

Correlation between Mast Cell Counts and Microvessel Density in Peripheral Giant Cell Granuloma of the Oral Cavity

Hamideh Kadeh¹,
Shirin Saravani¹,
Mahsa Mohammadpour²

¹ Associate Professor, Oral and Dental Disease Research Center, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

² Resident of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received November 27, 2022 ; Accepted May 23, 2023)

Abstract

Background and purpose: The definitive role of mast cells and angiogenesis in the pathogenesis of Peripheral giant cell granuloma (PGCG) of the oral cavity is not yet fully understood. The aim of this study was to evaluate the mast cell counts (MCs) and microvascular density (MVD) and investigating the relationship between them and PGCG of the oral cavity.

Materials and methods: In this descriptive-analytic study, 50 samples were selected from the archive of oral pathology department in dental school at Zahedan University of Medical Sciences using census. The samples included 40 PGCG and 10 normal oral tissues that were stained by immunohistochemistry (CD31 antibody) and toluidine blue to identify MVD and MCs, respectively. Data were analyzed using T-test, Pearson correlation test in SPSS V.21.

Results: The mean number of mast cells was 38.51 ± 36.43 in PGCG and 14 ± 3.21 in normal tissues indicating significant difference between the two groups ($P = 0.041$). Findings showed a significant difference in MVD between PGCG group (93.34 ± 64.43) and normal tissues (41.9 ± 16.7) ($P = 0.017$). MVD and MCs below the epithelium were found to be higher compared with those in deeper area of connective tissue. No correlation was found between the MCs and MVD ($r = 0.003$, $P = 0.982$).

Conclusion: In the present study, mast cells count and microvascular density were higher in PGCG than normal tissue which could explain the role of mast cells and the subsequent process of angiogenesis in the pathogenesis of this reactive lesion of the oral cavity, but no correlation was found between the mast cells count and microvascular density.

Keywords: peripheral giant cell granuloma, mast cell, CD31

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (223): 48-56 (Persian).

Corresponding Author: Shirin Saravani - School of Dentistry, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.
(E-mail: shirin.saravani@gmail.com)

بررسی تراکم ماست سل‌ها و عروق ریز خونی و ارتباط آن‌ها در ژانت سل گرانولومای محیطی حفره دهان

حمیده کده¹شیرین سراوانی¹مهسا محمدپور²

چکیده

سابقه و هدف: نقش قطعی ماست سل‌ها و آنژیوژنیز در پاتوژنز ژانت سل گرانولومای محیطی (PGCG) حفره دهان هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. لذا هدف از انجام این مطالعه، بررسی تعداد ماست سل‌ها (MCs) و متوسط تراکم عروقی (MVD) و تعیین ارتباط بین آن‌ها در PGCG حفره دهان می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، تعداد 50 نمونه بافتی از آرشیو بخش پاتولوژی دهان دانشکده دندانپزشکی زاهدان در طی سال‌های 2015-2005 میلادی به روش سرشماری انتخاب شدند. نمونه‌ها شامل: 40 مورد PGCG و 10 مورد بافت نرمال دهانی بودند. نمونه‌ها با روش رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی (آنتی‌بادی CD31) و تلوئیدن بلو جهت شناسایی MVD و MCs به ترتیب رنگ آمیزی شدند. سپس آنالیز داده‌ها توسط T-test، آزمون همبستگی پیرسون و نرم‌افزار آماری SPSS 21 صورت پذیرفت.

یافته‌ها: متوسط تعداد ماست سل‌ها در PGCG، $38/51 \pm 36/43$ و در بافت نرمال $14 \pm 3/21$ بود و اختلاف معناداری را از لحاظ آماری نشان داد ($P=0/041$). MVD در گروه PGCG، $93/34 \pm 64/43$ و در گروه بافت نرمال، $41/9 \pm 16/7$ بود و این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P=0/017$). MVD و MCs در ناحیه زیر اپیتلیوم نسبت به نواحی عمقی‌تر بافت همبند بیش‌تر بود. بین MCs و MVD ارتباطی مشاهده نشد ($r=0/003$) ($P=0/982$).

استنتاج: در مطالعه حاضر، تعداد ماست سل‌ها و متوسط تراکم عروقی در PGCG بالاتر از بافت نرمال بود و این احتمالاً نقش ماست سل‌ها و به دنبال آن روند آنژیوژنز را در پاتوژنز این ضایعه تحریکی حفره دهان نشان می‌دهد، ولی بین تعداد ماست سل‌ها و تراکم عروق خونی کوچک ارتباطی مشاهده نشد.

واژه‌های کلیدی: ژانت سل گرانولومای محیطی، ماست سل، CD31

مقدمه

مشاهده می‌شود: Central Giant Cell Granuloma (CGCG) که داخل استخوان فک ایجاد می‌شوند و Peripheral Giant Cell Granuloma (PGCG) که روی لثه و ناحیه بی‌دندانی فک تشکیل می‌شوند (1،2).

ضایعات ژانت سل ناحیه فک و صورت و دیگر استخوان‌ها یک موضوع بحث برانگیز می‌باشد و هنوز در مورد پاتولوژی پایه و رفتار بیولوژیک آن‌ها قطعیت کافی وجود ندارد (1). ژانت سل گرانولوماهای فک به دو فرم

E-mail : shirin.saravani@gmail.com

مؤلف مسئول: شیرین سراوانی - زاهدان: خیابان آزادگان شرقی، دانشکده دندانپزشکی

1. دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های دهان و دندان، گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، زاهدان، ایران

2. دستیار تخصصی رادیولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: 1401/8/29 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1401/9/21 تاریخ تصویب: 1402/3/28

PGCG یک ضایعه شایع خوش خیم و واکنشی مخاط دهان است که کم تر از 10 درصد ضایعات لثه ای را تشکیل می دهد و می تواند از لیگامان پریدنتال یا پرپیوستوم استخوان آلوئولار منشأ بگیرد (3-5). فاکتورهای اتیولوژیک مختلفی نظیر بهداشت دهان ضعیف، گیر غذایی، به دنبال کشیدن دندان، خشکی دهان، عدم تعادل هورمونی و هایپرپاراتیروئیدیسم برای این ضایعه مطرح شده است (4،6).

ماست سل ها (MC) سلول های ایمنی مشتق از مغز استخوان و حاوی گرانول هستند که به بافت های محیطی مهاجرت و در آنجا تحت بلوغ کامل قرار می گیرند. ماست سل های بالغ در سرتاسر بافت ها شامل بافت همبند و محیط های مخاطی منتشر هستند. این سلول ها در واکنش های افزایش حساسیت، ترمیم زخم، ریمودلینگ بافت همبند و فرایندهای التهابی نقش دارند (7،8). ماست سل ها خصوصیتی دارند که آن ها را قادر می کند در طیف وسیعی از فعالیت های بیولوژیک نقش داشته باشند (9). ولی این مشخص نیست که آیا ماست سل ها باعث پیش بردن یا مهار تکامل یک ضایعه می شوند یا خیر؟

آن ها می توانند با تولید مدیاتورهای آنژیوژنیک نظیر فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، فاکتور رشد فیروبلست (FGF)، فاکتور رشد تغییر شکل دهنده آلفا ($TGF-\alpha$)، فاکتور رشد تغییر شکل دهنده بتا ($TGF-\beta$) و اینترلوکین-8، باعث نئوواسکولاریزاسیون شوند. این پدیده با تولید اکسیژن و مواد غذایی، نقش حیاتی در رشد ضایعات ایفا می کند. علاوه بر این ماست سل ها می توانند با تولید مدیاتورهای فیروزیس مثل هیستامین ها، سیتوکین ها، هپارین، هیالورونیک اسید و پروتازها باعث مهار رشد ضایعات شوند (8،10). آنژیوژنز یک فرایند اساسی در رویدادهای پاتولوژیک و بیولوژیک می باشد و در واقع تشکیل میکرو عروق از عروق از پیش موجود است. آنژیوژنز توسط محرک ها و مهارکننده های آنژیوژنیک متعادل می شود، این فاکتورها توسط سلول های تومورال، استرومال و سلول های التهابی نظیر ماست سل ها ترشح می شود (11).

CD31 یک گلیکوپروتئین 130-KDa است که روی سلول های اندوتلیال، پلاکت، ماکروفاژ و لنفوسیت ها با تکنیک ایمونوهیستوشیمی ظاهر می شود. CD31 به منظور نشان دادن سلول های اندوتلیال در مقاطع بافتی هیستولوژیک و بررسی درجه آنژیوژنز استفاده می شود (12). نقش قطعی ماست سل ها در رشد ضایعات راکتیو از جمله PGCG مشخص نیست، به طوری که در مطالعه کوه سلطانی و همکاران گزارش شد که ماست سل ها نقش برجسته ای در رشد ضایعات راکتیو ایفا نمی کنند (8). هم چنین با وجود این که اطلاعات واضحی در مورد تحریک آنژیوژنز توسط ماست سل ها وجود دارد ولی همیشه یک ارتباط مستقیم بین MCC و واسکولاریتی وجود ندارد و در تعدادی از مطالعات ارتباط منفی بین تعداد ماست سل ها و آنژیوژنز در ضایعات التهابی و واکنشی از جمله PGCG گزارش شده است (13،14).

بنابراین جهت فهم بهتر پاتوژنز PGCG و تعیین نقش ماست سل ها در تکامل و پیدایش این ضایعه، هدف از مطالعه حاضر، بررسی تعداد ماست سل ها و تراکم عروقی و ارتباط بین آن ها در این ضایعه واکنشی (تحریکی) دهانی می باشد.

مواد و روش ها

در این مطالعه توصیفی - تحلیلی مقطعی تعداد 50 نمونه بافتی از آرشیو بخش پاتولوژی دهان دانشکده دندانپزشکی زاهدان در طی سال های 2015-2005 میلادی به روش سرشماری انتخاب شدند. نمونه ها شامل 40 ضایعه تحریکی با تشخیص PGCG و 10 نمونه بافت نرمال لثه که حین جراحی دندان عقل خارج شده بود، به عنوان گروه کنترل بود.

نمونه ها توسط دو پاتولوژیست دهان، فک و صورت برای تایید تشخیص، مورد بازبینی مجدد قرار گرفت. نمونه های مربوط به بیمارانی که دارای هر گونه بیماری سیستمیک یا سابقه مصرف داروهایی بودند که به علت مکانیسم احتمالی آلرژیک آن ها، می توانند روی

ماست سل‌ها اثر گذار باشند (15)، از مطالعه خارج شدند و در نهایت نمونه‌های مورد تاییدی که از نظر میکروسکوپی دارای اپیتلیوم سالم بودند، بافت کافی برای برش داشتند و به درستی فیکس شده بودند وارد مطالعه شدند. در این مطالعه از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی با استفاده از مارکر CD31 (Denmark) (Clone JC70A) جهت تعیین تراکم عروقی و از رنگ آمیزی تولوئیدن بلو جهت تعیین تعداد ماست سل‌ها استفاده شد. کلیه مراحل آزمایشگاهی رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی در دمای 25°C محیط آزمایشگاه و طبق دفترچه راهنمای شرکت Novocastra انجام شد.

ابتدا از تمامی نمونه‌ها برش 3 میکرونی تهیه شد و بوسیله چسب مناسب بافتی بر روی لام‌ها قرار داده شدند. سپس نمونه‌ها در xylene پارافین زدایی شدند، به وسیله الکل 100 درصد مجدد هیدراته (Re-hydrate) شدند و نمونه‌ها با آب شستشو داده شدند. در مرحله بعد آشکارسازی آنتی ژن‌ها توسط بافر سیترات با $\text{PH}=6$ وانکوبه کردن بافت‌ها در اتوکلاو به مدت 10 دقیقه انجام شد. شستشو با بافر تریس $\text{PH}=8/5$ به مدت 5 دقیقه در 2 ظرف به صورت متوالی انجام شد و بافرهای اضافی خشک شد. سپس اسلایدها تحت تاثیر آنتی‌بادی اولیه (Anti CD31 Clone JC70A, Denmark) به مدت 1 تا 1/5 ساعت قرار گرفت. نمونه‌ها در PBS شسته شده و آنتی‌بادی ثانویه در دمای اتاق مورد استفاده قرار گرفت. سپس chromogen (که با DAB substrate Buffer رقیق شده بود) به مدت 3 تا 5 دقیقه بر روی بافت‌ها قرار داده شد و با همتاکسیلین -مایرز Counter stain شدند و در نهایت لامل گذاری و مانت کردن انجام شد. جهت انجام رنگ آمیزی تولوئیدن بلو نمونه‌ها به مدت 2 دقیقه در محلول پرمنگنات پتاسیم قرار داده شد، سپس توسط آب مقطر دو بار شستشو شده و به مدت 1 دقیقه در محلول متابی سولفیت و 5 دقیقه در محلول تولوئیدن بلو به ترتیب قرار گرفتند. در نهایت نمونه‌ها توسط آب مقطر شستشو داده شد و توسط الکل 100 درصد دهیدراته شدند.

پس از اتمام رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی و تولوئیدن بلو، لام‌ها با استفاده از میکروسکوپ نوری (Nikon Japan) مورد ارزیابی قرار گرفت. در ابتدا با بزرگنمایی $100\times$ نواحی میکروسکوپی با بالاترین میزان رنگ پذیری عروقی و بالاترین تعداد ماست سل‌های رنگ گرفته به عنوان hot spot انتخاب شدند. سپس در نواحی hot spot، 10 فیلد میکروسکوپی با بزرگنمایی $400\times$ به طور تصادفی بررسی شد. هر سلول یا خوشه سلولی با یا بدون تشکیل لومن که رنگ پذیری سیتوپلاسمیک نسبت به CD31 را نشان داد، به عنوان رگ در نظر گرفته شد، هم چنین ماست سل‌ها به صورت سلول‌های گرد تا مثلثی شکل و دارای هسته آبی و سیتوپلاسم گرانولار بنفش ارغوانی رنگ مشاهده شد و در نهایت متوسط تعداد آن‌ها در هر نمونه گزارش شد (11:8). (قابل ذکر است در هر نمونه از 10 فیلد مورد بررسی 5 فیلد آن در ناحیه ساب اپیتلیالی و 5 فیلد آن در قسمت عمیق تر بافت همبندی در نظر گرفته شد) (8).

یافته ها

در این مطالعه 50 نمونه شامل 40 نمونه PGCG و 10 نمونه بافت نرمال لثه مورد بررسی قرار گرفته است. در گروه PGCG میانگین سنی بیماران $33/06 \pm 18/08$ سال (رنج سنی 68-7 سال) و $62/9$ درصد بیماران، زن بودند. در گروه بافت نرمال، میانگین سنی افراد مورد جراحی $28/8 \pm 4/98$ سال (رنج سنی 39-24 سال) و 60 درصد افراد، زن بودند. در گروه بافت نرمال 90 درصد نمونه‌ها و در گروه PGCG $65/7$ درصد نمونه‌ها در ناحیه مندیبل بود.

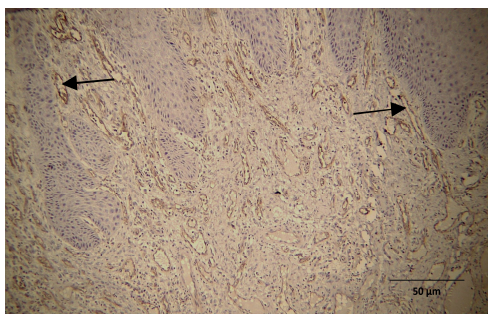
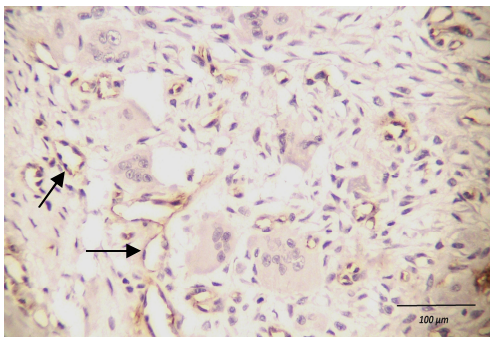
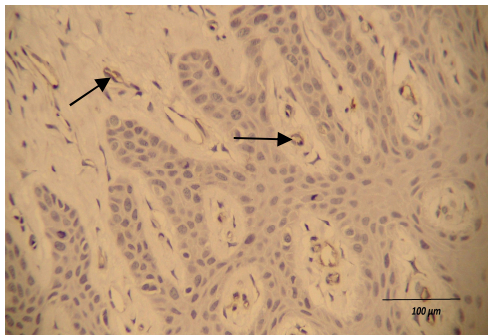
طبق جدول شماره 1، تعداد ماست سل‌ها در گروه PGCG $38/51 \pm 36/43$ (در ناحیه ساب اپیتلیالی $26/54 \pm 28/57$ و در ناحیه بافت همبند عمقی تر $11/98 \pm 10/8$) و در گروه بافت نرمال $14 \pm 3/21$ بود و این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار است ($P=0/041$) (independent sample t-test) (تصویر شمار 1).

عمقی تر $38/45 \pm 35/93$ که این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار است ($P=0/017$) (independent sample t-test) (تصویر شمار 2).

جدول شماره 2: متوسط بیان CD31 در گروه های مورد مطالعه

نوع ضایعه	بیان CD31	
	انحراف معیار $\pm$ میانگین	سطح معنی داری
PGCG	$93/34 \pm 64/43$	*0/071
بافت نرمال	$41/9 \pm 16/7$	

PGCG: پریفرال ژانت سل گرانولوما independent sample t-test : *

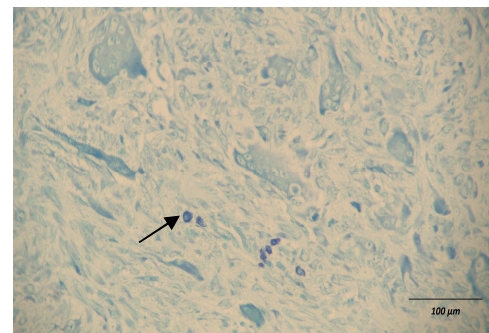
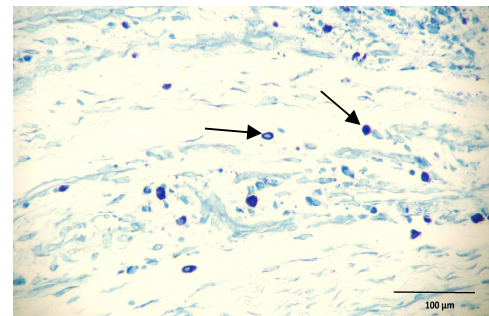
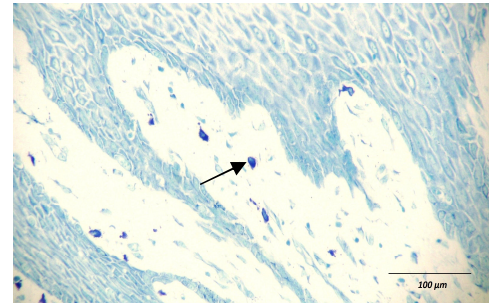


تصویر شماره 2: A: عروق خونی رنگ گرفته با مارکر CD31 (نوک فلش) - بافت نرمال لته - بزرگنمایی $\times 400$
 B: عروق خونی رنگ گرفته با مارکر CD31 (نوک فلش) - پریفرال ژانت سل گرانولوما - بزرگنمایی $\times 400$
 C: عروق خونی رنگ گرفته با مارکر CD31 (نوک فلش) - پریفرال ژانت سل گرانولوما - بزرگنمایی $\times 100$

جدول شماره 1: متوسط تعداد ماست سل ها در گروه های مورد مطالعه

نوع ضایعه	تعداد ماست سل	
	انحراف معیار $\pm$ میانگین	سطح معنی داری
PGCG	$38/51 \pm 36/43$	*0/041
بافت نرمال	$14 \pm 3/21$	

PGCG: پریفرال ژانت سل گرانولوما independent sample t-test : *



تصویر شماره 1: A: ماست سل های رنگ گرفته با تلونیدن بلو (نوک فلش) - بافت نرمال لته - بزرگنمایی $\times 400$
 B: ماست سل های رنگ گرفته با تلونیدن بلو (نوک فلش) - پریفرال ژانت سل گرانولوما - در ناحیه ساب اپیتلیال - بزرگنمایی $\times 100$
 C: ماست سل های رنگ گرفته با تلونیدن بلو (نوک فلش) - پریفرال ژانت سل گرانولوما - در ناحیه داخل ضایعه - بزرگنمایی $\times 400$

طبق جدول شماره 2، متوسط تراکم عروقی (MVD) و بیان CD31 در گروه PGCG و در گروه بافت نرمال به ترتیب $93/34 \pm 64/43$ و $41/9 \pm 16/7$ بود (PGCG) در ناحیه ساب اپیتلیالی $54/88 \pm 35/28$ و در بافت همبند

با توجه به آزمون همبستگی پیرسون بین تعداد ماست سل ها و MVD (تراکم عروق خونی کوچک) ارتباطی مشاهده نشد ($r=0/003$) ($p=0/0982$).

بحث

در مطالعه حاضر به بررسی تعداد ماست سل ها و تراکم ریزعروق خونی (MVD) در ضایعه تحریکی ژانت سل گرانولومای محیطی پرداخته شد. در این بررسی جهت تعیین تراکم ریزعروق خونی یا آنژیوژنیز از مارکر CD31 استفاده شد، CD31 که تحت عنوان PECAM 1 نیز شناخته می شود، یک فاکتور مهم جهت اتصال بین سلول های اندوتلیال و در نتیجه آنژیوژنز و هم چنین یک مارکر قابل اعتماد جهت شناسایی سلول های اندوتلیال محسوب می شود (8). هم چنین جهت شناسایی ماست سل ها نیز از رنگ آمیزی تولوئیدن بلو استفاده شد.

در این مطالعه متوسط تعداد کلی ماست سل ها در PGCG نسبت به لته نرمال به طور معنی داری بالاتر بود. این موضوع منطبق بر نتایج مطالعات کوه سلطانی و همکاران (8)، Reddy و همکاران (14)، پاریزی و همکاران (16)، فراهانی و همکاران (17) و Shekar و همکاران (18) می باشد. این یافته می تواند نشان دهنده این مطلب باشد که احتمالاً ماست سل ها در پاتوژنز ضایعات تحریکی از جمله PGCG دخیل می باشند و این سلول ها اولین قدم در مکانیسم نئوپلازیاسیون و فرایندهای التهابی در این ضایعات محسوب می شوند.

هم چنین در مطالعه حاضر متوسط تعداد ماست سل ها در دو ناحیه به طور جداگانه (زیر سطح اپیتلیوم و بافت همبند عمقی تر) بررسی شد، که متوسط آن ها در ناحیه زیر اپیتلیوم بیش تر از قسمت عمیق تر بود. چنین مقایسه ای تنها در یک مطالعه (8) انجام شده است، در این مطالعه گزارش شد که با توجه به توزیع بیش تر ماست سل ها در ناحیه زیر اپیتلیوم، احتمالاً این سلول ها در رشد ضایعات تحریکی از جمله PGCG نقش مهمی ندارند.

در مطالعه ای که توسط Patidar و همکارانش (19) در مورد توزیع ماست سل ها در کیست های ادونتوژنیک انجام شد نیز متوسط تعداد ماست سل ها در ناحیه ساب اپیتلیال نسبت به نواحی عمقی تر، بیش تر گزارش شد. در حالی که در مطالعه Netto و همکاران (20) تعداد ماست سل ها در قسمت های عمقی تر بافت همبند در کیست های ادونتوژنیک، بیش تر گزارش شد و در نتیجه به نقش احتمالی این سلول ها در رشد ضایعات کیستیک اشاره شد.

در مطالعه حاضر متوسط بیان CD31 نیز در PGCG به طور معناداری نسبت به لته نرمال، بیشتر بود و همچنین میزان تراکم ریز عروق در همه نواحی یکسان نبود به طوری که در ناحیه ساب اپیتلیالی نسبت به قسمت های عمقی تر بالاتر بود که مشابه مطالعه کوه سلطانی و همکارانش (8) می باشد. این افزایش تراکم عروقی می تواند نشان دهنده نئوآنژیوژنز و واکنش های التهابی بعدی در PGCG باشد، ولی بین متوسط تعداد ماست سل ها و تراکم ریز عروق خونی (MVD) در مطالعه ما ارتباطی یافت نشد که مشابه آن در مطالعه کوه سلطانی و همکاران (8) که در ضایعات تحریکی انجام شد، مشاهده شده است.

Baddireddy و همکاران نیز در مطالعه ای ایمونوهیستوشیمی، تعداد ماست سل ها را در ضایعات تحریکی حفره دهان بررسی کردند. در مطالعه آن ها تعداد ماست سل ها در همه ضایعات تحریکی نسبت به مخاط نرمال دهان بالاتر گزارش شد، علی رغم اینکه ارتباطی بین ماست سل ها و التهاب، فیبروزیس و آنژیوژنز مشاهده نشد، ولی آن ها معتقد بودند که ماست سل ها تعاملات پیچیده ای را با محیط اطراف خود دارند و در نتیجه نقش مهمی در اصلاح ریز محیط ضایعات تحریکی حفره دهان در طی شروع و پیشرفت آن ها دارند (21).

در مطالعه اشکاوندی و همکاران (22) که در ضایعات دیسپلاستیک و SCC حفره دهان انجام شد، ارتباط مثبتی بین بیان CD31 و تعداد ماست سل ها وجود نداشت. در این مطالعات جهت رسیدن به ارتباط قابل

اعتماد تراکم عروقی و تعداد ماست سل ها استفاده از چندین مارکر عروقی جهت تشخیص سلول های اندوتلیال پیشنهاد شد.

کوه سلطانی و همکاران (23) نیز در طی مطالعه ای که در تومورهای ادونتوژنیک انجام شد، یک ارتباط مثبت بین تعداد ماست سل ها و تراکم عروق خونی گزارش کردند و بیان شد که ماست سل ها در پیشرفت تومورها می توانند نقش داشته باشند.

هم چنین در مطالعه Walsh و همکاران (24) به وجود ارتباط مستقیم بین تعداد ماست سل ها، واسکولاریتی و التهاب در ضایعات التهابی دهان از جمله ژنویت، لیکن پلان، پالپیت و التهاب پری اپیکال نیز اشاره شده است ولی در مطالعه Reddy و همکاران (14) خلاف این مطلب در مواردی از ضایعات تحریکی با واسکولاریتی متوسط تا شدید، توزیع ماست سل ها عمدتاً پایین بود.

برای این اختلاف نتایج می توان دلایلی شامل استفاده از مارکرهای مختلف سلول های اندوتلیال جهت تعیین MVD (CD31)، فاکتور VIII، CD105، CD34 و ... استفاده از متدهای مختلف، نحوه شمارش سلول ها و هم چنین تفاوت در جه واسکولاریزاسیون در مکان های مختلف مخاط دهان، ذکر کرد (25).

اطلاعات واضحی درباره تحریک آنژیوژنز توسط ماست سل ها در دسترس است، اما به نظر می رسد که همیشه ارتباط مستقیمی بین تعداد ماست سل ها و تراکم عروق خونی در ضایعات واکنشی حفره دهان وجود ندارد. این عدم ارتباط ممکن است به دلیل ویژگی های متمایز پاتولوژیک و هیستوپاتولوژیک ضایعات مختلف در مکان های مختلف بدن باشد. به این دلیل که مسیرهای مولکولی مختلف در فرایند توسعه ضایعات گوناگون دخیل هستند. شواهدی وجود دارد که ماست سل ها به صورت جداگانه یا مشترک (Synergic) با تولید چندین عامل از جمله (آنزیم های ماتریکس تخریب سلولی مانند ماتریکس متالوپروتیناز، تریپتاز، $TNF-\alpha$ ، کیماز، IL-8، VEGF، هیستامین و هپارین) باعث افزایش آنژیوژنز

می شوند. بنابراین ماست سل ها از طریق محرک های شیمیایی، سلول های غیر اندوتلیال را به کموتاکتیک وادار می کنند. این سلول های همجوار عوامل متعددی را ایجاد می کنند که براساس مواد میکرونی محیطی، آنژیوژنز را ترویج می دهند یا سرکوب می کنند. به عنوان یک نتیجه در شرایط مختلف محیط میکرونی و در ضایعات مختلف، ماست سل های موضعی تغییرات قابل توجهی در عملکرد، فنوتیپ و تعدادشان نشان می دهند. بنابراین برای اطلاع جامع از تأثیر عوامل مؤثر بر آنژیوژنز توسط ماست سل ها، درک مقارنی میان گیرنده های بیان شده توسط ماست سل ها و سلول های هدف بالقوه ماست سل ها و عوامل مؤثر بر آنژیوژنز نیاز است تا این روابط پیچیده را درک کنیم (26). خلاف این موضوع، در مطالعه Fonseca-Silva و همکارانش به این مطلب اشاره شد که ماست سل ها غنی از متالوپروتینازهایی مانند تریپتاز و پلاسمینوژن فعال هستند که به تخریب ماتریکس خارج سلولی کمک می کنند و این اولین قدم برای رگ سازی جدید و پیشرفت تومور است. هم چنین ماست سل ها به عنوان کلید توسعه آنژیوژنیک در ضایعات التهابی در مراحل اولیه در نظر گرفته می شوند و نیز ماست سل ها ممکن است به طور مستقیم با تحریک، باعث مهاجرت و تکثیر سلول های اندوتلیالی شوند یا به طور غیرمستقیم با تخریب ماتریکس بافت همبند و فعال کردن کلاژنولیز، فضا را برای تشکیل جوانه های رگ فراهم می کنند. چنین رویدادهایی منجر به رگ سازی مجدد بافت آسیب دیده و تغییر وضعیت کلاژن و رمودلینگ ماتریکس می شوند. این فرایند نقش ماست سل ها را در بازسازی رگ ها مشخص می کند (27).

در مطالعه حاضر، متوسط تعداد ماست سل ها و تراکم ریز عروقی در PGCG نسبت به بافت نرمال لثه به طور معنی داری بیش تر بود و این می تواند نشان دهنده نقش ماست سل ها در پاتوژنز این ضایعات می باشد، ولی ارتباط متقابل مهمی بین ماست سل ها و سلول های اندوتلیال در ژانته سل گرانولومای محیطی یافت نشد.

سپاسگزاری

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان به جهت تصویب و حمایت

مالی این طرح با شماره 1921 و کد اخلاق IR.ZAUMS.REC.1395.079 تقدیر و تشکر می گردد.

References

1. Bodhankar K, Bansal S, Jashnani K, Desai RS. Immunohistochemical expression of stem cell markers OCT-4 and SOX-2 in giant cell tumor, central giant cell granuloma, and peripheral giant cell granuloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2020; 130(1): 78-84.
2. Gupta S, Narwal A, Kamboj M, Devi A, Hooda A. Giant cell granulomas of jaws: a clinicopathologic study. *J Oral Maxillofac Res* 2019; 10(2): e5.
3. Limongelli L, Tempesta A, Lauritano D, Maiorano E, Ingravallo G, Favia G, et al. Peripheral Giant Cell Granuloma of the Jaws as First Sign of Primary Hyperparathyroidism: A Case Series. *J Clin Med* 2020;9(12):4042.
4. Pattnaik N, Rajguru JP, Pattanaik SJ, Bardhan D, Nayak B, Islam MMF. Coexistence of hyperparathyroidism and peripheral giant cell granuloma of the jaw: A rare case report. *J Family Med Prim Care* 2020; 9(6): 3142-3146.
5. Sharma N, Rana S, Jetley S. Peripheral giant cell granuloma of maxilla. *J Indian Soc Periodontol* 2022; 26(1): 75-78.
6. Choi C, Terzian E, Schneider R, Trocheset DA. Peripheral giant cell granuloma associated with hyperparathyroidism secondary to end-stage renal disease: a case report. *J Oral Maxillof Surg* 2008; 66(5): 1063-1066.
7. Teófilo CR, Junior AECF, Batista AC, Jamacaru FVF, Sousa FB, Mota MRL, et al. Mast Cells and Blood Vessels Profile in Oral Carcinogenesis: An Immunohistochemistry Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020; 21(4): 1097-1102.
8. Kouhsoltani M, Khiavi MM, Tahamtan S. Evaluation of mast cell counts and microvessel density in reactive lesions of the oral cavity. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2016; 10(4): 241-246 (Persian).
9. Farhadi S, Shahsavari F, Taleghani F, Komasi E. Mast cell concentrations in peripheral and central giant cell granulomas: Is there any angiogenetic role? *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17(2): 673-676.
10. Ferreira SV, Xavier FCA, de Freitas MdCA, Nunes FD, Gurgel CA, Cangussu MCT, et al. Involvement of mast cells and microvessels density in reactive lesions of oral cavity: A comparative immunohistochemical study. *Pathol Res Pract* 2016; 212(9): 761-766.
11. Kumar VV, Krishanappa SJ, Prakash SG, Channabasaviah GH, Murgod S, Pujari R, et al. Quantification and correlation of angiogenesis with macrophages by histomorphometric method in central and peripheral giant cell granuloma: an immunohistochemical analysis. *J Clin Diagn Res* 2016;10(3): ZC01-ZC05.
12. Sadri D, Shahsavari F, Hezarkhani M, Shafizadeh M. Expression of CD34 and CD31 in Central and Peripheral Giant Cell Granulomas. *J Dent* 2019; 20(1): 10-15.
13. Sudhakar R, Ramesh V, Balamurali P, Oza N, Premalatha B, Karthikshree V. Incidence of mast cells in oral inflammatory lesions: A

- pilot study. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* 2005; 9(1): 12-15.
14. Reddy V, Bhagwath SS, Reddy M. Mast cell count in oral reactive lesions: A histochemical study. *Dent Res J* 2014; 2(11): 187-192.
 15. Vadivel JK, Govindarajan M, Somasundaram E, Muthukrishnan A. Mast cell expression in oral lichen planus: A systematic review. *J Invest Clin Dent* 2019; 10(4): e12457.
 16. Torabi Parizi M, Karimi Afshar M, Rad M, Taheri A, Afshar Manesh R. An investigation on mast cells count in oral reactive lesions. *Int J Curr Res Aca Rev* 2015; 3(8): 1-6.
 17. Farahani SS, Navabazam A, Ashkevari FS. Comparison of mast cells count in oral reactive lesions. *Pathol Res Pract* 2010; 206(3): 151-155.
 18. Shekar S, Angadi PV. Quantification of mast cells in reactive oral lesions—A clue to the morphologic diversity. *Indian J Health Sci Biomed Res* 2019; 12(2): 123-126.
 19. Patidar K, Parwani R, Wanjari S, Patidar A. Mast cells in human odontogenic cysts. *Biotech Histochem* 2012; 87(6): 397-402.
 20. de Noronha Santos Netto J, Pires FR, da Fonseca EC, Silva LE, de Queiroz Chaves Lourenço S. Evaluation of mast cells in periapical cysts, dentigerous cysts, and keratocystic odontogenic tumors. *J Oral Pathol Med* 2012; 41(8): 630-636.
 21. Baddireddy SM, Akula ST, Nagilla J, Manyam R. Quantification of mast cells in oral reactive lesions-an immunohistochemical study. *Acta Biomed* 2022; 93(5): e2022219.
 22. Ashkavandi ZJ, Moshref M, Mashhadi AF, Sargolzaei S, Taghavi N. Evaluation of CD31 expression and mast cell count in dysplastic lesions and squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2010; 12(3): 272-276 (Persian).
 23. Kouhsoltani M, Halimi M, Dibazar S. A positive correlation between immunohistochemical expression of CD31 and mast cell tryptase in odontogenic tumors. *Pol J Pathol* 2015; 66(2): 170-175.
 24. Walsh LJ, Davis MF, Xu LJ, Savage NW. Relationship between mast cell degranulation and inflammation in the oral cavity. *J Oral Pathol Med* 1995; 24(6): 266-272.
 25. Jyothisna M, Rammanohar M, Kumar K. Histomorphometric analysis of angiogenesis using CD31 immunomarker and mast cell density in oral premalignant and malignant lesions: a pilot study. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(1): ZC37-ZC40.
 26. Kouhsoltani M, Khiavi MM, Jamali G, Farnia S. Immunohistochemical assessment of mast cells and small blood vessels in dentigerous cyst, odontogenic keratocyst, and periapical cyst. *Adv Pharm Bull* 2015; 5(5): 637-641.
 27. nseca-Silva T, Santos CC, Alves LR, Dias LC, Brito-Júnior M JR, De Paula AM, et al. Detection and quantification of mast cell, vascular endothelial growth factor, and microvessel density in human inflammatory periapical cysts and granulomas. *Int Endod J* 2012; 45(9): 859-864.