

Derleme

# Mast Hücrelerinin Kanser ve Anjiyogenezde Yeni Tanımlanan Rollerini

Azize Yasemin Göksu Erol

## Özet

Mast hücre (MH)'lerinin alerji ve parazit infestasyonlarındaki iyi bilinen rollerine ek olarak birçok fonksiyonları bulunmaktadır ve bakteriyel enfeksiyonlar, inflamasyon, anjiyogenez, doku tamiri ve yara iyileşmesi gibi birçok farklı olayda rol oynadıkları bilinmektedir. Ayrıca MH'nin kanserde de önemli rolleri mevcuttur. MH'lerin tümör büyümesindeki potansiyel etkileri şu şekilde kategorize edilebilir: MH ile düzenlenen sitotoksiste gibi tümör hücrelerine direkt etkileri, yada MH ile düzenlenen anjiyogenez, komşu çevre dokusunda remodeling ve immün hücrelerin o bölgeye çekilmesi gibi indirekt etkileri. Bu yazımızda, MH'lerin kanserdeki önemi, sitotoksik ve fagositotik etkileri ve anjiyogenez ile ilişkileri son literatür verileri ve kendi çalışma sonuçlarımız ışığında tartışılacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Mast hücreleri, kanser, anjiyogenez, sitotoksiste

İlk kez 1878'de tanımlanan mast hücresi (MH)'nin, fizyoloji ve patolojide son derece önemli rollere sahip olduğu son yıllarda anlaşılmaya başlanmıştır. MH'ler primer olarak allerjik reaksiyonların mediyatörlerinin kaynağı ve parazit infestasyonlarına karşı koruyucu rollerinin yanında (1), bakteriyel enfeksiyonlardan koruma, mikrobiyal ajanlara ilk cevap vericiler olarak davranma, adaptif immün cevapları başlatmak üzere lenf nodları içindeki immün hücrelerin sevkini sağlama, yara iyileşmesinde rol alma vs. gibi birçok özelliğe sahip olan hücrelerdir (2, 3).

MH, doğal (innate) ve uyarlanmış (adaptive) bağışıklıkta, vücudun ihtiyacına göre rol alabilmekte, çevre şartlarına bağlı olarak kendini göreve hazırlayabilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, aktive olmuş MH'lerin, periferik lenfositlerin, Langerhans hücrelerinin ve dendritik hücrelerin bölgesel lenf nodlarına göçünü teşvik ettiğini ve antijen sunan hücreler (Antigen Presenting Cells=APC)'in yardımcı T hücreleri ile etkileşimini kolaylaştırdığını öne sürmektedirler (4-7).

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Isparta

**Yazışma Adresi:** Dr. Azize Yasemin Göksu Erol

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstiklal mah. Fatih sk. 21/5, 32300, Isparta  
Tel: 02462237928

Cep: 05062856482

E-mail: yasemin.goksu@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 12.08.2011

Makalenin Kabul Tarihi: 09.04.2013

MH'nin tümör ile ilişkisi de son yıllarda büyük bir araştırma odağı olmuştur. MH ile kanser hücresi etkileşimi genelde şu şekilde kategorize edilebilir: MH ile düzenlenen sitotoksiste gibi tümör hücrelerine direkt etkileri, yada MH ile düzenlenen anjiyogenez, komşu çevrenin dokusunda remodeling ve immün hücrelerin o bölgeye çekilmesi gibi indirekt etkileri (8).

MH'nin tümör büyümesini indüklediğini bildiren birçok çalışmanın aksine, MH'nin sitotoksik etkisi ile tümör büyümesini inhibe ettiğini ve MH'den salgılanan anti-anjiyogenik mediyatörlerin varlığını bildiren çeşitli çalışma verileri de mevcuttur. Buna ilaveten, kanserde MH yoğunluğunun (MHY) artışının iyi prognoz ile birliktelik gösterdiğine dair bazı çalışma verilerinin varlığı, MH'nin anti-tümör etkisinin üzerine dikkatlerimizi çekmektedir. Bu bağlamda, bu derlemede MH ile tümör arasındaki ilişkiyi kendi çalışma verilerimiz ve son yıllardaki literatürler ışığında tartışacağız.

## Mast Hücresinin Sitotoksitesi, Fagositoz Yeteneği ve Tümörlerdeki Rolü

MH tarafından salınan bazı mediyatörler kanser büyümesini artırabildiği gibi; bazıları da, özellikle kimaz, granzim, tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$ , IL-4, vb. tümör büyümesini baskılar (9). MH sitotoksitesinde, TNF- $\alpha$  içeriklerinin çok önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (10). Hayvanlarda bağ dokusu MH'nin TNF- $\alpha$ 'ya bağımlı veya bağımsız mekanizmalarla sitotoksiste ye yol açarak tümör karşıtı etki

gösterdiği hücre kültürü tekniği kullanılarak ortaya konmuştur (11).

Ayrıca son yıllarda MH'nin nekrotik mediyatörleri içeren granülleri dışında pro-apoptotik mediyatörler de içerdiği (kimaz, granzim-B vb.) ortaya konmuş ve hedef dokularda apoptotik etkisi gösterilmiştir (12, 13). Dahası, MH kaynaklı IL-6'nın Toll-like reseptör-2 (TLR-2) aracılı bir mekanizma ile akciğer kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir (14).

MH'nin fagositoz yeteneğine sahip olduğu son çalışmalar ile anlaşılmıştır. Rovere ve ark. (15), kan yoluyla taşınan bir MH'nin kanser hücrelerini fagosite edip daha sonra karyositoplazmik kemoliz ile tamamen yok ettiğini bildirmiştir. Ayrıca, MH'ler tarafından sıçan hepatoma hücrelerinin in vitro apoptozu gösterilmiştir (16).

MH'ler, yeni damarlanma alanı ve solid tümörlerin etrafı gibi farklı immünolojik inflamatuvar reaksiyon bölgelerinde toplanabilmektedirler. Bu süreç, öncül veya olgun MH'nin söz konusu alana yönelmesi ile gerçekleşmektedir. Yerel MH infiltrasyonu, birçok tümörde karşılaşılan bir özellik olmakla beraber, MH'nin infiltrasyonunun kanserin progresyonunda mı, yoksa gerilemesinde mi daha etkili olduğu ve kanser hücreleri ile arasındaki ilişki tartışmalıdır (17). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada MH'leri gastrik kanser histopatolojik tipi ile karşılaştırılmış ve MH'lerin malignansi derecesi ile paralel olarak arttığı bulgusundan yola çıkarak MH'nin mide kanserinde tümörü ilerletici bir faktör olarak rol oynadığı savunulmuştur (18). Halbuki, MH diğer tümörü infiltre eden hücreler gibi (lenfositler, makrofajlar vb.) vücut savunma sisteminin bir parçası olarak da tümör dokusunda bulunabilir. Bu konuyu daha detaylı ele alan makalelerimize başvurulabilir (19, 20).

### **Mast Hücrelerinin Anjiyogenez ve Tümör ile İlişkileri**

Anjiyogenez, hücre büyümesi için gerekli besleyici maddeleri sağlaması yönüyle, tümör gelişimi ile bir bütündür ve tümör büyümesi için gereklidir. Ayrıca, anjiyogenez, solid tümörlerin vücudun distal bölgelerine metastazı için de gerekli bir basamaktır. Mast hücre yoğunluğu (MHY), o dokudaki anjiyogenez veya neovaskülarizasyon ile yakından ilişkili bulunmuştur. Anjiyogenez, fizyolojik olarak yara iyileşmesi, ovülasyon, doku onarım bölgeleri; patolojik olarak da tümör büyümesi, arteriyoskleroz, astım, psöriyazis, romatoid artrit

gibi bozukluklarda oluşup bu alanlarda MHY'nin arttığı iyi bilinmektedir (21, 22).

Uzun senelerdir, MH'lerin homeostaz esnasında kan damarları çevresinde toplandıkları ve pro-anjiyogenik bileşenler ürettikleri bilinmektedir. Bu bilgiler, MH'lerin tümör anjiyogenezinde önemli bir rol oynadıklarını düşündürmüştür. Buna karşın, MH'nin anjiyogenezini inhibe eden mediyatörleri de mevcuttur (23).

Bu bağlamda, MH'nin tümör ile ilişkisi son zamanlarda çok tartışılır hale gelmiştir. Kimi yazarlar MH'nin tümör gelişimine katkıda bulunduğuna, özellikle triptaz gibi MH mediyatörlerinin anjiyogenez üzerine olan etkisinden dolayı iddia etmektedir. MH'nin salgıladığı triptazın yeni damar gelişimi için gereken sahayı açmak üzere, bağ dokusunu yıktığı ve güçlü bir anjiyogenik uyarıcı olduğu da ileri sürülmüştür (24).

Bu hipotez, klinik çalışmalar ile de desteklenmiştir. Özefagus, akciğer kanseri ve melanomada MHY ile tümör büyümesi sırasında gelişen anjiyogenez arasında direkt korelasyon saptanmış ve prognozda önemli olabileceği düşünülmüştür (25). Ju ve ark. (2009), hepatoselüler karsinomada yüksek peritümöral MH dansitesinin daha kötü prognozla ve 5 yıl içinde artmış rekürens insidansı ile birliktelik gösterdiğini bildirmişlerdir (26). Ribatti ve ark. (2010) ise, Evre IV gastrik karsinomada diğer evrelere kıyasla daha yüksek derecede damarlanma görüldüğünü, malignansi derecesi ile paralel giden bir triptaz- ve kimaz- pozitif MH artışının olduğunu ve bunun anjiyogenez derecesi ile paralellik gösterdiğini bildirmişlerdir (18). Ayrıca, MH'nin oral skuamöz hücre karsinomasında anjiyogenez ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir (27).

Buna ek olarak, tümör prognozu ile MHY arasında herhangi bir ilişkiye rastlamayan çalışma sonuçları da mevcuttur. Örn. endometrioid endometriyal kanserde klinik progresyonu yada rekürrensi MHY'nin etkilemediği Pansrikaew ve ark. (2010) tarafından bildirilmiştir (28). Xia ve ark. (2011), Evre IIIB kolon kanserinde MH sayısı ile 5-yıllık survey arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadığını ve MH'nin kanser progresyonuna katılmadığını bildirmişlerdir (29).

Biz de yakın zamanda yürüttüğümüz çalışmamızda, insan leiomyomalarında ve endometriyal karsinomada (EC) anjiyogenez derecesi ile MHY arasında olası bir ilişkiyi araştırdık ve EC'de MH'lerin klinikopatolojik ilintilerini inceledik. Öncelikle, leiomyoma grubunda, MH ve bir damar endoteli belirteci

olan CD31'in ekspresyonları kontroldekinden çok farklı değildi. EC'de ise stromal MH ekspresyonunu, kontrol ve leiomyomadakinden belirgin derecede olmayarak daha düşük bulduk. Ayrıca EC'de, CD31'in hem stromal hem myometrial ekspresyonlarını kontrole kıyasla belirgin derecede yüksek bulduk ( $p < 0.01$  ve  $p = 0.013$ ; sırasıyla). CD31 ekspresyonunun stromada ortalama değer  $\pm$  standart sapması, EC'de  $54.9 \pm 34.6$  iken, kontrolde  $24.5 \pm 10.6$  idi. Myometriyumda ise bu değer, EC'de  $58.8 \pm 33.5$  iken kontrolde  $34.6 \pm 12.4$  idi. Ayrıca, kanserin histolojik derecesi ile stromal ve myometrial CD31 ekspresyonları arasında pozitif bir korelasyon saptadık ( $p = 0.017$  ve  $p = 0.005$ ; sırasıyla).

Bulgular gösterdi ki, EC'de kontrole ve leiomyomlara kıyasla hem stromal hem myometrial bölgede damarlanma artışı görülmektedir. MH sayısı ise damarlanmaya paralel bir artış göstermemekle birlikte, kontrolden daha düşük değerler göstermiştir. Ek olarak, EC'de kanserin histolojik derecesi arttıkça damarlanma oranı artış göstermiş olup, tersine MHY'de histolojik dereceye paralel olarak bir artış gözlenmemiştir. Böylece, çalışmamız MHY'nin EC'deki histolojik derece artışı ve anjiyogenez ile korelasyon göstermediğini ortaya koymuştur. Ayrıca, kanserde MH yoğunluğunun, kontrole ve benign uterus lezyonlarına kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Böylece, tümör büyümesini kolaylaştıran anjiyogenik süreçten MH'nin sorumlu olmayabileceği sonucunu çıkardık (30).

Diğer taraftan, MH tarafından salınan bazı mediyatörler, özellikle kimaz, granzim, TNF- $\alpha$ , IL-4, vb., tümör büyümesini baskırlar. Nitekim meme, over, akciğer ve kolorektal karsinoma gibi birçok kanser türünde MH ilişkisi değerlendirilmiş ve MH infiltrasyonunun iyi prognoza eşlik ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, mide kanseri, meme kanseri ve yumuşak doku sarkomalarında yapılan çalışmalarda, MHY'nin tümörün proliferasyon ve yayılımını inhibe edebildiği savunulmuştur (31-33). Yüksek MHY'nin invazif meme kanserinde ve prostat kanserinde iyi prognoz işareti olduğu bildirilmiştir (34, 35).

Böylece, literatürde bazen aynı tümörler için bile onların MH ile ilişkisini sorgulayan farklı bulgular vardır. Bu çelişkili sonuçlar; MH, damar yapısı ve inflamatuvar hücreleri göstermek için kullanılan metotlardan, çalışılan tümör tipi-evresinden, biyopsinin yapıldığı zaman gibi birçok değişik faktörlerden kaynaklanabilmektedir. MH'nin tümör hücresi ile ilişkisi birçok faktöre, yani tümör tipi, MH alt-

tipi ve bulunduğu stromadaki değişikliklere vb. bağlı olup biz daha çok tümör inhibe edici özelliğine inanmaktayız. Bu konuda daha ayrıntılı bilgiye ulaşmak için MH-tümör ilişkisini irdeleyen diğer makalelerimize başvurulabilir (36-38).

Sonuç olarak, MH'nin anjiyogenezi stimüle eden mediyatörlerinin yanında, anjiyogenezi inhibe eden mediyatörleri de mevcuttur; bu yüzden sadece anjiyogenik mediyatörleri göz önüne alınarak MH'yi tümör stimüle edici bir hücre olarak görmek doğru değildir. Nitekim, MH diğer tümörü infiltre eden hücreler gibi (lenfositler, makrofajlar vb.) vücut savunma sisteminin bir parçası olarak da tümör dokusunda bulunabilir ve MH dansitesinin tümör dokusundaki artışı MH'nin tümör indükleyici etkisinden kaynaklanmayabilir. Bu bağlamda, kendi çalışmamıza ve diğer birçok araştırma bulgularına dayanarak, MH-kötü prognoz ilişkilendirmesinin aksi görüşü olan 'MH'nin tümör inhibe edici rolünün olabileceğinin unutulmaması ve bu yöndeki araştırmaların artırılması gerektiği inancındayız.

## New roles of mast cells in cancer and angiogenesis

### Abstract

*Mast cells have many functions in addition to their well-known roles in allergy and parasitic infestations and involve in various events such as bacterial infections, inflammation, angiogenesis, tissue repair, and wound healing. Besides, mast cells have important roles in cancer. Potential mast cell effects on tumor growth can be categorized as either direct effects on tumor cells, such as mast cell-mediated cytotoxicity, or indirect effects such as mast cell-directed angiogenesis, tissue remodelling of the neighbouring environment and immune cell recruitment. In this review, the importance of mast cells in cancer, their cytotoxic and phagocytotic effects, and their relationship with angiogenesis will be discussed in the light of the recent literature and our study results.*

**Key words:** Mast cells, cancer, angiogenesis, cytotoxicity

### Kaynaklar

1. Galli SJ, Maurer M, Lantz CS. Mast cells as sentinels of innate immunity. *Curr Opin Immunol* 1999; 11(1):53-59.
2. Goksu AY, Ozdemir O. Growing Importance And Newly Defined Roles Of Mast Cells In Microbiology. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27:577-588.

3. Goksu Erol AY, Uzunkoy A, Ozdemir O. New roles of mast cells in postoperative wound healing and adhesion formation. *Journal of Surgical Arts* 2010; 2:1-10.
4. McLachlan JB, Hart JP, Pizzo SV, Shelburne CP, Staats HF, Gunn MD, et al. Mast cell-derived tumor necrosis factor induces hypertrophy of draining lymph nodes during infection. *Nat Immunol* 2003; 4(12):1199-1205.
5. Jawdat DM, Albert EJ, Rowden G, Haidl ID, Marshall JS. IgE-mediated mast cell activation induces Langerhans cell migration in vivo. *J Immunol* 2004; 173(8):5275-5282.
6. McLachlan JB, Shelburne CP, Hart JP, Pizzo SV, Goyal R, Brooking-Dixon R, et al. Mast cell activators: a new class of highly effective vaccine adjuvants. *Nat Med* 2008; 14(5):536-541.
7. Pulendran B, Ono SJ. A shot in the arm for mast cells. *Nat Med* 2008;14(5):489-490.
8. Maltby S, Khazaie K, McNagny KM. Mast cells in tumor growth: angiogenesis, tissue remodelling and immune-modulation. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1796(1):19-26.
9. Ozdemir O. Immunosurveillance function of human mast cell? *World J Gastroenterol* 2005; 11(44):7054-7056.
10. Takeda K, Smyth MJ, Cretney E, Hayakawa Y, Yamaguchi N, Yagita H, et al. Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in NK cell-mediated and IFN-gamma-dependent suppression of subcutaneous tumor growth. *Cell Immunol* 2001; 214(2):194-200.
11. Aoki M, Sasaki N, Nomura K, Katamoto H, Kubo K, Kodama H, et al. Cytotoxicity induced by recombinant human tumor necrosis factor-alpha dependent on the types of its receptors on canine cells. *J Vet Med Sci* 1998; 60(8):889-895.
12. Hara M, Matsumori A, Ono K, Kido H, Hwang MW, Miyamoto T, et al. Mast cells cause apoptosis of cardiomyocytes and proliferation of other intramyocardial cells in vitro. *Circulation* 1999; 100(13):1443-1449.
13. Nakajima H, Golstein P, Henkart PA. The target cell nucleus is not required for cell-mediated granzyme- or Fas-based cytotoxicity. *J Exp Med* 1995; 181(5):1905-1909.
14. Oldford SA, Haidl ID, Howatt MA, Leiva CA, Johnston B, Marshall JS. A critical role for mast cells and mast cell-derived IL-6 in TLR2-mediated inhibition of tumor growth. *J Immunol* 2010; 185(11):7067-7076.
15. Della Rovere F, Granata A, Monaco M, Basile G. Phagocytosis of cancer cells by mast cells in breast cancer. *Anticancer Res* 2009; 29(8):3157-3161.
16. Wang X, Ruan Y, Wu Z. Studies of mast cell-mediated cytotoxicity to hepatoma cells in vitro. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1996; 18(4):276-278.
17. Dimitriadou V, Koutsilieris M. Mast cell-tumor cell interactions: for or against tumour growth and metastasis? *Anticancer Res* 1997; 17(3):1541-1549.
18. Ribatti D, Guidolin D, Marzullo A, Nico B, Annese T, Benagiano V, et al. Mast cells and angiogenesis in gastric carcinoma. *Int J Exp Pathol* 2010; 91(4):350-356.
19. Erol AY, Ozdemir O. Do mast cell phenotypes play a role in concomitantly increased microvessel density and progression of non-small cell lung cancer? *Hum Pathol* 2011; 42(7):1056-1057.
20. Erol YA, Ozdemir O. Mast cells: Are they really related to invasiveness of endometrial carcinoma? *Pathol Res Pract* 2010; 206(6):426-427.
21. Hiromatsu Y, Toda S. Mast cells and angiogenesis. *Microsc Res Tech* 2003; 60(1):64-69.
22. Goksu Erol AY, Tokyol C, Ozdemir O, Yilmazer M, Arioz TD, Aktepe F. VEGF and COX-2 Expression in Endometrial Carcinoma. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2012; 32(1):80-87.
23. Maltby S, Khazaie K, McNagny KM. Mast cells in tumor growth: angiogenesis, tissue remodelling and immune-modulation. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1796(1):19-26.
24. Blair RJ, Meng H, Marchese MJ, Ren S, Schwartz LB, Tonnesen MG, et al. Human mast cells stimulate vascular tube formation. Tryptase is a novel, potent angiogenic factor. *J Clin Invest* 1997; 99(11):2691-2700.
25. Souza LR, Fonseca-Silva T, Santos CC, Oliveira MV, Corrêa-Oliveira R, Guimarães AL, et al. Association of mast cell, eosinophil leucocyte and microvessel densities in actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2010; 57(6):796-805.
26. Ju MJ, Qiu SJ, Gao Q, Fan J, Cai MY, Li YW, et al. Combination of peritumoral mast cells and T-regulatory cells predicts prognosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2009; 100(7):1267-1274.
27. Sharma B, Sriram G, Saraswathi TR, Sivapathasundharam B. Immunohistochemical evaluation of mast cells and angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Indian J Dent Res* 2010; 21(2):260-265.
28. Pansrikaew P, Cheewakriangkrai C, Taweewisit M, Khunamornpong S, Siriaunkgul S. Correlation of mast cell density, tumor angiogenesis, and clinical outcomes in patients with endometrioid endometrial cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11(3):623-626.
29. Xia Q, Wu XJ, Zhou Q, Jing-Zeng, Hou JH, Pan ZZ, et al. No relationship between the distribution of mast cells and the survival of

- stage IIIB colon cancer patients. *J Transl Med* 2011; 9:88.
30. Goksu Erol AY, Tokyol C, Ozdemir O, Yilmazer M, Ario TD, Aktepe F. The role of mast cells and angiogenesis in benign and malignant neoplasms of the uterus. *Pathol Res Pract* 2011; 207(10):618-622.
  31. Jiang YA, Zhang YY, Luo HS, Xing SF. Mast cell density and the context of clinicopathological parameters and expression of p185, estrogen receptor, and proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002; 8(6):1005-1008.
  32. Xiang M, Gu Y, Zhao F, Lu H, Chen S, Yin L. Mast cell tryptase promotes breast cancer migration and invasion. *Oncol Rep* 2010; 23(3):615-619.
  33. Ueda T, Aozasa K, Tsujimoto M, Yoshikawa H, Kato T, Ono K, et al. Prognostic significance of mast cells in soft tissue sarcoma. *Cancer* 1988; 62(11):2416-249.
  34. Rajput AB, Turbin DA, Cheang MC, Voduc DK, Leung S, Gelmon KA, et al. Stromal mast cells in invasive breast cancer are a marker of favourable prognosis: a study of 4,444 cases. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107(2):249-257.
  35. Fleischmann A, Schlomm T, Köllermann J, Sekulic N, Huland H, Mirlacher M, et al. Immunological microenvironment in prostate cancer: high mast cell densities are associated with favorable tumor characteristics and good prognosis. *Prostate* 2009; 69(9):976-981.
  36. Ozdemir O, Dagoglu R, Goksu Erol A. Antitumor actions of human mast cells. *Pol J Pathol* 2012; 63(4):292.
  37. Goksu Erol AY, Aktepe F. Mast Cells and Angiogenesis in Tumoral and Non-Tumoral Disease. Chapter 12. Book Title: Insights from a Systematic Overview, Editors: Gaetano Santulli (Columbia University Medical Center. Imprint: Nova Biomedical, 2013.
  38. Göksu Erol AY, Özdemir Ö. Mast hücrelerinin cerrahi hastalıklar ve cerrahi tümörlerdeki yeni tanımlanan rolleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2011; 31(4):969-975.