

SOĞUĞUN SIĞAN MAST HÜCRELERİNE ETKİSİ

ÖZEN, B.

ÖZET: Bu çalışma ani ısı değişikliğinde koroner kalp hastaların şikayetleri ile mast hücrelerinin ilişkisini araştırmak için düşünülmüştür. Bir ve iki saat süre ile sıçanlara soğuk (0°C) uygulanmıştır. Bu gruplar normal oda ısısında bulunan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında histamin ve serotonin içeren hücre sayısı azalırken heparin içeren hücrelerin arttığı gözlemlendi. Bu bulgular soğuk ortam histamin ve serotoninin mast hücrelerinden salınmasına karşılıklı heparinin salınmaması olarak yorumlandı.

ABSTRACT: Bedri ÖZEN, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir. The effect of cold on rat mast cells.

This study has been thought to investigate the correlation between mast cells and the complaints of coronary heart patients under sudden heat changes. Cold (0°C) was applied to the rats for one and two hour duration. When these groups were compared to the control group which was in normal room temperature, the number of cells containing histamine and serotonin diminished while heparine containing cells were increased. These findings were estimated as a release of histamine & serotonin but not heparine from mast cells in the cold environment.

Anahtar sözcükler: Mast hücreleri, histamin ve serotonin salınışı, soğuk ortam.

Key words: Mast cells, release of histamine and serotonin, cold environment.

GİRİŞ: Ani ısı değişikliğinin koroner kalp hastalığı olanlar şikayetlerin ortaya çıkmasına ya da onların şiddetlenmesine neden olduğu görülmektedir. Bu durum özellikle sıcak ortamdan soğuk ortama bir geçişlerde olmaktadır. Burada rol sahibi olan çeşitli etkenler arasında damar çevresinde bulunan histamin, serotonin ve heparin başta olmak üzere diğer bir çok mediyatorü içeren doku mast hücreleri ile bazofilleri de katılabilir(1).

Prof.Dr.Bedri ÖZEN, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Düzenlenen bu çalışmada soğuk uygulandıktan sonra sıçan mezenter mast hücrelerinde meydana gelebilecek sayı, morfoloji ve boyanma özellikleri araştırıldı.

GENEL BİLGİLER: Boyanmış kurbağa peritonunda granül içeren hücreler ilk kez 1863 yılında von Recklinghausen tarafından görüldükten sonra 1877 yılında Paul Ehrlich gevşek bağ dokusunda bu hücreleri tesbit etmiş. Diğer hücrelere göre çok fazla sayıda granül kapsadıklarını gören ve bu granülleri içinde yaşadığı ortamdan aldığını düşünen araştırmacı bu hücrelere "obur, çok yiyen" anlamına gelen mast hücresi ismini vermiştir. Bazı boyalarla granüllerinin metakromazi gösterdiğini ve suda erir özellikte olduklarını da gözlemiştir. Jorpes ve arkadaşları heparinin toluidin mavisi ile metakromatik boyandığını ve çeşitli dokulardaki heparin miktarı ile mast hücresi sayısı arasında bir korelasyon bulunduğunu tesbit etmişlerdir. Bendit ve arkadaşları ise mast hücrelerinde serotonin (5-HT) göstermişlerdir. Riley ve West ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda mast hücrelerinin histamin salgıladıklarını bulmuşlardır(41). İmmünojik, fiziksel ya da kimyasal çeşitli yollarla uyarıldıkları zaman mast hücreleri degranüle olarak ya da olmadan içerdikleri maddeleri ortama verdikleri çeşitli araştırmacı tarafından bildirilmiştir(16,45). Mast hücreleri mezenter kan damarları ile yakın ilişki gösterirler. Neonatal sıçanlarda lenfatik damarlara daha yakın bulunurlar. Yeni doğan sıçanda deri, timus, karaciğer ve dalakta oldukça fazla sayıdadırlar. Buna karşın kalp, akciğer, mide ve portal sistemde ise hemen hemen hiç görülmezler. Üç ay sonra buldukları yerlerde sayıları azalırken kemik iliğinde hızla artarlar ve daha sonra sabit bir değerde kalırlar. Hücre sayılarının artması ve hacimlerinin büyümesine paralel olarak granül içindeki mediyatörlerin miktarı da artar(32,33). Mast hücreleri deney hayvanlarının türlerine ve buldukları dokulara göre değişik şekil ve büyüklük gösterirler. Parankimden ziyade özellikle konnektif doku ile beraberdirler. Genç mast hücrelerinde bütün granüller sadece Alcian Blue ile boyanırlar. Hücreler olgunlaştıkça Safranin O ile boyanan granüllerin sayısı artar. Bu boyanma özellikleri morfolojileri ile birleştirilince mast hücre olgunlaşmasında dört devre belirlenir:

1. Devre: Hücreler küçüktürler (7-10 mikron), oldukça az granülleri vardır ve granüllerin hepsi alcian blue ile boyanırlar.
2. Devre: Hücreler daha geniştir (8-12 mikron), granül sayısı artmıştır ve büyük kısmı alcian blue ile boyanırlar.
3. Devre: Hücreler daha da büyümüştür (11-14 mikron), granül sayısı artmıştır ve granüllerin bir kısmı safranin O ile boyanırlar.
4. Devre: Olgun hücrelerdir. 13-17 mikron çapındadırlar. Sitoplazmaları granüllerle doludur ve hepsi safranin O ile boyanırlar. Safranin O ile boyanan bu granüller sülfatlanmış heparinden meydana gelmiştir. Erişkin sıçan mezenterinde perivasküler bölgede 1. devredeki hücrelere rastlanır. 4. devredeki hücreler ise az sayıdadır. Damarlardan uzaklaş-

tıkça 3 ve 4. devredeki hücrelerin sayıları artar(53). Mast hücrelerinin yüzeyinde yabancı maddeleri tanıyan ve IgE'den oluşan bir tanıma sistem bulunur. Çeşitli uyarılarla uyarıldıkları zaman önceden meydana gelere granüllerde depolanan histamin, heparin, serotonin (5-HT), anafilaksisin, eozinofilkemotaktik faktör (ECF-A), nötrofilkemotaktik faktör (NCF), prostoglandinler ve lökotrienler(21) gibi maddeler ortama salınırken, depolanan fakat öncüler halinde bulunan anafilaksisin yavaş reaksiyon veren maddesi (SRS-A) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) aktif hale geçtikten sonra ortama verilirler. İşte salınan bu maddelerin salınımlarının kontrol edilememesi, klinikte Ürtiker anjiyo-ödem ve sistemik anafilaksi olarak tanınan pato-farmakolojik durumlar yaratmaktadır. Nitekim kazanılmış (akkiz) soğuk Ürtikerinde ağz, yüz ve ellere soğüğün etkisi ile mast hücrelerinde degranülasyon ve histamin salınışı meydana gelir. Bu tür kişilerin bir kolu buzlu su için daldırılınca histamin, ECF-A ve NCF'nin venöz kana döküldüğü gözlenmiştir(47). Hücre içinde sıklık AMP'nin artmasını sağlayan çeşitli maddelerin etkisi ile histamin salınışı azalmaktadır (11,14,27,32,35,40,54). Buna karşın sıklık GMP'nin arttığı hallerde histamin salınışının arttığı gözlenmektedir (50,51). Degranülasyon olmadan da histamin ve serotonin salgılanabilmektedir(20,27). Degranülasyon olayında önce olgun granüller hücre dışına atılmaktadır(48). Histamin salınışı sırasında granülde bulunan diğer mediyatörlerin histaminle aynı oranda salınmadığı da gösterilmiştir(43). Mast hücresinde ortalama heparin kapasitesi de serotonininde olduğu gibi yaşın bir fonksiyonu olarak artmaktadır(6). Degranülasyon olmasına rağmen serotonin salınmayabilir ya da eksik oluşur(25).

MATERYAL VE METOD: Çalışma ağırlıkları 180-210 gram arasında olan ve Hacettepe Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Bölümünden sağlanan otuz dişi sıçan(22) üzerinde yapıldı. Sıçanlar üç gruba ayrıldı. Birinci grup oluşturulan ve kontrol grubu olarak seçilenlere vücut ağırlığının her yıl gram için 5mg sodyum heparin intraperitoneal olarak verildikten sonra oda ışığında ve aydınlıkta tutuldular. Bir saat sonra hızlı karıştırılarak göğüse girildi ve kalp apeksinin kesilmesi ile hayvanlar öldürüldü. Barsakların bir bölümü mezenterleri ile beraber kesilerek 10' üzerine yayıldı. Toluidin mavisi ile boyanacak olanlar %10 formaldehid astra blue-safranin G ile boyanacak olanlar 5 kısım alkol - 1 kısım formaldehidten oluşan tesbit solüsyonlarına konuldu. İki ve üçüncü gruptaki hayvanlar aynı dozdaki uyutucu ile uyutulduktan sonra 0°C'de açıkla aydınlatılmayan soğuk odaya bir ve iki saat süreyle teker teker bırakıldılar. Süre bitiminde aynı yöntemler uygulanarak alınan barsak örnekleri tesbit solüsyonlarına konuldu. 24 saat tesbit solüsyonunda tutulan preparatlar kurutulduktan, barsak ve damarlar mezenterlerinde iyice temizlendikten sonra toluidin mavisi ve astra blue-safranin G ile boyandılar(10). Kontrol grubu, bir ve iki saatlik soğuk uygulanan gruplardan hazırlanan ve toluidin mavisi ile boyanan preparatlarda 15'

büyütme ile rastgele 10 değişik mikroskop sahasındaki mast hücreleri sayıldı ve ortalamaları alındı. Bu yolla otuz sıçandan elde edilen değerlerden 1. tablo düzenlendi. Yine aynı gruplardan hazırlanarak astra blue-safranin O boyası ile boyanan preparatlarda 600 büyütme ile rastgele 10 değişik mikroskop sahasındaki mavi, mikst ve kırmızı boyanan hücreler ayrı ayrı sayılarak 2, 3. ve 4. tablolar düzenlendi.

BULGULAR: Birinci tabloda görüldüğü gibi kontrol grubunda bir mikroskop sahasında ortalama 36.16 ± 1.85 , soğuk odada bir saat süre ile kalanlarda 46.58 ± 3.95 , soğuk odada bir iki saat kalanlarda 49.04 ± 2.04 mast hücresi sayıldı. Soğuk odada kalanlarda gözlenen hücre sayısındaki artışlar $p > 0.05$ olduğu için anlamlı bulunmadı. Astra blue-safranin O boyası ile boyanan ve yine üç gruptan elde edilen preparatlarda mavi boyanan mast hücrelerinin sayısal karşılaştırılması Tablo 2'de görülmektedir. Kontrol grubunda bir mikroskop sahasında ortalama 5.00 ± 1.17 olan mavi mast hücre sayısı, bir saatlik soğuk uygulandıktan sonra 1.70 ± 0.47 , iki saatlik soğuktan sonra 1.00 ± 0.29 'a düşmektedir. Gruplar arasındaki bu fark $p > 0.05$ olduğu için istatistiksel yönden anlamlıdır. O halde soğuk uygulandığı zaman mavi hücre önemli derecede azalmaktadır. Aynı karşılaştırma mikst tip mast hücreleri için yapılarak tablo 3'de düzenlenmiştir. Kontrol grubunda hücre ortalaması 20.2 ± 4.67 iken bir saat soğuk uygulandıktan sonra 16.6 ± 2.91 'e ve iki saat soğuktan sonra 12.4 ± 1.94 'e düşmektedir. Soğukta mikst tip hücre sayısındaki bu azalma $p > 0.05$ olduğu için önemli bulunmamıştır. Sadece safranin O ile boyanan kırmızı hücrelerin sayısal karşılaştırılması Tablo 4'de görülmektedir. Kontrol grubunda 16.3 ± 3.89 olan kırmızı hücre sayısı bir saatlik soğuk uygulandıktan sonra 22.5 ± 3.93 'e iki saatlik soğuktan sonra 26.7 ± 2.1 'e yükselmekte ve $p < 0.05$ olduğu için de bu artış önemli olmaktadır. Histamin ve serotonin içeren hücreler astra blue ile maviye boyanmakta, heparinin ise safranin O ile kırmızı görülmektedir. Mikst tip hücrelerde heparinin miktarına göre kırmızı renk gittikçe artmaktadır(49).

TARTIŞMA: Tablo ve mast hücrelerinin boyanma özelliklerinden açık olarak görüleceği gibi soğukun etkisi ile maxanterdeki mavi ve mikst tip mast hücrelerinde bir azalma meydana gelirken kırmızı hücreler anlamlı olarak artmaktadır. Hücrelerin sayısı bir veya iki saat gibi kısa sürelerde değişmeyeceğine göre bu durum soğukun etkisiyle granüllerden histamin, serotonin gibi bazik boyanan maddelerin ortama salınmasıyla açıklanabilir. Literatürde rastlanan ve soğukun mast hücrelerine etkisiyle ilgili çalışmalardan elde edilen sonuçlarda çelişkiler vardır. Araştırmacıların bir kısmı soğukun mediyatörlerin salınışını azalttığını hatta durdurduğunu ileri sürerken(18,25,28) karşıt grup aksi tezi savunmakta ve sıcakta salınışın daha fazla olduğunu bildirmektedir (9,24,47).

Yapılan bu çalışma bir çok araştıracının bulgularının aksine soğukun mast hücrelerinden histamin ve serotonin gibi bazik boyalı mediyatörlerin salınmasına yol açtığını göstermiştir. Bu sırada histamin ve serotonin gibi maddelerin kan düzeyleri ölçülememesine rağmen hücrelerin boyanma özellikleri, mavi ve mikst tip hücre sayılırken kırmızı boyanan hücrelerin önemli derecede artması bu kanı kolaylaştıran olarak desteklemektedir. Büyük olasılıkla bu sırada heparin salınmamaktadır çünkü granül içindeki proteine sıkıca bağlıdır. Bu karşın degranülasyon olmadan histamin ve serotonin salınmasına ilişkin kesin kanıtlar vardır(20,27).

SONUÇ: Histamin, serotonin bazı prostoglandin ve lökotrienler damar vazokonstriksiyon yapmaktadır(21,23). Mast hücresi içinde bulunan çeşitli mediyatörlerin kan damarları ve pıhtılaşma üzerine olan etkiler gibi önüne alınınca sıcak bir ortandan soğuk bir ortama ani geçişte bir koroner kalp hastalarında görülen ya da şiddetlenen rahatsızlıkla açıklanması biraz daha kolaylaşır. Nitekim yakın zamanda yaptığımız araştırmalarda Formen(21) ve Dvorak(15) bazı kalp hastalarında mast hücrelerinden salınan mediyatörlerin koroner damar spazmına neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Önemli bir stres olan soğukun mast hücrelerinde gözlediğimiz bu değişiklikleri oluşturması da hormonal sinirsel mekanizmalarla açıklanabilir.

Tablo 1. Toluidin mavisi ile boyanmış ve 150 büyütme ile rastgele mikroskop alanında sayılan mast hücreleri ortalaması

Deney No.	Kontrol	Soğuk 1 saat	Soğuk 2 saat
1	48.00	29.87	43.61
2	29.28	50.33	37.00
3	51.50	38.70	44.50
4	27.40	49.50	40.00
5	25.90	59.66	49.21
6	31.20	37.70	37.70
7	36.10	72.30	53.70
8	34.40	35.80	39.71
9	27.50	43.30	52.57
10	50.40	48.70	52.40
Ortalama	36.16±1.85	46.58±3.95	45.04±2.04

Tablo 2. Astra blue-safranin 0 boyası ile boyanmış ve 600 büyütme ile rastgele 10 mikroskop alanında sayılan Astra blue pozitif mast hücreleri ortalaması.

Deney No.	Kontrol	Soğuk 1 saat	Soğuk 2 saat
1	10	4	-
2	3	1	2
3	5	2	2
4	1	-	2
5	8	-	-
6	3	1	1
7	2	1	-
8	6	3	2
9	-	1	-
10	3	4	1
Ortalama	5.0±1.17	1.7±0.47	1.0±0.29

p < 0.05 bulunduğu için gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir. Ayrıca kontrol grubu ile soğukta 1 ve 2 saat kalan grupların ortalamaları arasındaki farkta önemli bulunmuştur.

Tablo 3. Astra blue-safranin 0 boyası ile boyanmış ve 600 büyütme ile rastgele 10 mikroskop alanında sayılan mikst tip mast hücreleri.

Deney No.	Kontrol	Soğukta 1 saat	Soğukta 2 saat
1	7	27	7
2	12	10	15
3	10	15	1
4	46	27	18
5	31	4	17
6	22	9	11
7	36	8	6
8	2	27	17
9	7	26	12
10	29	13	20
Ortalama	20.2±4.67	16.6±2.91	12.4±1.94

P > 0.05 bulunduğu için gruplar arasındaki fark önemsizdir.

Tablo 4. Astra blue-safranin O boyası ile boyanmış ve 600 büyütme ile rastgele 10 mikroskop alanında sayılan safranin O pozitif mast hücreleri.

Deney No.:	Kontrol	soğuk 1 saat	Soğuk 2 saat
1	24	4	33
2	7	13	20
3	18	24	31
4	11	33	23
5	8	29	26
6	9	25	32
7	12	46	35
8	25	27	23
9	45	10	14
10	4	14	30

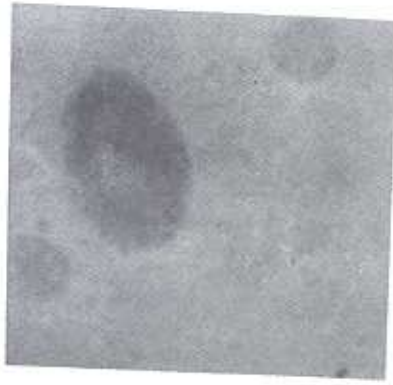
$p < 0.05$ bulunduğu için gruplar arası ve kontrol ile soğukta 2 saat kalan grubun ortalamaları arasındaki farkta önemli bulundu.



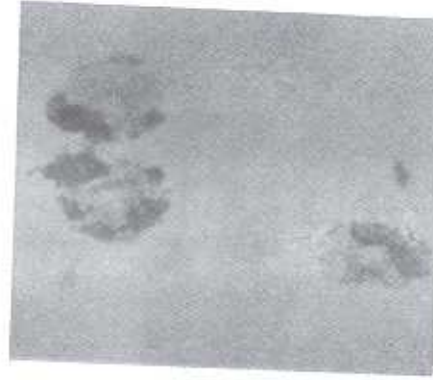
A-Normal oda ısısında sıçan mast hücresi
Boya: Toluidin blue 400X.



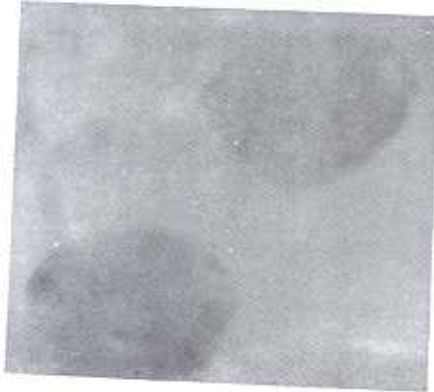
B-Normal oda ısısında sıçan mast hücresi
Boya: Toluidin blue 1000X.



C- Normal oda ısısında sıçan mast hücresi
Boya: Astra blue-safranin O 400X
Koyu görünen kısım mavi, menekşe, kırmızı granüller



D- Soğukta sıçan mast hücreleri,
Boya: Astra blue-safranin O 400X
Koyu görünen kısım mavi, açık kısım kırmızı boyanmıştır.



E-Soğukta sıçan mast hücresi
Boya: Astra blue-safranin O,
hücre içinde çok az sayıda mavi boyanan granüller 1000X.



F-İki saat kalan sıçan mast hücresi
Boya: Astra blue-safranin O,
bütün mavi granüllerini kaybetmiş sadece kırmızı boyanan hücre. 400X.



G-Sogukta sıçan mast hücresi
Boya: Astra blue-safranin O,
mavi granüllerin hücre dışına
dökülmüşü. Hücre içinde çok az
mavi granül. 400X.



H-Sogukta sıçan mast hücresi.
Boya: Astra blue-safranin O,
hücre dışına dökülmüş mavi
granüller. Hücre içinde az
sayıda koyu boyalı granül-
ler 1000X.

KAYNAKLAR

1. Aborg, C.H. Uvnas, B.: Ionic binding of histamine in mast cells granules. Acta Physiol Scand 1967; 69: 276-283.
2. Anderson, P., Slorach, S.A., and Uvnas, B.: Correlation between histamine release and ultrastructural changes in normal and sensitized rat mast cells in vitro: Evidence for an extracellular release of histamine. Acta Physiol Scand Suppl 1973; 396: 122.
3. Askenase, P.W., Bursztajn, S.: T cell-dependent mast cell degranulation and release of serotonin in murin delayed-type hypersensitivity. J Exp Med 1980; 152(5): 1358-1374.
4. Azizkhan, R.G., Azizkhan, J.C.: Mast cell heparine stimulates migration of capillary endothelial cells in vitro. J Exp Med 1980; 152(4): 931-944.
5. Bennett, A.J. and West, G.B.: The histamine-like action of kallikrein. Agents and Actions 1979; 9(1): 69-70.
6. Berlin, G. and Engerback, L.: Changes in numbers and heparine content of peritoneal fluid mast cells of growing rats measured by flow cytofluometry. J Histochem Cytochem 1978; 26(1): 14-21.
7. Bloom, G.D. and Chakravarty, N.: Time course of anaphylactic histamine release and morphological changes in rat peritoneal mast cells, Acta Physiol Scand 1970; 78: 410-419.
8. Bor, N.M., Öner, G., et al.: Relation between radiation sickness and secretion of mast cells. Kanser 1980; 8: 1.

9. Bray, R.E., and Van Arsdell P.P., Jr.: In vitro histamine release from rat mast cells by chemical and physical agents. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961; 106: 255-259.
10. Burton, A.L.: Histochemical studies on developing mast cells. *Anat Rec* 1964; 150: 265-269.
11. Chakravarty, N.: Correlation between plasma membrane ATPase activity of mast cells and histamine secretion. *Agents and Actions* 1979; 9(1): 62-63.
12. Cutz, E., Chan, W.: Release of vasoactive intestinal polypeptide in mast cells by histamine liberators. *Nature* 1978; 75: 661-662.
13. Deamont, B., Krüger, P.C. and Uvnäs, B.: Focal degranulation of individual rat peritoneal mast cells induced by compound 48/80. *Acta Physiol Scand* 1970; 79: 1-5.
14. Diamant, B., Patkar, S.A.: Stimulation and inhibition of histamine release from isolated rat mast cells. Dual effect of the ionophore A 23187. *Int Archs Allergy app Immunol* 1975; 49: 183-207.
15. Dvorak, A.M.: Mast cell degranulation in human hearts. *New Eng J Med* 1986; 315: 969-970.
16. Engerback, L. and Mellblom, L.: Mast cell 5-HT and heparin related by body growth. *Cell Tissue Res* 1978; 187(3): 367-378.
17. Falciro, L.C.M., Amodo, G. Jr.: Cerebral vasospasm: Presence of mast cells in human cerebral arteries after aneurism rupture. *J Neurosurg* 1981; 54: 733-735.
18. Fantozzi, R. et al.: Cholinergic histamine release. Evidence of muscarinic receptors in rat mast cells. *Agents and Actions*. 1979; 9(1): 57-58.
19. Fillion, G.M.B., Storch, S.A. and Uvnäs, B.: The release of histamine heparin and granule protein from rat mast cells treated with compound 48/80 in vitro. *Acta Physiol Scand* 1970; 78: 547-560.
20. Fischer, B., Poblete-Freundt, G.: Release of heparin and histamine from guinea pig mast cells. *Agents and Actions* 1979; 9(1): 58-60.
21. Forman, M.B., et al.: Increased Adventitial Mast Cells in A Patients With Coronary Spasm. *New Eng J Med* 1985; 313: 1138-1141. Oct 31
22. Fraile, A., Puerta, M.I.: Excretion patterns of histamine metabolites in urine and bile in male and female rats. *Agents and Actions* 1979; 9: 47-48.
23. Ganong, W.F.: *Prostaglandins. Review of Medical Physiology*, Thirteenth Ed 1987; 254-255.
24. Jansson, S.E.: Effect of pH, temperature, on the uptake of monoamines by mouse peritoneal mast cells in vitro. *Acta Physiol Scand* 1968; 73: 196-203.
25. Jansson, S.E. and Pentilla, A.: Effect of pH, temperature, osmolarity and drugs on 5-HT content and light and electron microscopic structure of rat mast cells in vitro. *Exp Cell Res* 1969; 54: 367-376.
26. Jansson, S.E.: Effects of chlorpromazine, mepyramine, promethazine

- and reserpine on 5-HT content and fine structure of rat peritoneal mast cells incubated in vitro. *Acta Physiol Scand* 1979; 78: 420-430.
27. Johansen, T. and Chakravarty, N.: The relation of adenosin-triphosphate content of rat mast cells to anaphylactic and 48/80 induced histamine release. *Acta Physiol Scand suppl* 1973; 396: 121.
 28. Jonsson, A.R. and Moran, C.N.: Inhibition of the release of histamine from rat mast cells. The effect of cold and adrenergic drugs of release of histamine by compound 48/80 and antigen. *Pharmacol Exp Ther* 1970; 175: 632-640.
 29. Kazimierczak, W., Bronkowska, K., Adamas, B. and Maslinski, C.T. The inhibitory effect of complexes of lidocain with zinc, copper and cobalt on histamine release from rat mast cells. *Further studies Agents and Actions* 1979; 9(1): 65-66.
 30. Krüger, G., Bloom, G.D.: Structural features of histamine release in rat peritoneal mast cells. A study with toluidine blue. *Int Arch Allergy* 1974; 46: 740-752.
 31. Krüger, G.: The histamine release process and concomitant structural changes in rat peritoneal mast cells. In vitro study on effects of compound 48/80 and the dependence of the process on cell preparation, temperature and calcium. *Int Archs Allergy appl Immunol* 1976; 51: 608-626.
 32. Krüger, G., Lagunoff, D.: Mast cell restoration. A study of the rat peritoneal mast cells after depletion with polymyxine B. *Int Arch Allergy appl Immunol* 1981; 65: 278-290.
 33. Krüger, G., Lagunoff, D.: Effect of age on mast cell granules. *Int Archs Allergy appl Immunol* 1981; 65: 291-293.
 34. Lagunoff, D.: The mechanism of histamine release from mast cells. *Biochemical Pharmacology* 1972; 21: 1989-96.
 35. Mareva, V., Brückner, G., and Biesold, D.: Mast cells in the rat brain and changes in their number under different light regimens. *Exp Neurol* 1979; 65(2): 278-83.
 36. Nasal, R., Siorach, S.A. and Uvnäs, B.: Quantitative correlation between degranulation and histamine release following exposure of rat mast cells to compound 48/80 in vitro. *Acta Physiol Scand* 1970; 62: 31A-32A.
 37. Norn, S., Geisler, A.: Differentiation between cyclic AMP level and allergic histamine release in mast cells. *Agents and Actions* 1979; 9(1): 64-65.
 38. Patkar, S.A., Rasmussen, U., Diamant, B.: Histamine release. On the mechanism of histamine release induced by thapsigargin from thapsigarginica. *Agents and Actions* 1979; 9(1): 53-57.
 39. Pearce, F.L., Atkinson, G. and Ennis, M.: Studies on histamine release induced by compound 48/80 and peptide 401. *Agents and Actions* 1979; 9(1): 63-64.
 40. Peterson, C. and Diamant, B.: Utilisation of endogenous ATP during histamine release from isolated rat mast cells. *Acta Physiol Scand*

- suppl 1573; 396: 121.
41. Riley, J.F.: The mast cells. E and Livingstone Ltd., Edinburgh and London, 1959.
 42. Schoetensack, B., Poblet-Freundt, G. and Schmutzler, W.: The "calcium gating mechanism" in the anaphylactic histamine release from guinea pig mast cells. Agents and Actions 1979; 9(1): 61-62.
 43. Schwartz, L.B. and Riedel, C.: Cell association of complexes of chymase, heparine proteoglycan and protein after degranulation by rat mast cell. J Immunol 1971; 126(6): 2071-2078.
 44. Scully, M.F. et al.: Localization of heparin in mast cells. The Lancet Sept 1966; 27: 718-719.
 45. Selye, H.: The mast cells. Butterworths Inc., Washington 1965.
 46. Smith, D.E.: Nature of the secretory activity of the mast cells. Am J Physiol 1958; 193: 573-575.
 47. Soter, N.A., Austen, K.F.: Urticaria, angioedema and mediator release in humans in response to physical environmental stimuli. Fed Proc 1977; 36(5): 1736-1741.
 48. Stuart, A., Storch, S.A.: Histamine and heparine release from isolated rat mast cells exposed to compound 48/80. Acta Physiol Scand 1971; 82: 91-97.
 49. Şeftalioğlu, A.: 48/80 ile stimüle olmuş sıçan inguinal lenf düğümü mast hücrelerinin histokimyasal ve morfolojik değişiklikleri. Deniz Tıp Bülteni Cilt: XII, Sayı: 1966; 3-4 Temmuz-Ekim, Ayrı Baskı.
 50. Tomilets, V.A., Cho, T.S.: The influence of cyclic nucleotides on histamine release from rat peritoneal mast cells. Agents and Actions 1974; 9(1): 67-68.
 51. Tomilets V.A., Klevtsov, A.V. and Kurmangaliyev, V.S.: The influence of cyclic nucleotides on histamine release from lungs and on the histamine induced contraction of guinea pig ileum. Agents and Actions 1974; 9(1): 68-69.
 52. Tompa, T., Bergendorff, A.: Storage of histamine in mast cells. Evidence for an ionic binding of histamine to protein carboxylase in the granule heparine-protein complex. Acta Physiol Scand 1970; 78: 201-204.
 53. Williams, B.L., Yong, L.C.C. and Watkins, S.G.: The mast cell. Distribution and migration in the rat. Agents and Actions 1976; 8(1-2): 145-162.
 54. Williams, B. and Yong, L.C.C.: Studies by dissection of the effects of histamine on Ca^{2+} ATPase activity, spontaneous rate and contractility of the developing prenatal heart. Agents and Actions 1976; 8(1-2): 163-164.
 55. Williams, B.L., Wesleyeild, E. Jr. and Austin, K.F.: Native Heparine from rat peritoneal mast cells. J Biol Chem 1977; 252(2): 518-521.
 56. Williams, B.L., Wesleyeild, E. Jr., Spragg, J. and Austin, K.F.: Immunologic release of heparine from purified rat peritoneal mast cells. J Immunol 1977; 118(4): 1201-1207.