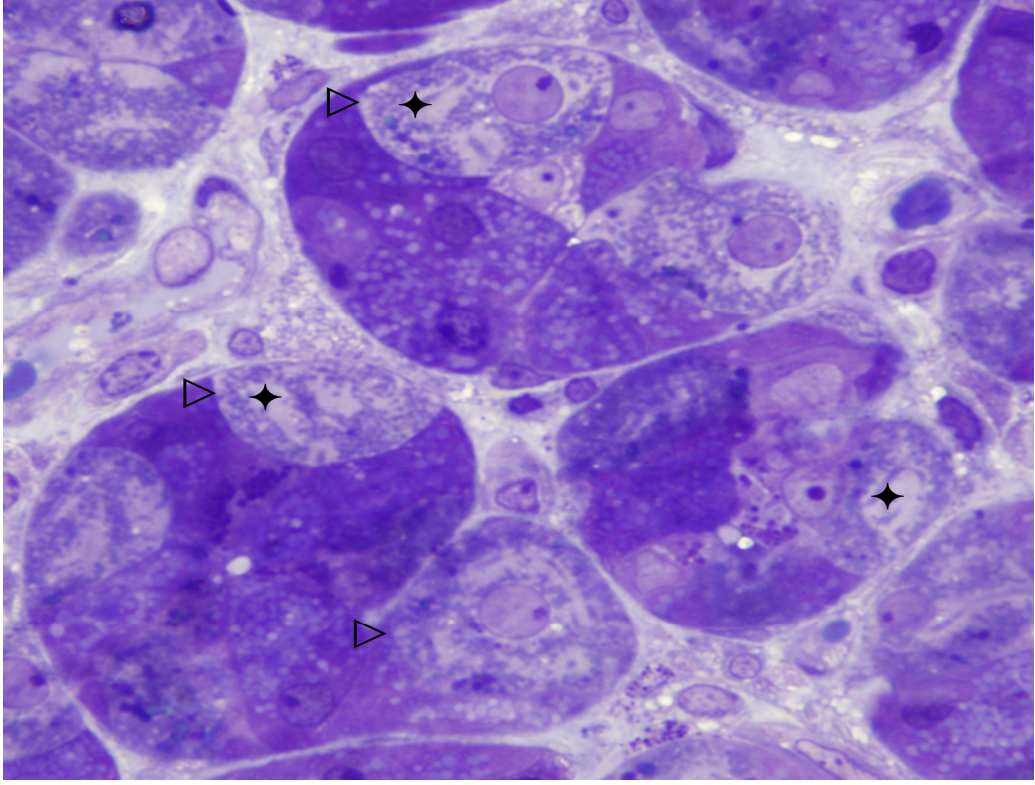


Şekil 6. Mast hücre görünümleri. Mast hücreleri (►), Boyası: Toluidin mavisi, X1000.



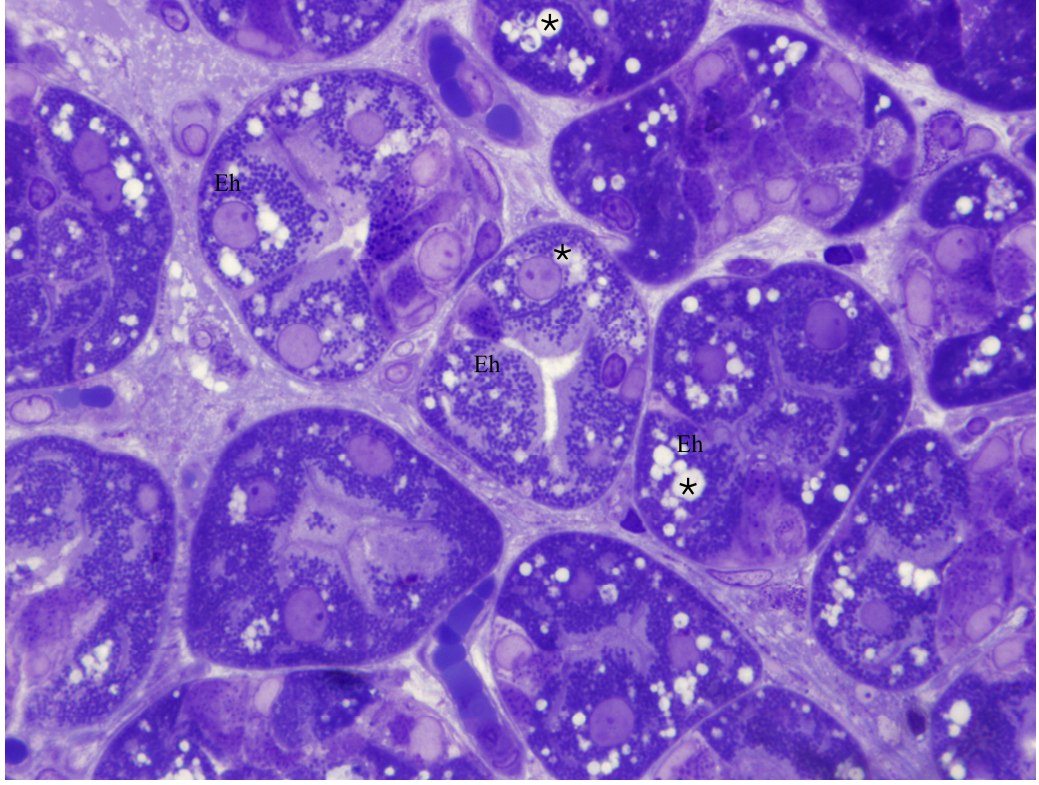


Şekil 7. Deney grubundan ait kesit. Doku hasarı ve parietal hücre görünümleri. Glandüler atrofi (Ga), Parietal hücreler (▷). Boyama: Toluidin mavisi X1000

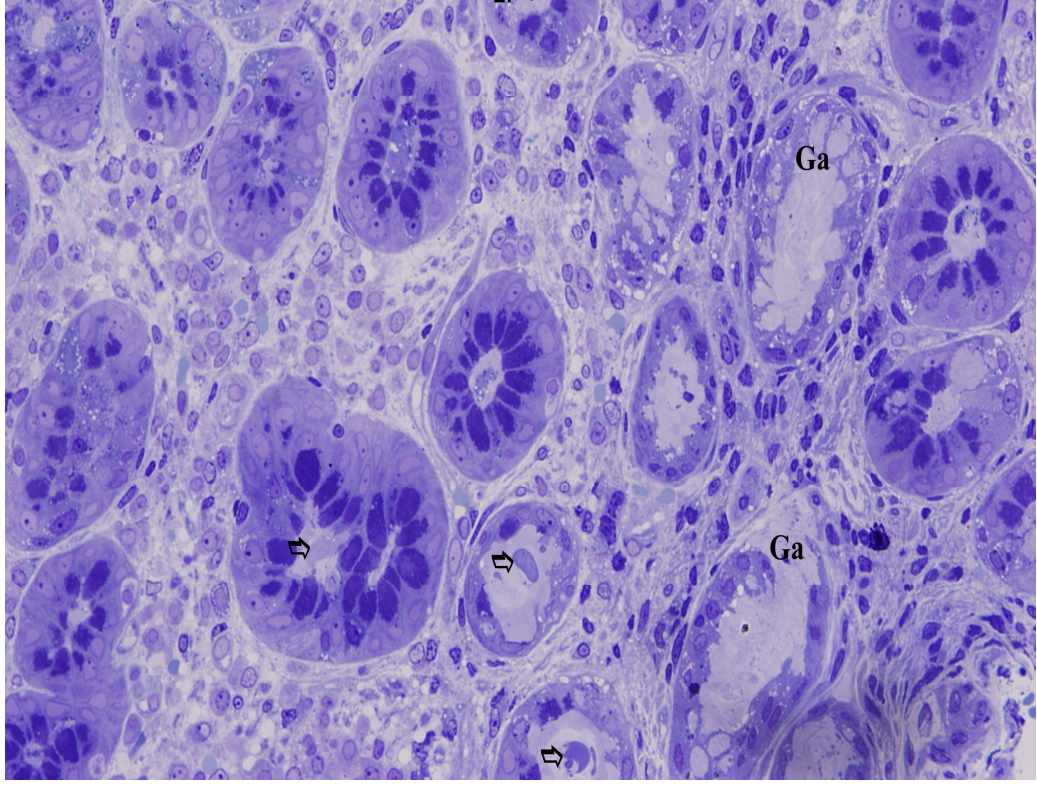


Şeklil 8. Lamina probriada parietal hücrelerde (▷) ( geniş, piramidal ve merkezi nükleuslu ) geniş kanaliküllerin (◆)görünümü, Boyası: Toluidin mavisi ,X1000.





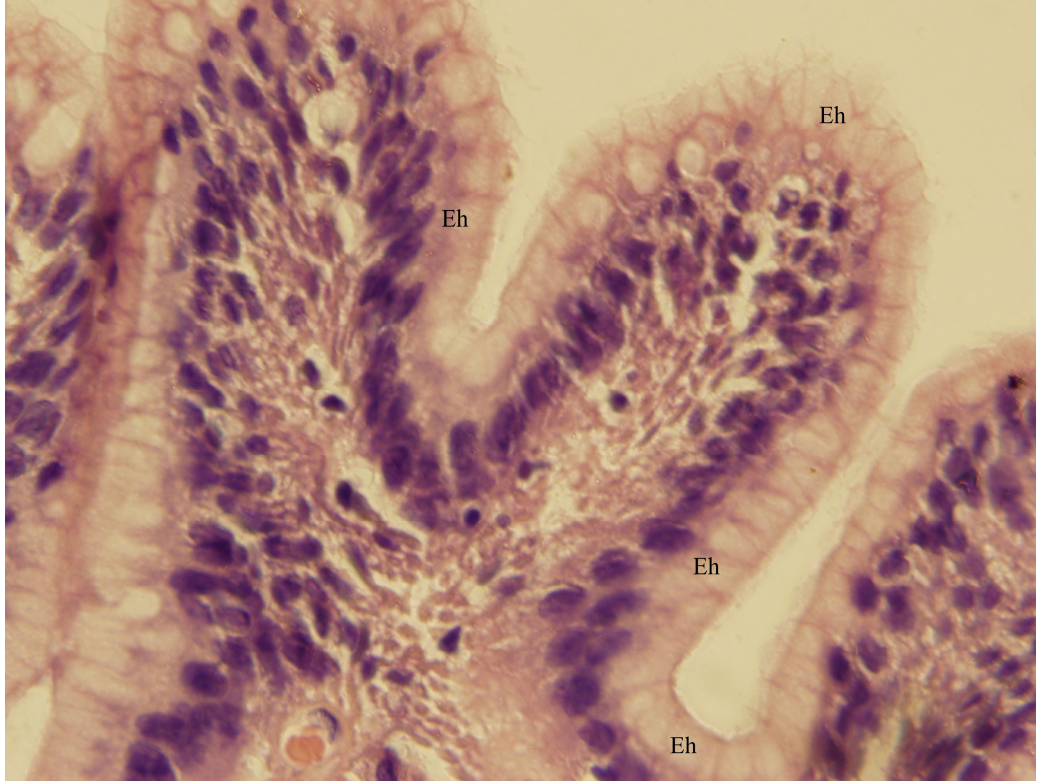
Şekil 9. Esas hücrelerde (Eh) büyük vakuollerin (\*) görünümü. Boyası: Toluidin mavisi X1000.



Şekil 10. Deney grubu antrumundan glandüler atrofilerin (Ga) ve lümende salgı birikimi (⇨) görüntüleri. Boyası: Toluidin mavisi X400.

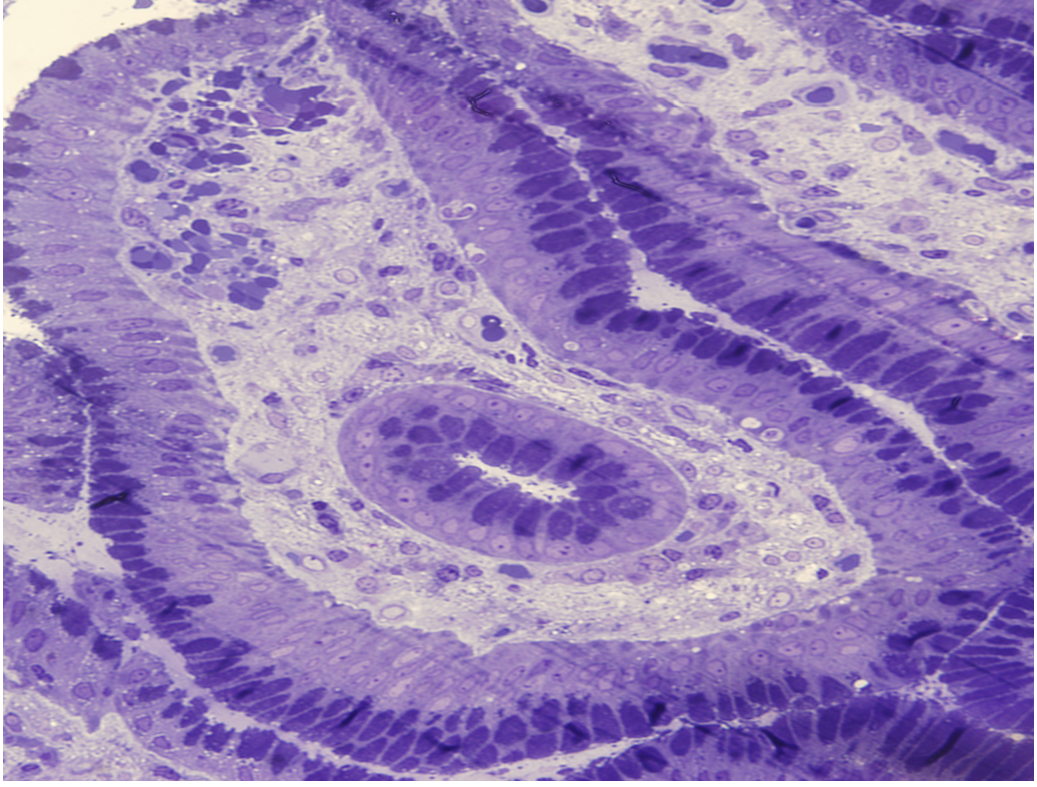
#### 4.4. Kontrol grubu

Kontrol grubunda mide mukozasının normal görünümünü koruduğu, yüzey epitelinde her hangi bir dejenerasyon görülmediği (Şekil 11,12,13), mast hücre sayısının deney grubuna oranla daha az sayıda olduğu (Tablo IV) gösterilmiştir.

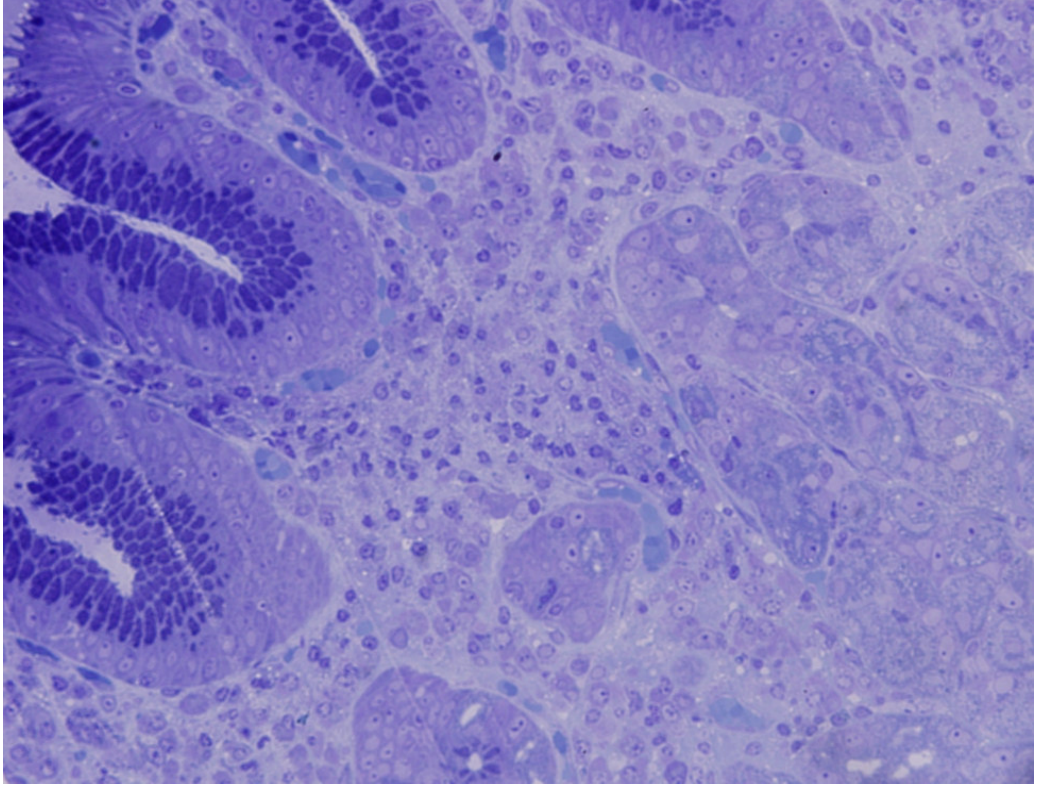


Şekil 11. Kontrol grubu mide biyopsi örneğinde normal bir epitel görülmektedir. Epitel hücreleri (Eh), Boyası: Hematoksilen-Eozin. X400





Şekil 12. Kontrol grubundan antrumundan genel bir görünüm. Toluidin mavisi ile boyanan doku örneğinin görünümü. X400.



Şekil 13. Kontrol grubundan mide korpus mukozasından genel bir görünüm. Boyası : Toluidin mavisi X400

## 5. TARTIŞMA

*H. pylori* enfeksiyonu konakta sistemik spesifik ve nonspesifik bir dizi yanıt oluşmasına neden olur. Bakteriye karşı nonspesifik savunma mekanizmaları mukus, sindirim enzimleri, lizozim, laktoferrin ve oral kavite ile midedeki diğer antimikrobiyal bileşenlerdir. *H. pylori* midenin mukus bariyerini, spiral yapısı ve flagellası ile geçerek mide mukozasına ulaşmayı başarır. *H. pylori* mide mukozasına ulaştıktan sonra, epitel hücrelerinin birbirlerine temas ettikleri yerlere yapışır. Serbest kalan bakteriyel antijenler, kemotaksinler ve diğer bileşenler özellikle PMNL ve makrofajları aktive eder. Daha sonra IL1, IL<sub>6</sub>, IL<sub>8</sub> ve TNF- $\alpha$  salgılanır. *H. pylori* antijenleri olgunlaşmamış B lenfositlerine sunulur ve ilk antikor yanıtı IgM şeklindedir. Daha sonra IgA ve IgG antikorları salgılanır. IgM birkaç ay içinde kaybolur, IgA ise mide mukozasındaki lokal yanıtın bir parçasıdır ve daha uzun süreli kalır. Histamin midenin asit salgısını stimüle eder. Sistemik antikor yanıtının en önemli bileşeni IgG özellikle de IgG1'dir. IgA'nın ise alt sınıfı IgA1'dir. Bunlardan IgA antikorları *H. pylori*'nin mide epiteline yapışmasını engellerken IgG, kompleman fiksasyon ve aktivasyonda rol oynar. Kısa ömürlü olan IgG<sub>2</sub> ve IgG<sub>4</sub> yanıtları yeni bir enfeksiyon lehine değerli bir bulgudur (5,13). İnflamasyonlu ve *H. pylori* (+) mide mukozalarında mast hücresi varlığı ve artışı görülmektedir (68).

Mast hücrelerinin kemotaktik faktörleri ve mast hücre büyüme faktörleri mast hücrelerinin çoğalmasından sorumlu iki temel faktördür. TGF-beta ve stem cell faktör (SCF) gibi kemotaktik faktörler fibroblast, endotel hücreleri, lenfosit ve makrofajlarca salınır (69,70). IL-3 ve IL-4 de kemirici mast hücreleri için büyüme faktörleridir(71). Bamba ve arkadaşları, *H. pylori* (+) gastritli ve peptik ülserli hastalarda SCF-pozitif hücre sayısı ile mast hücre sayısı arasındaki artış paralellik belirlemişlerdir. Araştırmacılar SCF'nin mast hücre proliferasyonuna lokal olarak aracılık ettiğini ileri sürmüşlerdir (72).

Mast hücreleri polimorflar yanı sıra mononükleer hücrelerin aktivasyonundan sorumludur. Ayrıca nötrofiller için kemotaktik olan TNF- $\alpha$ , PAF ve IL-8'i salgılar. Mast hücreleri, makrofajları ve epitel hücrelerini de lenfosit ve eozinofiller için kemotaktik maddeler oluşturmaları için uyarır (32). Mast hücrelerinin, enfeksiyon bölgesine TNF- $\alpha$  salgıladığı, bunun dolaşımdaki nötrofiller gibi bakterisidal özellikleri olan lökositleri enfeksiyon bölgesine topladığı gösterilmiştir (62). Nakajima ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da mast hücre yoğunluğunun artışı polimorfonükleer ve mononükleer hücre yoğunluğu ile orantılı bulunarak, aktif *H. pylori* (+) gastritlerde mukozadaki mast hücrelerinin nötrofillerin ve lenfositlerin toplanmasında aktif bir rol aldığı düşünülmüştür (73). Lamina propriada dağınık T lenfositler ve epitelde birkaç intraepitelyal T lenfosit bulunur. *H. pylori* enfeksiyonunda T lenfosit sayısı artar. Aktive edilen T lenfositleri kronik inflamasyonun genişlemesine neden olur. İnflamasyon kontrol altına alınamazsa devamlı epitelyum hasarı ile atrofik gastrit gelişir. Atrofik gastrit baskılayıcı mekanizmaların yetersiz çalıştığına göstergesidir(13). *H. pylori* gibi kronik enfeksiyonlara neden olan bakteriler, yayılmalarını engelleyen çevresel ve immünolojik faktörlere karşı yaşamlarını sağlayan yeni stratejiler geliştirebilirler. *H. pylori* enfeksiyonunun T hücreleri arasındaki haberleşmeyi bozdukları gösterilmiştir (74). Diğer baskılayıcı mekanizmalar arasında vakuolleştirici sitokin (VacA) sayılabilir(75). Son zamanlarda Gebert ve arkadaşları VacA'nın haberleşme yolunu kırarak T hücrelerinin aktivasyonunu engellediği gösterilmiştir(76). *H. pylori*'ye karşı antibiyotik tedavisi sonucu eradikasyon sağlanırsa hem IgG hem de IgA düzeylerinde, eradikasyon sağlanmasa bile antijen yükü ile alakalı olarak IgA düzeyinde düşüş gözlenir (13). Çalışmamızda *H. pylori*'nin yoğunluğuna bağlı olarak bazı olgularda lenfosit yoğunlaşmaları gözlenmiş olup, bu yoğunlaşmalar genellikle doku hasarının olduğu bölgelerde daha sık görülmektedir (Şekil 4).

Mast hücre kemokinleri monosit, makrofaj, lökosit ve lenfositlerin kemotaksisine neden olur. Bu hücreler mast hücrelerini uyaran ve anjiogenezi düzenleyen moleküller salgılayabilirler. Mast hücresi sitokinleri komşu hücreleri de (fibroblast/stromal hücreler) aktive ederler ve bunların proanjiogenik faktörler ve anti-anjiogenik proteinler salgılamalarına neden olurlar. Hem mast hücreleri tarafından hem de çevre

doku hücrelerinden salgılanan VEGF, bFGF, ve TGF-P gibi pro-anjiogenik faktörler mast hücreleri için kemotaktik olup, neovaskularizasyon bölgelerinde mast hücre sayısının artmasını sağlarlar (67).

Yaptığımız çalışmada *H pylori* (+) yoğunluğu ile birlikte mast hücre sayısı arasında kolerasyon gözledik. *H pylori* (+) olgularda mast hücre sayısı *H. pylori* (-) olgulardan daha fazla sayıda olup, farklılık istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi. (Tablo III). Ancak yapılan diğer çalışmalarda (77) istatistik sonuçlarının bizim istatistik sonuçlarımızdan daha yüksek olduğu görülmüştür. Bunun sebebi ise bizim kullanmış olduğumuz biyopsi doku örneklerinin hacim olarak çok küçük olması gösterilebilir. Yapılan diğer bir çalışmada (73) peptik ülserli HP(+) olgularda korpusta ve daha çok antrumda artmış sayıda mast hücresi izlenmiştir. Çalışmamızda da mast hücre yoğunlaşması daha çok antrumda gözlenmiştir. Bunun sebebini *H. pylori*'nin antrumda mukus tabakası içerisinde kolonize olmasıyla açıklayabiliriz. Yine Stachura ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ratlarda aspirin ile eroziv gastrit oluşturulmuştur. Burada mast hücre sayısının mide mukozasında hasar ile arttığı gözlenmiştir (78). Walls'ın ve arkadaşlarının mast hücre triptazı kullanarak yaptıkları çalışmada *H. pylori* (+) ve *H. pylori* (-) gastrik mukozada mast hücrelerini incelemişlerdir. Bu çalışmada mast hücre sayısı *H. pylori* (-) kronik gastritler, *H. pylori* (+) kronik aktif gastritler ve peptik ülserlilerde normalden 2-3 kat fazla bulunmuştur (79). Bu sonuçların aksine Müezzinoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *H. pylori* (-) ve *H. pylori* (+) kronik gastrit olgularında mast hücre sayıları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (80). Bu sonucu olguların önceden *H. pylori* enfeksiyonu geçirmiş olmaları veya hayvan çalışmalarında gösterilen gıda allerjisi durumlarında mast hücre artışı ile açıklamışlardır.

Hidroklorik asit sekresyonu midenin korpus ve fundusundaki parietal hücreler tarafından salgılanır. Asitin azaltılmasını sağlayan birçok yeni ilacın hedefi olan hidrojen iyon pompası H-K-ATPase mekanizması aracılığıyla çalışır. Bunun sonucu epitelyum hücresi apikal membranı aracılığıyla hidrojen ve K iyonları yer değiştirir. Parietal hücrelerin asit sekresyonu nöroendokrin (asetil kolin, vagus), endokrin



(gastrin, pepsin) ve parakrin ( histamin) yolla uyarılır. Mide ülserlerinde genelde asit sekresyonu azalır (80). Buna karşılık düodenal ülserlerde normal düzeyin üzerindedir (81). *H. pylori* (+)' li hastalarda, parietal hücreler çoğunlukla anormal dilate kanaliküller, bazen vakuol benzeri alanları andıran açık sitoplazmik, genişlemiş bölgeler ve nekrotikler gözlenmiştir (82). Çalışmamızda parietal hücrelerde geniş kanaliküller gözlenmektedir. Buda bu hücrelerde asit sekresyonunun yüksek olduğunu gösterir (Şekil 8).

Gastrit inflamasyonda *H. pylori* önemli rol oynamaktadır. *H. pylori*'nin etiyolojik ajan olarak rol aldığı kronik aktif gastrit , mide mukozasında nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi lokal sitokin yanıtının, gastritin şiddeti ile korele olduğu ve aktif gastritte, inaktif gastritten daha belirgin olduğu bildirilmektedir (79). Bu sitokinlerden TNF- $\alpha$ 'nın antral G hücrelerini reseptör düzeyinde etkileyerek gastrin salgılanmasını artırdığı izole antral G hücre kültürlerinde gösterilmiştir ve değişik gastroduodenal lezyonların ortaya çıkmasında rolü olduğu düşünülmektedir (81). Mononükleer hücreler TNF- $\alpha$  'dan bağımsız olarak antral G hücrelerinden gastrin salınımını artırabilmektedir. Beales ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada izole kobay gastrik esas hücrelerinin TNF- $\alpha$  reseptörleri eksprese ettiği gösterilerek nonsteroid anti inflamatuvar ilaç kullanımı ve *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı gelişen patolojilerde gözlenen pepsinojen yüksekliğinin, mukozal inflamasyon sonucu artan lokal TNF- $\alpha$  üretimine bağlı olarak ortaya çıkan esas hücre disfonksiyonunun bir sonucu olduğunu öne sürmüşlerdir (81). Çalışmamızda esas hücrelerde yoğun zimojenik granüller ve vakuol benzeri yapılarda artış olduğu gözlenmiştir (Şekil 9). Esas hücrelerde meydana gelen bu değişiklikler, bu hücrelerin fonksiyonlarında bir artış olduğunun belirtisi olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak; yaptığımız bu çalışma ve elde ettiğimiz bulgularla mast hücrelerinin, *H. pylori* aracılıklı ülserlerin oluşumu sırasında önemli bir inflamasyon aracı olarak rol alabileceği ve *H. pylori*'nin mide mukozasında özellikle parietal ve esas hücrelerde morfolojik değişikliğe neden olduğu ileri sürülebilir.

## 6. ÖZET

### ***Helicobacter pylori* (+) Kronik Aktif Gastritli ve Duodonal Ülserli Hastaların Mide Biyopsilerinde Mast Hücre Yoğunluğu Ve Diğer hücrelerin Morfolojik Yapılarında Meydana Gelen Değişikliklerin İncelenmesi**

*H. pylori*, midenin antrumunda, mukus altındaki epitel hücre yüzeyinde kolonize olarak kronik aktif gastrit ve duodenal ülser oluşumundaki rolü iyi bilinmesine rağmen, savunma sistemini nasıl aşabildikleri sorusunun sorusunun cevabı tam olarak anlaşılamamıştır. Mast hücrelerin de inflamasyonun sürecinde rol aldığı bilinmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp fakültesi Araştırma Hastanesine başvuran antral gastritli olgularda *H. pylori* (+)'lik derecesi ile *H. pylori* (-) olgular arasında mast hücre yoğunluğu arasındaki ilişki araştırıldı.

Elde edilen bulgular sonucunda; *H. pylori* (-) olgularla *H. pylori* (+) olgular arasında mast hücre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p<0.05$ ) bulundu. *H. pylori* yoğunluğu ile mast hücre sayısının artışı arasında bir paralellik gözlemlendi. Peptik ülserli olgularda (*H.pylori* (+) ) korpusta ve daha çok antrumda mast hücre sayısında artışa ilave olarak, mukozada da parietal ve esas hücrelerin yapısında değişiklikler belirlendi.

Sonuç olarak, mast hücrelerinin, *H. pylori* aracılıklı ülserlerin oluşumu sırasında önemli bir inflamasyon aracı olarak rol alabileceği ve *H.pylori*'nin mide mukozasında özellikle parietal ve esas hücrelerde morfolojik değişikliğe neden olduğu ileri sürülebilir.

## ABSTRACT

### **The Changes of the Mast Cell Density and the Morphology of Other Cell Types in the Liver of Patients with *Helicobacter pylori* Chronic Active Gastritis and in Patients with Duodenal Ulcer**

Although it is well understood that *H. pylori* causes chronic active gastritis and duodenal ulcer by colonizing beneath the mucosal layer in the antral region of the stomach, the question is still to be answered 'how do they pass the immun system?'. Mast cells are known to play role in the inflammation process. Therefore the present study was designed to find out the difference in the mast cell density between the *H. pylori* positive antral gastritis group and the *H. pylori* negative group.

There was statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) between the groups when the mast cell density was compared. The density of the *H. pylori* was consistent with the mast cell density. In addition to the mast cell number increase in patients with peptic ulcer (*H. pylori* positive), the structures of the parietal and chief cells seemed to be changed.

In conclusion, it could be suggested that mast cells could play a role as an inflammation factor during the development of *H. pylori* dependent ulcer whereas *H. pylori* could also cause changes in the parietal and chief cell morphologies of the stomach mucosa.

## KAYNAKLAR

1. Warren JR, Marshall BJ: Unidentified curved bacilli in stomach of patient with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*; i:1310-14, 1984.
2. Marshall BJ, NC Gechie DB, Rogers PA, Glancy RJ: Pyloric Campylobacter infection and gastroduodenal disease *MJA*: 142, 439-44.1985.
3. Goldwincs, Worsley BW: Microbiology of *Helicobacter pylori* *Gastroenterol Clin N. Am*; 22:5-19, 1993.
4. Goodwin CS, Mendall MM, Northfield TC: *Helicobacter pylori* infection. *The Lancet* Vol.349. Issue 9047 ;265-269, 1997.
5. Sandıkçı M, Köksal F, Topçu A, Söyletir G, Doganay M : *Helicobacter pylori* enfeksiyonları. *Enfeksiyon Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul*. s:1005-9,1996.
6. Özden A: İşte *Helicobacter pylori* Gastrit Peptik Ülser. TGD yayını, 166 s. 1995.
7. Gitnick G. :Peptik Ülser Hastalığının Tanı ve Tedavisi. Turgut Yayıncılık. 176 s, 1997.
8. Kurose I, Granger DN, Doyle J.et al. *Helicobacter pylori* induced microvascular protein leakage in rats: Role of neutrophils, mast cells, and platelets. *Gastroenterology*.107: 70-79. 1994.
9. Dalçık, H, Irmak, K, Özcan O, Karaöz E, Öztaş E, Dalçık C : Response of the rat mucosal and connective tissue type mast cells to interferon-Alpha, *APPTLA*, 46:11 1996.
10. Wasserman, SI : Mast cell biology, *J of All and Clinical Immunology*, 86:590 1990.
11. Junquera LC, Carneiro J, Kelley Robert O, *Temel Histoloji 10.Baskı* ,Barış Kitabevi s:282-290 2003.
12. Paker Ş. :Histoloji. Uludağ Üniversitesi Yayınevi s:341-350, 1990.
13. Brooks GF, Janet SB, Stephen AM. Jawetz M: Melnick&Adelberg's *Medical Microbiology*, 21st. Edition, Appleton & Lange, Connecticut, :242-3, 1995.
14. Graham DY. *Therapy of Helicobacter pylori: Current status and issues*. *Gastroenterology*, 118: 2-5, 2000.

15. Nichols RL and Smith JW. Intra-gastric microbial colonization in common disease states of the stomach and duodenum. *Ann Surg*, 182: 57-561, 1973.
16. O'Connor HJ: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther*, 13: 117-120, 1999.
17. Anand BS, Graham DY. Ulcer and gastritis. *Endoscopy*, 31: 215, 218, 1999.
18. Blaser MJ. Hypothesis: The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease. *J Infect Dis*, 179: 1523-5, 1999.
19. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A: *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology*, 113: 15-19, 1997.
20. Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: A model. *Gastroenterology*, 113: 1983-6, 1997.
21. Labenz J, Malfertheiner P: *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux disease: Causal agent, independent or protective factor? *Gut*, 41: 277-300, 1997.
22. Houben MHG, Koops HWS, Rauws EAJ. Efficacy of PPI-triple therapy in *H. pylori* positive patients with peptic ulcer versus patients with functional dyspepsia [abstract]. *Gastroenterology*, 116: 190-5, 1999.
23. Abraham L, Kierszenbaum, MD, PhD. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş (Çev. Ramazan DEMİR)*, : Palme Yayıncılık, Ankara, 2006.
24. Riley JF. Functional significance of histamine and neperam in tissue mast cells. *Annals New York Academy of Sciences*; 103: 151-163, 1963.
25. Bloom GD: A short history of the mast cell. *Acta Otolaryngol*, 414, 87-92, 1984.
26. Reite OB. Mast cells/eosinophilic granule cells of teleostean fish: a review focusing on staining properties and functional responses. *Fish&Shellfish Immunology*; 8: 489-513, 1998.
27. Marone G. Control mechanisms of mediator release in human basophils and mast cells. *Immunol Invest*; 17(7-8): 707-745, 1988.

28. Combs JW, Lagunoff D, Benditt EP: Differentiation and proliferation of embryonic mast cells of the rat. *J Cell Biol*; 25: 577-592,1965.
29. Norrby K. Mast cells and angiogenesis. *APMIS*, 110; 355-71,2002.
30. Marone G, Galli S J, Kitamura Y. Probing the roles of mast cells and basophils innatural and acquired immunity, physiology and disease. *Trends in Immunology*;23 (9): 425-427,2002.
31. Galli SJ, Maurer M, Lanz CS: Mast cells as sentinels of innate immunity. *Curr OpinImmunol*, 11(1): 53-9,1999.
32. Puxeddu I, Piliponsky AM, Bachelet I, Levi-Schaffer F: Mast cells in allergy and beyond. *Int J Biochem Cell Biol.*; 35(12):1601-7, 2003.
33. Abdel-Majid RM, Marshall JS: Prostaglandin E<sub>2</sub> induces degranulation-independent production of vascular endothelial growth factor by human mast cells. *J Immunol.*;172(2): 1227-36, 2004.
34. Benoist C, Mathis D: Mast cells in autoimmune disease. *Nature* ; 420: 875-878,2002.
35. Rodewald H-R, Dessing M, Dvorak AM, Galli SJ: Identification of a committed precursor for the mast cell lineage. *Science*, 271: 818-822,1996.
36. Kirshenbaum AS, Goff JP, Semere T, Foster B, Scott LM, Metcalfe DD: Demonstration that human mast cells arise from a progenitor cell population that is CD34+, c-kit+, and expresses aminopeptidase N (CD13). *Blood*, 94(7): 2333- 2342,1999.
37. Tanaka A, Arai K, Kitamura Y, Matsuda H: Matrix metalloproteinase-9 production, anewly identified function of mast cell progenitors, is downregulated by c-kit receptor activation. *Blood* ; 94 (7): 2390-2395,1999.
38. Hermes B, Welker P, Feldmann-Boddeker I, Krger-Krasagakis S, Hartmann K,Zuberbier T, Henz BM. Expression of mast cell growth modulating and chemotactic scars. *J Invest Dermatol*;factors and their receptors in human cutaneous scars. 116(3): 387-93, 2001.
39. Bischoff SC, Sellge G: Mast cell hyperplasia: Role of cytokines. *Int Arch Allergy Immunol* ; 127: 118-122,2002.

40. Iemura A, Tsai M, Ando A, Wershil BK, Galli SJ : The c-kit ligand, stem cell factor, promotes mast cell survival by suppressing apoptosis. *Am J Pathol*; 144: 321-328. 1994.
41. Asai K, Kitaura J, Kawakami Y, Yamagata N, Tsai M, Carbone DP, Liu F-T, Galli SJ, Kawakami T: Regulation of mast cell survival by IgE. *Immunity* ; 14(6): 791-800, 2001
42. Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA: Mast cells. *Phys Rev*; 77(4): 1033-1079, 1997.
43. Nakamura R, Sato Y, Takagi K, Sasaki N, Sawada J, Kitani S, Teshima R. Presence and primary sequence of a high-affinity IgG receptor on canine mastocytoma (CMMC) cells. *Immunogenetics* ; 55 (4): 271-4, 2003.
44. Varadaradjalou S, Feger F, Thieblemont N, Hamouda NB, Pleau JM, Dy M, Arock M: Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 differentially activate human mast cells. *Eur J Immunol* ; 33(4): 899-906,2003.
45. Price KS, Friend DS, Mellor EA, De Jesus N, Watts GF, Boyce JA. CC chemokine receptor 3 mobilizes to the surface of human mast cells and potentiates immunoglobulin E-dependent generation of interleukin 13. *Am J Respir Cell Mol Biol* ; 28(4):420-7,2003.
46. Costa JJ, Weller PF, Galli SJ. The cells of the allergic response: Mast cells, basophils, and eosinophils. *JAMA*; 278(22): 1815-1822, 1997.
47. Letourneau R, Rozniecki JJ, Dimitriadou V, Theoharides TC: Ultrastructural evidence of brain mast cell activation without degranulation in monkey experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* ; 145(1-2): 18-26, 2003.
48. Dvorak AM, Tepper RI, Weller PF, Morgan ES, Estrella P, Monahan-Earley RA, Galli SJ. Piecemeal degranulation of mast cells in the inflammatory eyelid lesions of interleukin-4 transgenic mice. Evidence of mast cell histamine release in vivo by diamine oxidase-gold enzyme-affinity ultrastructural cytochemistry. *Blood*. 83(12): 3600-12, 1994.
49. Kandere-Grzybowska K, Letourneau R, Donclan J, Kempuraj D, Theoharides TC. Interleukin-1 induced vesicular secretion of interleukin-6 without degranulation from human mast cells. *J Immunol b*; 171:4830-4836, 2003.

50. Gurish ME, Austen KF. The diverse roles of mast cells. *J Exp Med*; 194(1):F1-F5,2001.
51. Hallgren J, Estrada S, Karlson U, Alving K, Pejler G. Heparin antagonists are potent inhibitors of mast cell tryptase. *Biochemistry.*; 40 (24): 7342-9 2001.
52. Forsythe P, Befus AD. CCR3: a key to mast cell phenotypic and functional diversity? *Am J Respir Cell Mol Biol.* Apr;28(4):405-9,2003.
53. Bankl HC, Valent P. Mast cells, thrombosis, and fibrinolysis. The emerging concept. *Thrombosis Research*; 105: 359-365, 2002.
54. Stenton GR, Vliagoftis H, Befus AD: Role of intestinal mast cells in modulating gastrointestinal pathophysiology. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*; 81:1-12, 1998
55. Enerback L: Mast cells in the rat gastrointestinal mucosa I. Effects of fixation. *Acta Path et Microbiol Scandinav a*; 66: 289-302, 1966.
56. Wingren U, Enerback L. Mucosal mast cells of the rat intestine: a re-evaluation of fixation and staining properties, with special reference to protein blocking and solubility of the granular glycosaminoglycan. *Histochem J*;15: 571-587, 1983.
57. Enerback L. Mast cells in rat gastrointestinal mucosa. II. Dye-binding and metachromatic properties. *Acta Path et Microbiol Scandinav b*; 66: 303-12. 1966.
58. Kitamura Y. Heterogeneity of mast cells and phenotypic change between subpopulations. *Ann Rev Immunol* ; 7: 59-76,1989.
59. Irani AA, Schwartz LB: Mast cell heterogeneity. *Clin Exp Allergy.* 19: 143-155, 1989.
60. Pearse FL, Boulos PB, Lau HYA, Liu WL, Tainsh KR: Functional heterogeneity of human mast cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol.*; 94: 239-40,1991.
61. Schwartz LB, Irani AM, Roller K, Castells MC, Schechter NM. Quantitation of histamine, tryptase, and chymase in dispersed human T and TC mast cells. *J Immunol* ; 138: 2611-5,1987.
62. Malaviya R, Ikeda T, Ross E, et al: Mast cell modulation of neutrophil and bacterial clearance at sites of infection through TNF- $\alpha$ . *Nature* ; 381: 77-80, 1996.
63. Maurer M, Echtenacher B, Hultner L, et al. The c-kit ligand, stem



- cell factor, can enhance innate immunity through effects on mast cells. *J Exp Med* ; 188: 2343-2348, 1998.
64. Brody D, Metcalfe DD: Mast cells: a unique and functional diversity. *Clin Exp Allergy* ; 28(10):1167-70,1998.
  65. Lantz CS, Boesiger J, Song CH, et al. Role for interleukin-3 in mast-cell and basophil development and in immunity to parasites. *Nature*. ;392(6671):90-3,1998.
  66. Puxeddu I, Levi-Schaffer F. Mast cells and tissue remodeling. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* ; 42: 16-8,2002.
  67. Hiromatsu Y, Toda S. Mast cell and angiogenesis. *Microsc Res Tech* ; 60(1): 64,2003.
  68. Beales I, Blaser MJ, Srinivasan S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* products and recombinant cytokines on gastrin release from cultured canine G cells. *Gastroenterology*; 113: 465-471,1997.
  69. Nilson G, Butterfield JH, Nisson K, Siegbahn A: Stem Cell Factor is a chemotactic factor for human mast cells. *J. Immunol* 153:3717-3723,1994.
  70. Gruber BL, Marchese MJ, Kew RR: Transforming growth factor  $\beta$ -1 mediated mast cell chemotaxis. *J. Immunol* 152: 5860-5867, 1994.
  71. Denburg JA: Basophil and mast cell lineage in vitro and in vivo. *Blood* 79: 846-860, 1992.
  72. Bamba N, Nakajima S, Andoh A, Bamba M, Sugihara H, Bamba T, Hattari T: Stem cell factor Expressed in Human Gastric Mucosa in Relation to Mast cell increase in *Helicobacter pylori* – infected Gastritis Digestive Disease and Sciences 47: 274-282,2002.
  73. Nakajima S, Krishnan B, Ota H et al. Mast cell involvement in gastritis with or without *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* ; 113: 746-754,1997.
  74. Lundgren A, Suri-Payer E, Enarson K, et al. *Helicobacter pylori*-specific CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> regulatory T cell suppress memory T cell responses to *Helicobacter pylori* in infected individuals. *Infect Immun* 71. 1755-1762, 2003.

75. Montecucco C, De Bernard M: Immunosuppressive and proinflammatory activities of the VacA toxin of *Helicobacter pylori*. J Exp. Med 198: 1767-1771, 2003.
76. Gebert B, Fischer W, Weiss E, et al. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibit T Lymphocyte activation, Science 301:1099-1102, 2003.
77. Aktepe F, Irkkan Ç, Kapucuoğlu N, Pak I: *Helicobacter pylori* gastriti ile mast hücre yoğunluğu arasındaki ilişki. XIV. Ulusal Patoloji Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı ; D-14:273,1999.
78. Stachura J, Konturek JW, Dembinski A, Domschke W: Do infiltrating leucocytes contribute to the adaptation of human gastric mucosa to continued aspirin administration? Scand J Gastroenterol ; 29: 966-72,1994.
79. Walls AF, Jones DB, Williams JH, Church MK, Holgate ST: Immunohistochemical identification of mast cell in formaldehyd- fixed tissue using monoclonal antibodies specific for tryptase. J Pathol ; 162: 119-126,1990.
80. Müezzinoğlu B, Gürbüz Y, Şentürk Ö: Mast cells in antral gastritis: Associated *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer. Patoloji Bülteni; 18: 24-26, 2001.
81. Beales IL, Post L, Calam J, et al. Tumour necrosis factor alpha stimulates gastrin release from canine and human antral G cells: possible mechanism of the *Helicobacter pylori* gastrin link. Eur J Clin Invest ; 26: 609-11, 1996.
82. Murayama Y, Miyogama J, Shinomura Y, Kanayama S, Yasunaya Y, Nishibayashi H, Yamamori K, Higashimura Y, Matsuzama Y. Morphological and functional restoration at parietal cells in *Helicobacter pylori* associated enlarged fooid gastritis after eradication. Gut 45: 653-661, 1999.