

MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE MAST HÜCRELERİNİN ROLÜ: OTOPSİ ÇALIŞMASI

The role of mast cells in the myocardial infarction: An autopsy report

Işıl PAKİŞ¹, Elif Ülker AKYILDIZ¹, Arzu TURAN¹, Ferah KARAYEL¹, Gökhan ERSOY², Ziya KIR³

Pakiş I, Akyıldız EÜ, Turan A, Karayel F, Ersoy G, Kır Z. Miyokard infarktüsünde mast hücrelerinin rolü: Otopsi çalışması. Adli Tıp Bülteni 2008;13(1):9-12

ÖZET

Mast hücreleri kemik iliğinden köken alan, periferik kanda ve dokularda saptanabilen, proteoglikandan zengin granüller içeren hücrelerdir. Mast hücreleri birçok dokuda olduğu gibi kalpde de infeksiyonlara ve inflamatuvar uyarılara degranülasyon ile yanıt verir. Miyokarda infarkt alanının iyileşmesinde mast hücreleri, makrofajlar ile birlikte önemli rol oynar.

Bu çalışmada 2003-2005 yıllarını kapsayan dönemdeki otopsi raporları incelendi ve değişik dönemlerde miyokard infarktüsü saptanan 40 olgu rastgele seçildi. Travmatik nedenlerle ölen ve kardiyak patoloji saptanmayan 10 olgu kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Miyokarda ait kesitler mast hücrelerini boyayan konvansiyonel histokimyasal bir yöntem olan Toluidin Blue ile boyandı ve her olguda 50 büyük büyütme alanında mast hücreleri sayıldı. İnfarkt alanında saptanan mast hücre sayısı ile infarktın yaşı arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Olguların değerlendirilmesi sonrası geç granülasyon dokusu ve fibrozis dönemlerinde mast hücre sayısında belirgin artış izlendi. Elde edilen bulgular, mast hücrelerinin infarktüs sonrası miyokarda fibröz doku birikimi ve ekstrasellüler matriksin yeniden yapılandırılmasında rol oynadığı görüşünü destekler niteliktedir.

Anahtar kelimeler: Mast hücresi, miyokard infarktüsü, fibrozis, otopsi

SUMMARY

Mast cells, which include proteoglycan granules, originate from the bone marrow and are detectable in both peripheral blood and tissues. As in many other tissues, cardiac infarctions and inflammations precipitate mast cell degranulation. Mast cells and macrophages play an important part in the recovery process of myocardial infarction.

In this study, autopsy records from the years 2003- 2005 were reviewed 40 cases of myocardial infarction at different stages were selected randomly. 10 cases of trauma with lethal outcome and no detectable cardiac pathology were selected as the control group. Mast cells were stained selectively with Toluidine Blue. The relationship between the number of mast cells and the stage of myocardial infarction was assessed.

There was a significant increase in number of mast cells in cases with transition to late stages of granulation tissue and fibrosis formation. These findings support the view that mast cells might play a role in cases of myocardial infarction in fibrosis tissue formation and re-modeling of the extracellular matrix.

Key words: Mast cells, myocardial infarction, fibrosis, autopsy

¹ Adli Tıp Kurumu, İstanbul

² İstanbul Üniversitesi, Adli Tıp Enstitüsü, İstanbul

³ İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Mast hücreleri, allerjik reaksiyonlar, doğal ve kazanılmış immünite, doku tamiri, anjiyogenez, fibrozis, pıhtılaşma, fibrinoliz gibi olaylarda rol alan, vücutta özellikle damar ve sinir çevrelerinde yaygın olarak bulunan, sitoplazmik granüllere sahip hücrelerdir (1). Proinflamatuvar ve vazoaktif mediyatörler, sitokinler ve farklı enzimler (triptaz, kimaz) sentez edebilen bu hücreler, miyokard infarktüsü sonrası başlayan inflamatuvar süreçte ve skar oluşumunda önemli rol oynarlar. İnfarkt alanını infiltrate eden makrofajlar, lenfositler ve mast hücreleri, proteazlar, sitokinler ve büyüme faktörleri salarak iyileşme sürecini düzenlerler (2). Mast hücrelerinin inflamatuvar infiltrasyon alanlarından ziyade fibrozis alanlarında görülmesi bu hücrelerin fibröz doku birikiminin regülasyonunda rol oynadıklarını düşündürmektedir (3). Çalışmada amacımız adli otopsilerde, farklı iyileşme dönemlerindeki miyokard infarktüsü olgularında mast hücrelerini sayısal olarak değerlendirmek, mast hücre yoğunluğu ile infarkt sonrası dönem arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

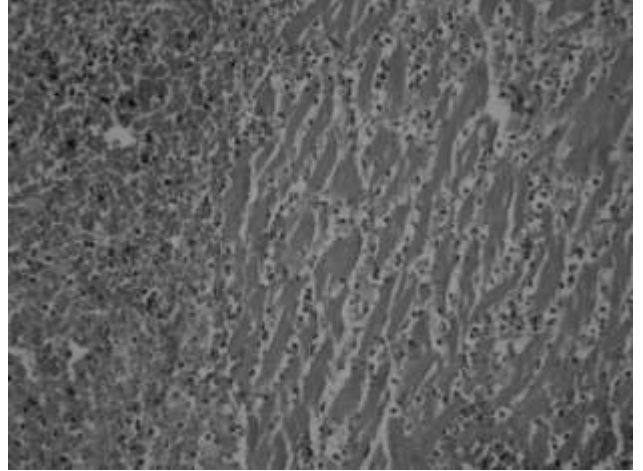
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Adli Tıp Kurumu'nda 2003-2005 yıllarında yapılan otopsilere ait raporlar incelenerek kalplerinde farklı iyileşme dönemlerinde miyokard infarktüsü saptanan 40 olgu rastgele seçildi. Miyokarda ait Hematoksiilen-Eosin boyalı preparatlar incelenerek olgular; infarkt sonrası ilk 24 saat, 24-72 saat, 72 saat- 1 hafta, 1 hafta ve üzeri olmak üzere 4 gruba ayrıldı (Resim 1,3). Travmatik nedenlerle ölen ve kalp patolojisi saptanmayan 10 olgu kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Olgulara ait parafin bloklardan elde edilen kesitlere mast hücrelerini boyayan Toluidin Blue boyası uygulandı (Resim 2,4). Kesitler, infarkt sonrası süre bilinmeksizin, ışık mikroskopunda (Nikon E 400) incelendi ve her olguda 50 büyük büyütme alanında (BBA, x400 büyütme) mast hücreleri sayıldı, daha sonra grupların 50 BBA'da ortalama mast hücre sayısı hesaplandı. One way anova testi ile gruplar arasında mast hücre sayısı açısından anlamlı bir fark olup olmadığı araştırıldı.

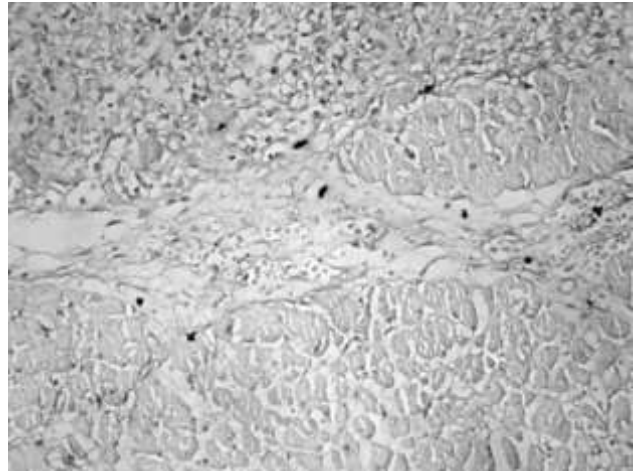
BULGULAR

Olgularımızın 44'ü erkek, 6'sı kadındı. Ortalama yaş 46,7 bulundu. İnfarkt alanlarının yaşı histopatolojik bulgulara göre değerlendirildiğinde 8 olgu ilk 24 saat, 7 olgu

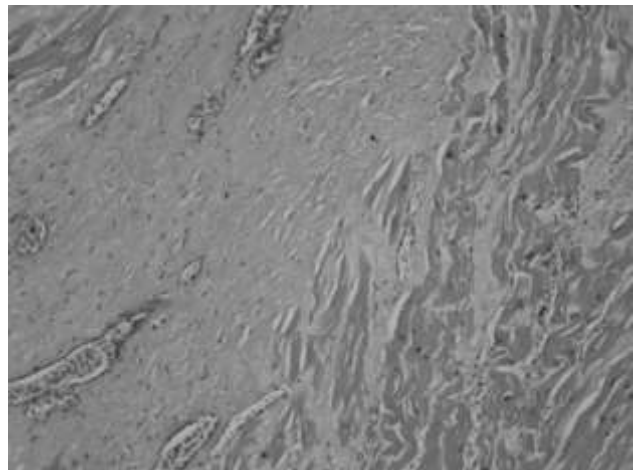
Resim 1. İlk 24 saat ile uyumlu miyokard infarktüsü (HEEx400)



Resim 2. İlk 24 saatle uyumlu miyokard infarktüsünde mast hücreleri (Toluidin Bluex400)

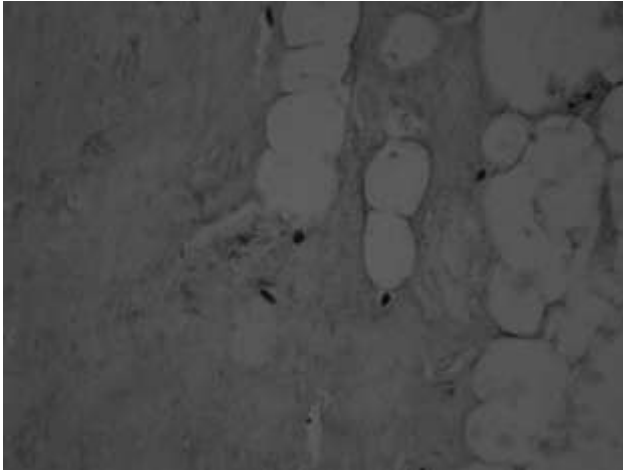


Resim 3. 4. gruba ait bir olguda nedbeleşen granülasyon dokusu (HEEx200)



24-72 saat, 15 olgu 72 saat- 1 hafta, 10 olgu 1 hafta üzeri ile uyumlu bulundu. 50 BBA'da ortalama mast hücre sayısı 1. grupta; 14.2, 2. grupta 8.8, 3. grupta 24.5,

Resim 4. 4. gruba ait bir olguda mast hücreleri
(T.Blutex1000)



4. grupta 19,5, kontrol grubunda ise 7,1 olarak saptandı. İnfarktüs dönemine göre mast hücre sayıları Tablo 1'de görülmektedir. Mast hücre sayısı Grup 3 ve 4'de diğer gruplar ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 1. Gruplara göre 50 BBA'da saptanan ortalama mast hücre sayısı

Gruplar	Hücre sayısı	İnfarktüs dönemi
Grup 1 (n:8)	14,2	İlk 24 saat
Grup 2 (n:7)	8,8	24-72 saat
Grup 3 (n:15)	24,5	72 saat-1 hafta
Grup 4 (n:10)	19,5	1 hafta ve üzeri
Kontrol grubu (n:10)	7,1	Kalpde özellik yok

TARTIŞMA

Mast hücreleri kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerden köken alan, tüm vücutta bağ dokusunda yaygın olarak bulunan, inflamasyonda ve doku tamirinde (yara iyileşmesi, anjiogenez, fibrozis) görev alan hücrelerdir (4,5). Normal miyokard dokusunda da bulunan bu hücrelerin sayısı iskemik kalp hastalığı, miyokardit, deneysel miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, kalp transplantasyonuna bağlı fibrozis ve hipertansif kalp hastalıklarında artmaktadır (5,6). Çalışmamızda kalpte herhangi bir patoloji saptanmayan kontrol grubu olgularında da az da olsa (50 BBA da 7,1) mast hücresi saptanmıştır. Bu hücreleri dokunun yerli mast hücreleri olarak değerlendirmek mümkündür. Miyokard infarktüsü sonrası izlenen mast hücre artışının, kan dolaşımında mevcut

olan mast hücre prekürsörlerinin kemotaksisi sonucunda meydana geldiği ileri sürülmektedir (7).

Miyokard infarktüsü sonrası meydana gelen TNF-alfa salınımı ve sitokin kaskadı, kompleman aktivasyonu ve serbest radikal oluşumunu tetiklemekte ve sonuçta infarkt alanında yoğun bir inflamatuvar yanıt başlamaktadır (7). Koagülasyon nekrozu ve nötrofilik infiltrasyonun belirgin olduğu 2-4. günlerden sonra makrofajların ortaya çıkması ile birlikte fagositoz başlamaktadır. İnfarkt sonrası 4-7. günlerde önceleri infarktın kenarlarında ortaya çıkan makrofajlar, kapillerler ve fibroblastlar giderek lezyonun merkezine doğru hareket etmekte ve granülasyon dokusunun matürasyonu sonucunda zamanla kas liflerinin yerini skar dokusu almaktadır (8). Mast hücreleri erken dönemde inflamatuvar yanıtı yönetmekle görevli iken daha geç dönemde doku tamirinde görev üstlenmektedir (7). Sitokin ve büyüme faktörleri içeren mast hücreleri makrofajlarla birlikte neovaskülarizasyon ve fibroblast proliferasyonunu desteklerler (2,7). Köpeklerde yapılan deneysel bir çalışmada miyokard infarktüsü alanlarında iyileşme döneminde mast hücre sayısının arttığı gösterilmiştir. Bu deneyde mast hücre sayısı artışı ilk olarak reperfüzyondan 72 saat sonra saptanmış, 5-7. günlerde fibrotik alanlarda çevre miyokarda göre mast hücre yoğunluğunun belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür (9). Bir başka deneysel çalışmada mast hücre sayısının infarkt alanında 4. haftaya kadar yüksekliğini koruduğu gösterilmiştir (2). Olgularımızda, literatürle uyumlu olarak, infarktüsü sonrası mast hücre sayısında en belirgin artış 72 saatten sonra izlenmiştir. Ayrıca 1 hafta sonrasında mast hücre sayısının yüksekliğini koruduğu dikkati çekmektedir. Çalışmamızda Grup III ve Grup IV'de, yani granülasyon dokusunun meydana geldiği ve granülasyon dokusunun matürleşerek yerini bağ dokusuna bıraktığı dönemlerde, mast hücre sayısının anlamlı olarak yüksek bulunması ($p < 0,05$) mast hücrelerinin neovaskülarizasyon ve fibroblast artışında etkili hücreler olduğu görüşünü desteklemektedir.

Mast hücreleri HE boyalı preparatlarda net değerlendirilememektedir. Toluidin Blue boyası ile özellikle sitoplazmik granülleri boyanarak seçilebilir hale gelmektedir. İnfamasyonda ve doku tamirinde rol alan bu hücrelerin değişik hastalık süreçlerinde gösterilebilmesi için Toluidin Blue boyanarak incelenmesi uygun bir yöntemdir.

Sonuç olarak, bu çalışmada mast hücrelerinin miyokard infarktüsünün farklı dönemlerindeki rolü araştırılmış olup, miyokardit, kalp yetmezliği, hipertansif kalp hastalığı gibi hastalık süreçlerindeki rolünün de araştırılması gerektiğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Erpek S. Mast hücreleri. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004;11:119-20.
2. Somasundaram P, Ren G, Nagar H, Kraemer D, Mendoza L, Michael LH, Caughey GH, Entman ML, Frangogiannis NG. Mast cell tryptase may modulate endothelial cell phenotype in healing myocardial infarcts. J Pathol 2005;205(1):102-11.
3. Turlington BS, Edwards WD. Quantitation of mast cells in 100 normal and 92 diseased human hearts. Implications for interpretation of endomyocardial biopsy specimens. Am J Cardiovasc Pathol 1988;2(2):151-7.
4. Kelley JL, Chi DS, Abou-Auda W, Smith JK, Krishnaswamy G. The molecular role of mast cells in atherosclerotic cardiovascular disease. Mol Med Today 2000;6(8):304-8.
5. Palladini G, Tozzi R, Perlini S. Cardiac mast cells in the transition to heart failure: Innocent bystanders or key actors J Hypertens 2003;21(10):1823-5.
6. Gavrishcheva NA, Tkachenko SB. Mast cells in normal and diseased heart. Kardiologiya 2003;43(6):59-65.
7. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. Cardiovasc Res 2002;53(1):31-47.
8. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Diseases Kumar V, Abbas A, Fausto N. 7 th edition Elsevier Saunders. Philadelphia, 2005:575-87
9. Frangogiannis NG, Perrard JL, Mendoza LH, Burns AR, Lindsey ML, Ballantyne CM, Michael LH, Smith CW, Entman ML. Stem cell factor induction is associated with mast cell accumulation after canine myocardial ischemia and reperfusion. Circulation 1998;98(7):687-98.

İletişim

Uz.Dr.İşıl PAKİŞ

Adli Tıp Kurumu, Morg İhtisas Dairesi

Yenibosna / İSTANBUL

E-posta: isilpakis@yahoo.com