

# Mast Hücresi

Ebru GÖLALP ÖZKORKMAZ

*Ahi Evran Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Böl, Eskişehir  
e-posta: eozkorkmaz@ahievran.edu.tr*

## Özet

Mast hücreleri vücudun dış ortamlarla ilişkide bulunduğu yerlerde örneğin; deri, solunum sistemi, sindirim sisteminde fazla sayıda bulunur. Söz konusu dokulardaki bu durum mast hücrelerinin yabancı madde girişine karşı savunma hattında yer alan ilk hücrelerden olmasından kaynaklanır. Mast hücreleri salgıladıkları biyoaktif moleküller ile alerji, akut ve kronik inflamasyon gibi reaksiyonlarda başrol oynarlar. Ayrıca anjiogenez, doku tamiri ve parazitlere karşı vücudun savunulmasında görev alırlar.

*Anahtar Kelimeler:* Mast hücresi, degranülasyon, inflamasyon, ekzositoz

## *Mast Cell*

### Abstract

Mast cells are found throughout the body in tissues like skin, respiratory and gastrointestinal systems as these sites are in contact with the external environment. This situation is a result of being one of the first cells in defense line. Mast cells release bioactive molecules and play a leading role in reactions like allergy, acute and chronic inflammation. Indeed, mast cells participate in angiogenesis, tissue repair and host defence against parasitic infections.

*Key Words:* Mast cell, degranulation, inflammation, exocytosis

## 1. Giriş

### 1.1 Mast Hücresi Genel Özellikleri

Mast hücreleri vücuttaki dokularda kan damarları, sinirler ve dış çevre ile ilişkide olan yüzeylerde yerleşik olarak bulunurlar. Mast hücrelerinin aktivasyon gösterdikleri bölgelere lökosit infiltrasyonu sağladıkları bilinmektedir. Mast hücresi proteazlarının dokudaki humoral ve hücresele olayların düzenlenmesinde önemli rol oynadığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Mast hücreleri vazopermeabilite, inflamatuvar hücre cevabı, koagülasyon, doku yıkımı, intersellüler protein ve peptid işlenmesi ve inflamatuvar mediatörlerin hidrolizi gibi önemli görevler üstlenmektedir [1].

Mast hücreleri kemik iliğindeki pluripotent hematopoietik hücrelerden türerler ve yaşamlarını sürdürebilmeleri için kök hücre faktörüne ihtiyaç duyarlar. Hem Fc<sub>ε</sub>RI dolaylı hem Fc<sub>ε</sub>RI dolaylı olmayan bir seri uyarı ile aktivasyona geçerler. Aktivasyona geçen mast

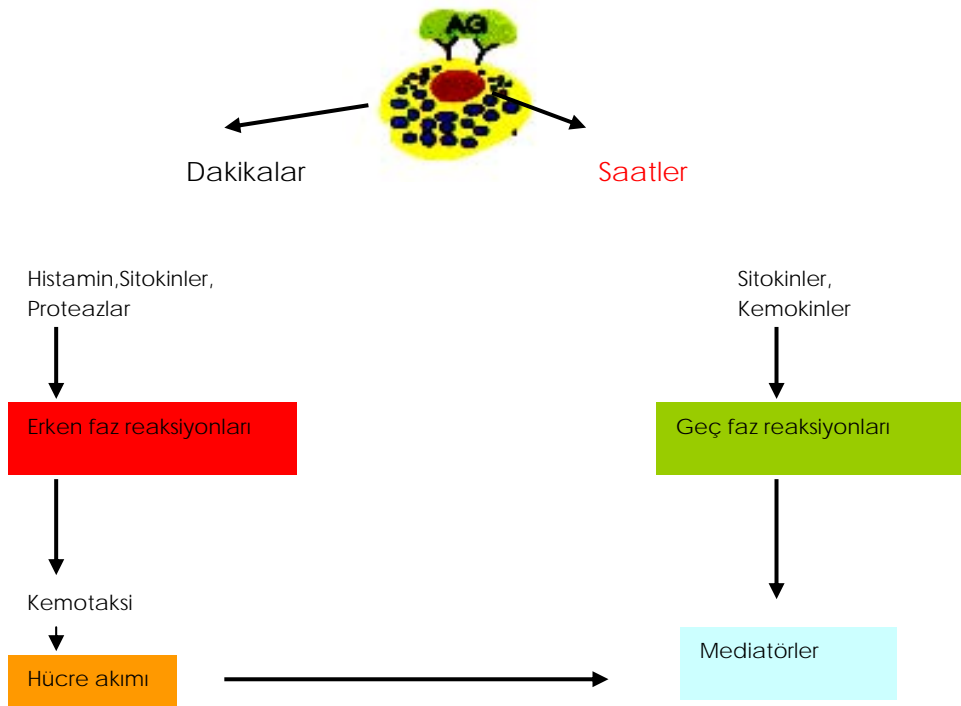
hücreleri hemen granüllerindeki bazı mediatörleri açığa çıkarıp erken alerjik reaksiyonlara neden olabildiği gibi kemokin ve sitokinleri sentezleyerek kronik inflamasyona da neden olabilir (Şekil 1). Mast hücreleri çevrelerinde meydana gelen değişimlere adapte olabilen heterojen bir populasyondur. Tehlike altındaki dokuya savunma molekülleri ve antikorları taşıyan plazma eksudatlarının girişini artırır, bunu vasküler permeabiliteyi artırarak yaparlar. Aynı zamanda lökositlerin (nötrofil ve eozinofillerin) bölgeye toplanmasını ve hücrelerin damar duvarından hareketini kolaylaştırır. Sitokin ve nöropeptidler direkt olarak mast hücrelerini aktive edebildikleri gibi antikor IgE yolu ile de bu mekanizma gerçekleşebilir. Belli antijenlere maruz kaldığı zaman plazma hücreleri IgE sentezi yapar, bu antikor mast hücrelerindeki Fc reseptörlerine bağlanmaktadır. Granüller ile paketlenmiş ve IgE ile sarılmış olan mast hücresi aynı antijenin

o bölgede tekrar ortaya çıkması olasılığına karşı epitelin alt kısımlarına göç eder. Aynı antijene maruz kaldığında Ig E molekülü mast hücrelerini aktive eder. Mast hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyaran bazı büyüme faktörleri IL-3, IL-4, SCF (kök hücresi faktörü)dir. Bu sitokinlere ait genler insan ve farede farklı lokuslarda yerleşim gösterirler. Örneğin; IL-3 ve IL-4 farede 5. kromozomda yerleşmiştir. Normal şartlarda dokulardaki mast hücresi sayısı nispeten sabittir. Olgun, farklılaşmamış mast hücresi patolojik olmayan durumlarda da dokularda mevcuttur. Bu özellik mast hücrelerini diğer hematopoietik orijinli hücrelerden (bazofil, nötrofil) ayırır. Mast hücreleri sinir, kan damarı ve lenfatik damarların etrafında toplu halde bulunur. Mast hücresinin tutunması ve göçünde ekstrasellüler matriks bileşenlerinden laminin molekülünün rol oynadığı bildirilmiştir. Aktive olan mast hücrelerinden salınan proteazların belli koşullarda çok çeşitli substratları parçaladıkları bilinmektedir. Mast hücreleri proteazlarının *in vitro* koşullarda tip IV kollagen,

glukagon, fibronektini parçaladıkları bulunmuştur [2, 3, 4, 5].

Kemiricilerde gastrointestinal yolda meydana gelen helminth paraziter enfeksiyonlar incelendiğinde burada oluşan inflamatuvar reaksiyon sonucu mast hücrelerinde hiperplaziye, çok sayıda eozinofil hücresine ve yüksek seviyede IgE düzeyine rastlanmıştır. Çok sayıda mast hücresinin mukozaya yığıldığı gözlenmiştir. Burada amaç, salınan mediatörler aracılığı ile parazite direkt olarak zarar vermek, eozinofil gibi diğer efektör hücreleri bölgeye toplamak ve aktive etmektir [2].

İnflamasyon bölgesinden gelen uyarı ile mast hücreleri sitokinleri salar bu durum endotelial hücrelerdeki adezyon moleküllerini etkiler. Aktive olan endotelial hücreler yüzeylerindeki intersellüler adezyon molekülü ICAM-1 ve vasküler adezyon molekülü VCAM-1'i eksprese eder [6].



Şekil 1. Mast hücresi erken ve geç faz reaksiyonları [2].

Dokuda mast hücresi sayısının artmasına farklı mekanizmalar etkili olabilir:

- Bölgeye mast hücreleri veya öncülleri göç edebilir
- Mevcut mast hücre öncülleri proliferasyon gösterebilir

*Mast hücresi salgıları*

Mast hücresi sekresyonunu tetikleyen faktörler ve salgıları aşağıda verilmiştir (Tablo 1 ve Tablo 2).

**Tablo1.** Mast hücresi sekresyonunu tetikleyen faktörler [6, 7].

- Anaflotoksinler (C3a ve C5a-hipersensitivite durumunda)
- Bakteriler (*Escherichia coli*)
- Kimyasallar (deterjanlar, yiyeceklerdeki katkı maddeleri)
- Sitokinler (IL-1, IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ )
- İlaçlar (lokal anestezipler, nöromusküler birleşme bölgesi blokerleri)
- Serbest radikaller
- Büyüme faktörleri (SCF-kök hücresi büyüme faktörü)
- Hormonlar (ACTH, estradiol)
- Ig E ve antijen
- Fiziksel koşullar (soğuk, egzersiz, basınç)
- Nörotransmitter maddeler (asetilkolin)
- Toksinler (bakteriyel, böcek, bitkisel)
- Virüsler (kızamık, grip)
- Radyasyon

**Tablo 2.** Mast hücreleri tarafından salınan mediatörler [7].

<i>Salgı</i>	<i>Patofizyolojik etkileri</i>	<i>Kemokinler</i>	<i>ağrı</i>
<b>Depolananlar</b>			
<i>Enzimler</i>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arilsülfatazlar</li> <li>• Karboksipeptidaz A</li> <li>• Kimaz</li> <li>• Kinogenazlar</li> <li>• Fosfolipazlar</li> <li>• Triptaz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipid/proteoglikan hidrolizi</li> <li>• Peptidlerin işlenmesi</li> <li>• Dokunun bileşenlerine ayrılması, ağrı, anjiotensin II sentezi</li> <li>• Vazodilatör kininlerin sentezi, ağrı</li> <li>• Arakidonik asit oluşumu</li> <li>• Dokunun bileşenlerine ayrılması, inflamasyon, ağrı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-8</li> <li>• MCP-1, MCP-3, MCP-4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kemoatraktant</li> </ul>
<i>Biyojenik aminler</i>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histamin</li> <li>• 5-HT (serotonin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vazodilatasyon, anjiogenez, mitogenez, ağrı</li> <li>• Vazokonstriksiyon,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IL (1,2,3,4,4,5,6,9,10,13 ve 16)</li> <li>• INF-<math>\gamma</math>, MIF, TNF-<math>\alpha</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İnflamasyon, lökosit göçü, ağrı</li> <li>• İnflamasyon, lökosit proliferasyonu/aktivasyonu</li> </ul>
		<i>Büyüme Faktörleri</i>	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• CSF, GM-CSF, b-FGF, NGF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Çeşitli hücrelerin büyümesi</li> </ul>
		<i>Peptidler</i>	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kemotaktik faktörler</li> <li>• Endorfin</li> <li>• Kinin</li> <li>• SP</li> <li>• SRIF</li> <li>• VIP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lökositlerin infiltrasyonu</li> <li>• Analjezik</li> <li>• Vazodilatasyon, ağrı</li> <li>• İnflamasyon, ağrı</li> <li>• Anti-inflamatuar</li> <li>• Vazodilatasyon</li> </ul>

Proteoglikanlar

- Kondroitin sülfat
- Heparin
- Hyaluronik asit
- Kıkırdak sentezi, anti-inflamatuar
- Anjiogenez, NGF stabilitesi
- Bağ doku, NGF stabilitesi

Yeni sentezlenenler

- LTB<sub>4</sub>
- LTC<sub>4</sub>
- NO
- PAF
- PGD<sub>2</sub>
- Lökosit kemotaksisi
- Vazokonstriksiyon, ağrı
- Vazodilatasyon
- Platelet aktivasyonu ve serotonin salınımı
- Vazodilatasyon, ağrı

**b-FGF**= Fibroblast Büyüme Faktörü, **CSF**= Koloni Stimüle Edici Faktör, **GM-CSF**= Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör, **5-HT**=5-Hidroksitriptamin (serotonin), **IL**=Interlökin, **INF-γ**= İnterferon γ, **LT**= Lökotrien, **MCP**= Monosit Kemoatraktif Protein, **MIF**= Hücre Göçünü İnhibe Eden Faktör, **NGF**=Sinir Hücresi Büyüme Faktörü, **NO**= Nitrik Oksit, **PAF**= Platelet Aktive Edici Faktör, **PGD<sub>2</sub>** = Prostaglandin D2, **SP**= Substance P, **SRIF**= Somatostatin, **TNF-α**= Tümör Nekroz Faktör α, **VIP**= Vazoaktif İntestinal Peptid

1.2. Mast hücrelerinin sınıflandırılması

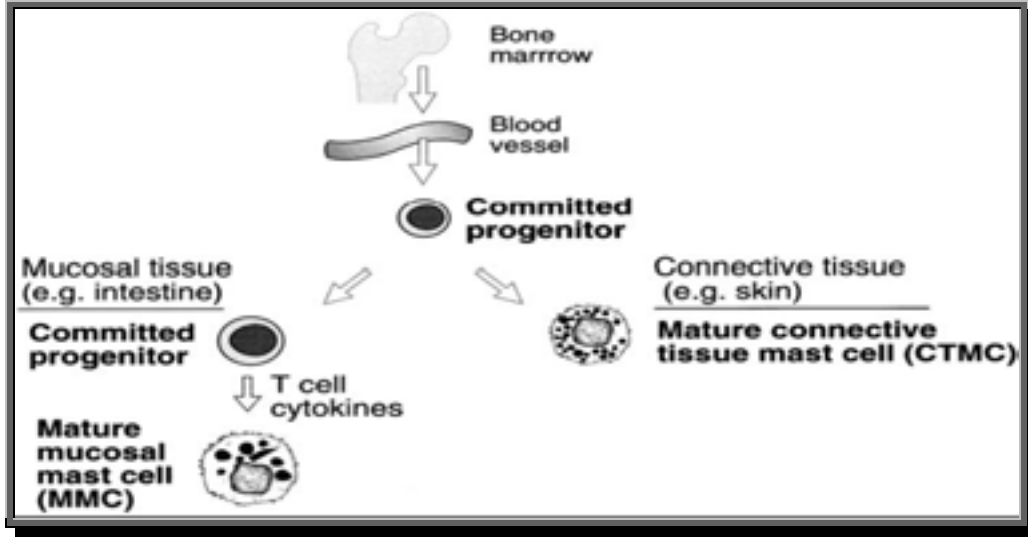
İlk kez Ehrlich (1879) tarafından tanımlanan mast hücreleri üzerinde pek çok çalışma yapılmış olup kemirici mast hücreleri önceleri formol duyarlı ve formol dirençli olarak sınıflandırılmıştır. Daha sonra formol duyarlı olanların genelde mukoza'da, dirençli olanların ise bağ dokuda var olduğu tespit edilmiş buna göre atipik- mukozal mast hücreleri (MMC) ve

tipik- bağ dokusu mast hücreleri (CTMC) olarak adlandırılmışlardır [8, 9,10, 11, 12]. Mukozal mast hücreleri sadece mukozada değil bağırsak kas tabakasında da bulunduğundan bu sınıflandırmanın tam olarak doğru bir sınıflandırma olmadığı düşünülmüştür. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda mast hücreleri salgılarının fareler, sıçanlar ve insanlarda farklılık gösterdiği belirlenmiş ve tekrar sınıflandırılmışlardır (Tablo 3 ve Şekil 2).

**Tablo 3.** Fare, sıçan ve insanda mast hücresi tipleri ve granül içerikleri[1,6 ]

Mast hücresi tipi	Biyojenik amin	Nötral proteaz	Proteoglikan
Fare: Mukozal	H	MMCP-1,-2,	Kondroitin sülfat E
Bağ doku	H+5-HT	MMCP-3,-4,-5,-6,-7 Karboksiptidaz	Heparin
Sıçan: Mukozal	H	RMCP-2, MMCP-5, Karboksiptidaz	Kondroitin sülfat di-B, A, E
Bağ doku	H+5-HT	RMCP-1, Karboksiptidaz	Heparin Kondroitin sülfat E
İnsan:MC <sub>T</sub> hücresi	H	Triptaz	Heparin, kondroitin sülfat
MC <sub>TC</sub> hücresi	H	Triptaz,kimaz, katepsin, G-benzeri proteaz, karboksiptidaz	Heparin, kondrotin sülfat

**H**:Histamin **5-HT**:Serotonin **MMCP**:Fare mast hücresi proteazı **RMCP**: Sıçan mast hücresi proteazı



Şekil 2. Kemik iliğinden farklılaşan mast hücreleri kemiricilerde mukozal ve bağ doku mast hücreleri olarak sınıflandırılmaktadır

Kemirici mast hücrelerinin özellikleri ise yapılan çalışmalarla detaylandırılmış olup Tablo 4’de gösterilmiştir.

İnsan mast hücreleri, granüllerindeki proteaz içeriklerine göre sınıflandırılmıştır (Tablo 5). Triptaz içeren mast hücreleri  $MC_T$  olarak bilinmektedir. Bu alt tip genellikle bronşiyal ve nazal mukozada,  $MC_{TC}$  ise deride yerleşmiştir.  $MC_T$  alerjik reaksiyonlara ilk cevabı vermektedir

ve dış ortama açılan yerlerde daha fazla bulunur.  $MC_{TC}$  ise sinir sonlanmaları ve kan damarları yakınında yer alır ve kimyasal mediatörler salarak kan akımını kontrol eder [1]. İnsanda mast hücresi  $MC_T$ ,  $MC_{TC}$  kemiricilerde MMC ve CTMC’lerin analogudur [12].

Tablo 4. Kemirici mast hücresi özellikleri [1, 2,11].

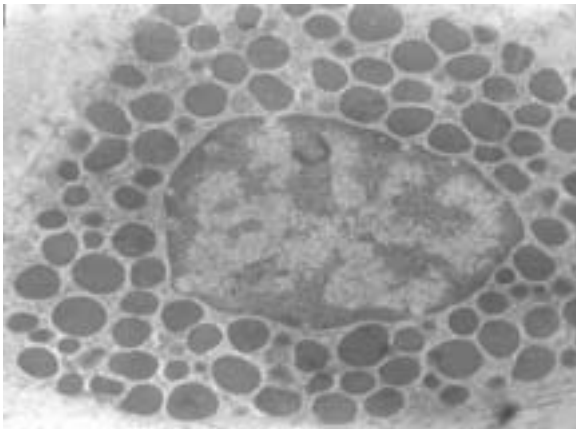
Özellikler	MMC (mukozal mast h.)	CTMC (bağ doku mast h.)
Yerleşim yeri	İnce barsak mukozası	İnce barsak submukozası, deri, iskelet kasi, seroza
Fiksasyondan sonra boya bağlama		
Karnoy	+	+
Formalin	---	+
Boyama		
Alcianbue/safranin O	Mavi	Kırmızı-mavi
Berberin sülfat	---	+
Hücre büyüklüğü	5-10 $\mu$ m	10-20 $\mu$ m
Granüller	Küçük, amorf görümlü, değişik boyutlarda	Büyük, homojen görümlü, aynı boyutta
Davranış	Göç eder	Göç etmez
Yaşam uzunluğu	Kısa, yarı ömrü <40 gün	Uzun, yarı ömrü >6ay
T-hücresine bağlı gelişim	+	--- (fibroblasta bağlı)
Proteoglikan tipi	Kondroitin sülfat (di-B, A,E)	Heparin, kondroitin sülfat E
Histamin miktarı	1pg/hücre	10-20 pg/hücre
Proteaz tipi	Kimaz (RMCPII)	Kimaz(RMCPI), Triptaz, Karboksipeptidaz A
Prostaglandin D <sub>2</sub>	+	+
Lökotrien C <sub>4</sub>	+	---

**Tablo 5.** İnsan MC<sub>TC</sub> ve MC<sub>T</sub> hücrelerinin özellikleri [1].

Özellik	MC <sub>TC</sub>	MC <sub>T</sub>
Proteaz	Triptaz, Kimaz, Karboksipeptidaz, katepsin	Triptaz
Histamin	Daha çok miktarda	Daha az
Proteoglikanlar	Heparin, Kondroitin sülfat	Heparin, Kondroitin sülfat A, E
T-lenfosit bağımlı	++	---
Sitokin içeriği	IL-4	IL-4, IL-5, IL-6

### 1.3 Mast hücreleri ultrastrüktürü

Mast hücreleri 20-30 µm büyüklüğünde, yuvarlak çekirdekli, bariz granüllere ve yüzey katlanmalarına sahip hücrelerdir (Şekil 3). Pleomorfik hücreler olarak bilinen mast hücreleri genelde merkezi yerleşimli çekirdekleri olan hücrelerdir. Lamina propria'da bulunan mast hücreleri genelde sosis şeklindeyken intraepitelyal yerleşim gösterenler organın durumuna göre çeşitli şekil ve boyutta olabilmektedirler. Ayrıca mast hücrelerinin boyutları sitoplazmasında bulunan granüllerin sayı ve yoğunluğuna bağlı olarak değişir. Çoğu mast hücresi granüllerle sıkıca paketlenmiş halde iken diğerleri daha az yoğun olabilir. Bunlarda granüllerin bulunmadığı sitoplazmik alanlar görülebildiği gibi ekstrasellüler granül yığımlarıyla çevrili olabilirler. Salgı granülleri 0.3-2.0 µm büyüklüğündedir [3, 13]. Kemirici mast hücrelerinde ise farklı yoğunluklarda ve ince granül matriks içeren granüller gözlenebilir [14].

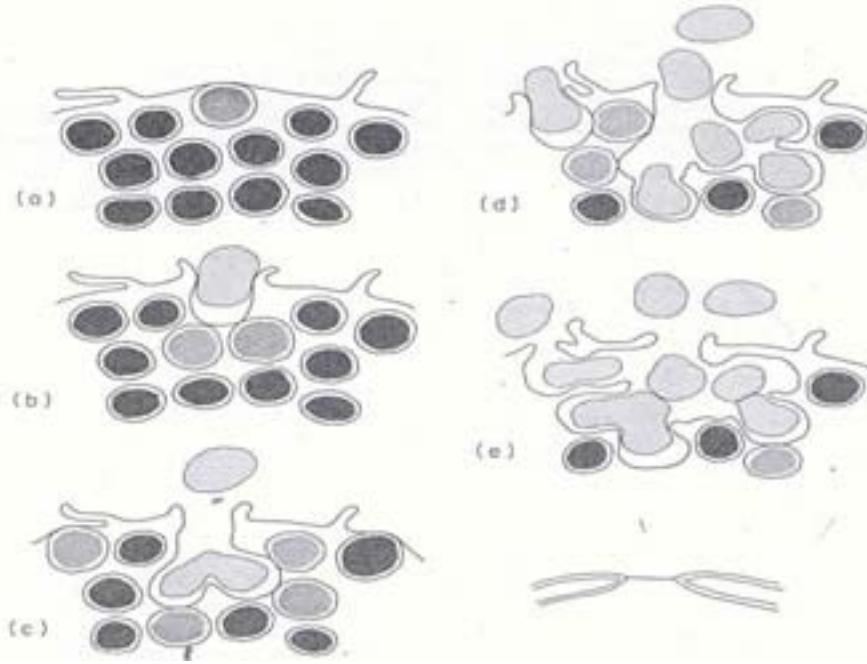


**Şekil 3.** Mast hücresi'nin elektron mikroskop görünümü x7200 [15].

### Mast hücrelerinde degranülasyon

Histamin salgılatıcı bileşik 48/80 verilen sıçan mast hücrelerinde *in vitro* degranülasyon izlenmiştir. Perigranüler membranın plazma zarı ile birleştiği, aralarındaki por oluşumu sonucunda granüler matriksin dışarı aktığı yani ekzositoz yoluyla dış ortama verildiği gözlenmiştir. Mast hücreleri bileşik ekzositoz yapar. Bu durumda hücre içindeki vesiküller sadece plazma zarı ile değil birbiri ile de (vesikül-vesikül füzyonu) birleşirler (Şekil 4). Böylece kısa zamanda çok miktarda materyal salınımı sağlanmış olur. Elektron mikroskop çalışmaları degranülasyon aşamasından granül yapılarının değiştiğini, granüller etrafında vakuol oluşumunun gözlendiğini, vakuollerin daha büyük vakuoller ile birleştiğini ve bunların hücre yüzeyine açıldığını ortaya koymuştur [16].

Mast hücreleri insan ve hayvanda pek çok alerjik ve kronik inflamatuvar hastalıklarda, konak hücrenin neoplazi ve parazite karşı korunmasında görev yapar. Dvorak vd. (1994) çalışmalarında olgun mast hücrelerinin granül içeriklerinin granül membranlarının korunması suretiyle sitoplazmaya verdiklerini belirlemişlerdir [17]. Bu işleme 'piecemeal degranülasyon' (PMD) adı verilmektedir. Diğer bir granülasyon tipi 'anaphylactic degranülasyon'(AND) dur. Bu tip degranülasyonda ise granüller patlayarak içeriklerini püskürtmektedir.



**Şekil 4.** Mast hücreleri granüllerinin ekzositozu, e: perigranüler membran ve hücre membranı arasında birleşme [16].

Piecemeal yani parça parça degranülasyon yapan mast hücrelerindeki çoğu sitoplazmik granül açık renk görünüm kazanmakta ve granüller sitoplazmada varılmayı sürdürmektedir. Diğer yandan elektron yoğun içerikli granüller giderek azalmaktadır. Degranüle olmak üzere birleşen granüller yuvarlak oval şekil kazanmakta ve büyük oranda genişleyip şişmektedir. Degranüle olan mast hücrelerinde küçük perigranüler kesecikler gözlenir. Bunlar granül membranlarına ait elektron şeffaf cepler veya kesecikler şeklindedir. Olgunlaşmamış mast hücrelerinin büyük oval çekirdekleri ve olgun mast hücrelerine göre az miktarda sitoplazmaları vardır. Sitoplazmalarında az sayıda elektron yoğun salgı granülleri bulunur. Bu granüller sitolojik olarak olgun mast hücrelerindeki göre daha küçük ve az sayıdadır. Olgunlaşmamış mast hücrelerinde çok sayıda mitokondri, genişlemiş Golgi aygıtı ve serbest ya da membrana bağlı ribozomlar bulunur. Sayı olarak artmış, PMD görülen mast hücrelerinin inflamasyon veya tümör gelişiminde rol oynadığı ve bu olaylara bağlı olarak sitokin

veya diğer hücresel ürünleri salgıladığı bilinmektedir [17]. Gelişimini tamamlamış mast hücreleri sitoplazması sıkıca paketlenmiş salgı granülleriyle dolu olmasına rağmen dikkatlice bakıldığında hücre organelleri (mitokondri, Golgi aygıtı, sentrioller, mikrotübüller, ribozomlar, endoplazmik retikulum ve lizozomlar) görülür. Elektron mikroskobunda yapılan ilk çalışmalarda degranülasyon aşamasından hemen önce granülün etrafında elektron şeffaf bir halenin oluştuğu belirlenmiştir. Degranülasyon esnasında internal yapı kaybolmaktadır [18].

PMD görülen hücrelerdeki granüller elektron mikroskopta şu şekillerde görülebilir

1. Granül hafifçe şişer, genişler fakat birbiriyle birleşmez ve normal dinlenme halindeki koyu renkli granüllerle karışık halde bulunur.
2. Granül elektron yoğunluğu aynı şekilde azalır.
3. Bazı granüllerin içinde koyu bölgelerin yanı sıra elektron şeffaf alanlar da mevcuttur (Şekil 5).



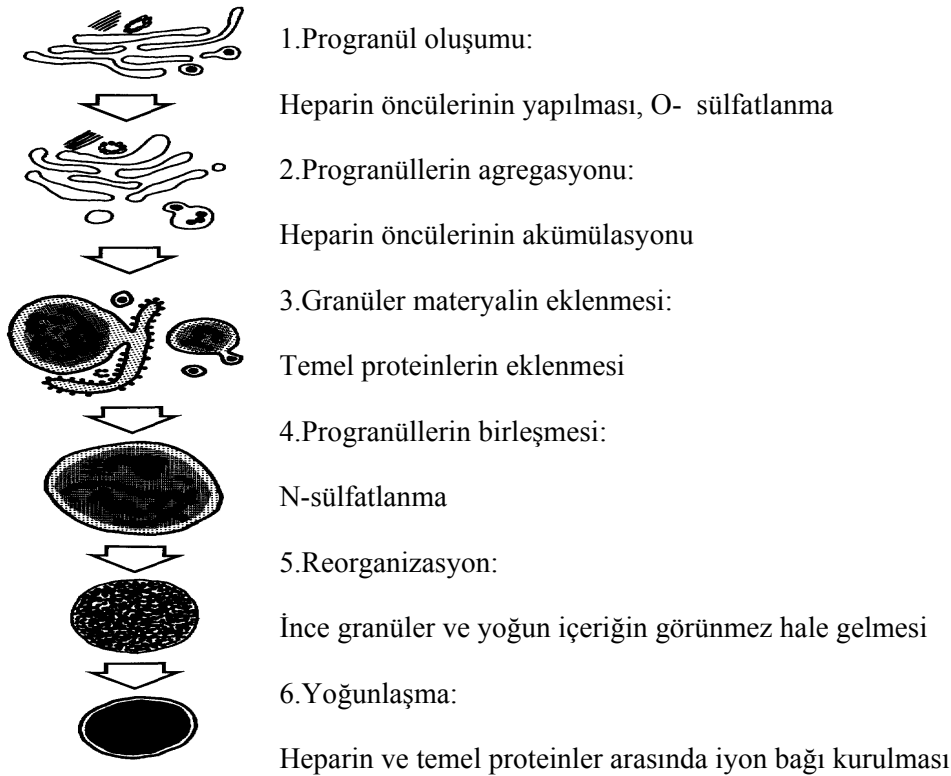
Şekil 5. PMD görülen hücrelerdeki granüller [19].

PMD 'de granül içeriği yavaş yavaş bırakılır. Granül-granül veya granül-plazma membran birleşmesi olmaz. Granül çevresinden sekretuar materyalin kaybı elektron mikroskopta iç kısımdaki elektron yoğun içeriğin çevresel olarak azalması ile gözlenebilir. Bu da açık renkte haleler meydana getirir.

Anaflaktik degranülasyonun IgE bağımlı erken (ani) hipersensitivite cevabın verilmesinde kullanıldığı ortaya çıkmıştır. Anaflaktik degranülasyonda granüller geniş bir şekilde birbirleriyle birleşir ve plazma membranından çıkarılır. Fakat PMD genel bir salınım

reaksiyonudur. PMD bazofiller, mast hücreleri ve eozinofiller için eşsiz bir salgılama yoludur. PMD parakrin ve endokrin salgılama için iyi bir modeldir ve bioaktif depolanmış materyalin yavaş yavaş salınımıdır. PMD alerji, hipersensitivite, ürtiker, melanom, kronik glomerulonefritis, deride yara iyileşmesi ve anjiogenezin aralarında sayılabileceği birçok durum ve hastalıkta gözlenmiştir [19].

Sıçan mast hücresi granül içeriği bir seri olaylar sonucunda meydana gelmektedir (Şekil 6).



Şekil 6. Sıçan mast hücresi granül formasyonunda gerçekleşen olaylar [20].



## Kaynaklar

1. Welle, M., 1997. Development, Significance and Heterogeneity of Mast Cells with Particular Regard to the Mast Cell Specific Proteases Chymase and Tryptase, *J. Leukoc. Biol.*, 61: 233-245.
2. Metcalfé, D.D., Baram, D. and Mekori, Y.A., 1997. Mast Cells, *Physiol. Rev.*, 1033-1079.
3. Cross, P.C., Mercer, K.L., 1998. Cell and Tissue Ultrastructure: a Functional perspective, 3<sup>rd</sup> Ed., Freeman and Company, USA, 300 pp.
4. Şenyüz, M. ve Demirezen, Ş., 2000. Mast Hücreleri Biyolojisi, *Klinik Bilimler&Doktor*, 6: (3), 412- 417.
5. Jastrow, H., 2005. Overview Mast Cells, <http://www.unimainz.de/FB/Medizin/Anatomie/workshop/EM/EMMastzE.html>.
6. 2006., Computer based Learning Unit, Universty of Leeds, <http://nic.sav.sk/logos/books/scientific/node13.html#SECTION00431>
7. Theoharides, T.C, Kempuraj, D., Sant, G., 2001. Mast Cell Involvement in Interstitial Cystitis, *Rewiev of Human and Experimental Evidence, Urol.*, 57: (6A), 47-55.
8. Bienenstock, J., Befus, D., Denburg, J., Goto, T., Lee, T., Otsuka, H., Shanahan, F., 1985. Comparative Aspects of Mast Cell Heterogeneity in Different Species and Sites, *Int. Archs. Allergy appl. Immun.*, 77: 126-129.
9. Pearce, F.L., Ali, H., Barrett, K.E., Befus, A.D., Bienenstock, J., Brostoff, J., Ennis, M., Flint, K.C., Hudspith, B., Johnson, N.M., Leung, K.B.P., Peachell, P.T., 1985. Functional characteristics of mucosal and connective tissue mast cells of man, rat and other animals, *Int. Arch. Allergy appl. Immun.*, 77: 274-276.
10. Gurish, M.E. and Austen, K.F., 2001. The diverse roles of mast cells, *J. Exp. Med.*, 1: (2), F1-F5.
11. Erpek, S., 2004. Mast Hücreleri, *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 11:(2), 109-120.
12. Karaca, T. ve Yörük, M., 2005 Mast Hücre Heterojenitesi, <http://vfdergi.yyu.edu.tr/2005-2/2005-2word/57-60.doc>.
13. Fiori, M.G., Petrelli, L., Zanoni, R., Paro, M. and Nunzi, M.G., 1994. Intraepithelial mast cells in the urinary bladder of rats with chemically induced diabetes, *Int. J. Diab.Metab.*, 2:(2)[http://www.ijod.uaeu.ac.ae/iss\\_0202/6](http://www.ijod.uaeu.ac.ae/iss_0202/6)
14. Eren, Ü., Aştı, R.N., Kurtdere, N., Sandıkçı, M., Sur, E., 1999. İnek Uterusunda Mast Hücrelerinin Histolojik ve Histokimyasal Özellikleri ve Mast Hücreleri Heterojenitesi, *Tr. J.of Veterinary and Animal Science*, 23: (1), 193-201.
15. Gökalp Özkorkmaz, E. 2008. Streptozotocin Diyabetik ve Benfluoreks-C Vitamini Tedavili Sıçanların Mesane Dokusunda Histolojik İncelemeler, *Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara*, 92s.
16. Röhlich, P., Anderson, P. And Uvnas, B., 1971. Electron Microscope Observations on Compound 48/80- Induced Degranulation in Rat Mast Cells, *J. Cell Biol.*, 51: 465-483,
17. Dvorak, A.M., Tepper R.I., Weller, P.F., Morgan, E.S., Estrella P., Monahan-Earley, R.A., Galli, S.J., 1994. 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.
18. Lagunoff, D., 1972. Contributions of Electron Microscopy to the Study of Mast Cells, *J. Invest. Dermatol.*, 58: (5), 296-311,
19. Crivellato, E., Nico, B., Mallardi, F., Beltrami, C.A., Ribatti, D., 2004. Piecemeal Degranulation as a General Secretory Mechanism, *Anat. Rec.*, 274A: 778-784.
20. Combs, J.W., 1966. Maturation of Mast Cells, *J. Cell Biol.*, 31: 563-575.

