

# Mast Hücrelerinin Kalp Hastalıkları ve Cerrahisindeki Rolü

## The Role of Mast Cells in Cardiac Diseases & Surgery: Invited Commentary

Dr. Ahmet AKGÜL,<sup>a</sup>  
Dr. Orçun ÜNAL,<sup>a</sup>  
Dr. Ümit KERVAN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Kalp Damar Cerrahisi Kliniği,  
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, İstanbul

<sup>b</sup>Kalp Damar Cerrahisi Kliniği,  
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Ankara

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Ümit KERVAN  
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi  
Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drukerivan@yahoo.com

**ÖZET** Mast hücreleri, allerjik inflamatuvar yanıtta etkili hücreler olarak bilinmektedir. Mast hücrelerinin histamin, triptaz, TNF- $\alpha$ , bFGF ve TGF- $\beta$  gibi fibroblast fenotipi karakterinde ekstrasellüler matriks sentezi yapan mediyatörler ile özellikle fibrotik süreçte rol aldığı çalışmalar tarafından desteklenmektedir. Mast hücreleri ve diğer mediyatörleri, insan kalbini de içeren çeşitli hastalıklardan sorumlu tutulmuştur. Dilate kardiyomyopati insan kalbinde ve hayvan deneylerinde oluşturulmuş hipertansiyon, kalp krizi ve aortokaval fistül ile mitral regürjitasyona sekonder volüm yüklenmesinde mast hücre sayısında artış olduğu rapor edilmiştir. Aterosklerozun gelişimi özellikle granülosit, B ve T lenfositleri, mast hücreleri, dendritik hücreler ve progenitör hücreler gibi çeşitli tipteki immün sistem ile ilişkilidir. Koroner kan damarları çevresinde ve içinde mast hücrelerinin varlığı; kardiyak mast hücrelerinin aktivasyonu ve vazoaktif mediyatörlerin salınımı yoluyla iskemik kalp hastalığının patofizyolojisine katkıda bulunabileceğine işaret etmektedir. Bu çalışmada, mast hücrelerin kardiyak hastalıklardaki rolü incelenmeye çalışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Mast hücreleri; kalp hastalıkları

**ABSTRACT** Mast cells are recognized effector cells in allergic inflammatory responses. The suggestion that mast cells may participate in the fibrotic process is supported by studies demonstrating that mast cells are capable of producing a wide variety of mediators, such as histamine, tryptase, TNF- $\alpha$ , bFGF, and TGF- $\beta$ , which can modulate fibroblast phenotypic characteristics and extracellular matrix synthesis. Mast cells and their mediators have been implicated in several disorders involving the human heart. Increased numbers of mast cells have been reported in explanted human hearts with dilated cardiomyopathy and in animal models of experimentally induced hypertension, myocardial infarction, and chronic volume overload secondary to aortocaval fistula and mitral regurgitation. Development of atherosclerosis is associated with participation of various cell types of the immune system such as: granulocytes, B and T lymphocytes, mast cells, dendritic cells and progenitor cells. The presence of mast cells around and within coronary blood vessels suggests that local activation of cardiac mast cells might contribute, through the release of vasoactive mediators, to the pathophysiology of ischemic heart disease. In vitro studies have verified that mast cell proteases are capable of activating collagenase, gelatinases and stromelysin. This review examines: tried to examine the role of mast cells on cardiac diseases.

**Key Words:** Mast cells; heart diseases

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(4):976-80

## MAST HÜCRELERİ

Ehrlich 1878 yılında anilin boyası ile metakromatik boyanan ve daha önce plazma hücreleri olarak tanımlanmış olan hücrelerin fagositoz yaptıklarını ve sitoplazmalarındaki belirgin granüllerin fagositoz so-

nucu oluştuğunu düşünmüş ve bu yüzden hücrelere Almanca “Tıka basa yemiş” veya “İyi beslenmiş” anlamına gelen mastzellen adını vermiştir.<sup>1</sup> Ehrlich mast hücreleri (MH)’ni ilk tanımlayan ve adlandıran kişi olmasına rağmen, bu hücrelerin bazofilik metakromatik granüllerinin yapısını çözmeden konuyu bırakmıştır.

## GENEL ÖZELLİKLERİ

MH’ler genellikle yuvarlak veya oval şekilde, 10-30 µm çapındadır. Sahip oldukları salgı granülleri ise 0.3-2.0 µm çapındadır. Kemik iliğindeki CD34<sup>+</sup> multipotent progenitör hücrelerden köken alır ve kanda prekürsör hücreler olarak dolaşır.<sup>2,3</sup> MH’nin serin proteazlarına göre iki majör tipi mevcuttur. Bunlar başlıca deride olmak üzere kan damarları, peritoneal boşlukta lokalize bağ dokusu mast hücresi [connective tissue mast cells (CTMC)], ayrıca bağırsak ve hava yollarındaki mukozal yüzeylerin epitelinde veya lamina propriyada bulunan mukozal mast [mucosal mast cell (MMC)] tipidir.<sup>4,6</sup> Mukozal MH’nin aktiviteleri T hücrelerine bağımlıdır. Bağ dokularında bulunan MH çok sayıda bazofilik granüller içerir. MH fagositoz yapar, antijen işler, sitokin üretir, vazoaktif madde salgılar. Fagositoz yaparak bakterileri öldürebildiği bilirse de, bu etkisi fagositlerden daha azdır. İnsanlarda MMC ve CTMC fenotipik ve fonksiyonel açıdan belirgin farklılık göstermez, ancak granül proteazlarının kimaz veya triptaz olmasına göre bir heterojenite söz konusudur. Buna göre MH, özellikle dış ortamla dolaylı ilişkide olan mukozalarda bulunan triptazdan zengin mast cell tryptase (MCT) ile dış ortamdan izole olan vücut bölgelerinde bulunan ve sinir sonlarıyla kan damarlarının yakınında yerleşip her iki proteaz türünü de granüllerinde taşıyan “mast cell tryptase/chymase (MCTC)” olmak üzere iki alt sınıfa ayrılır.<sup>7-9</sup> MCT daha çok akut yangısal olaylarda rol alırken, MCTC kronik olaylarda ve bağ dokunun yenilenme sürecinde rol oynar. Proteaz içeriğinin MH alt tiplerine göre değişiklik göstermesi, bu proteazlar için dokulara özgün inhibitörler ve hedef substratların bulunmasından kaynaklanmaktadır.<sup>2,10</sup>

## FİZYOLOJİSİ

MH membranlarında immünglobulin (Ig) E reseptörlerinin yanı sıra IgG ve kompleman reseptörle-

ri bulunur. Yüksek affinitesi yüzünden IgE molekülleri bir kez bağlandıktan sonra ayrılmazlar, bunun sonucunda da MH IgE ile kaplanır. Allerjen, MH’nin yüzeyindeki IgE moleküllerinin Fab kısmına bağlanır. İki veya daha fazla IgE molekülüne antijen bağlanması sonucu MH aktive olur. Aktive olduktan sonra MH hızlıca granüllerini ve çeşitli hormonal mediyatörleri interstitiyuma salar. Aktivasyon sonucu hücrelerarası ortama salınan moleküller:

A. Granüllerde önceden sentezlenip depolanırlar:

- Histamin,
- Proteoglikanlar (özellikle heparin),
- Serin proteazları.

B. Uyarılardan sonra sentezlenip derhal serbest bırakılanlar:

- Prostaglandin D2,
- Lökotrient C4,
- Sitokinler.

Ayrıca, tümör nekrotizan faktör alfa (TNF-α) MH’de hem önceden sentezlenip depolanmakta, hem de aktive olan hücrelerde sentezlenmektedir.<sup>9</sup>

Bugün MH’nin ve içerdiği bu çok sayıdaki mediyatörlerin doğal ve kazanılmış immünite, enfeksiyonlar, allerji, bazı kardiyovasküler ve nörolojik hastalıkların yanı sıra yara iyileşmesi, fibrozis, anjiyogenezis ve otoimmün hastalıklarda da rol aldığı düşünülmektedir.<sup>11</sup>

## MAST HÜCRELERİNİN KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

MH, kalp dokusunda miyozitler ile bitişiğindeki kan damarları arasında uzanmıştır. MH ayrıca, koronerlerin adventisiasında ve aterom bölgelerinde de tespit edilmiştir.<sup>12</sup> Hipertansiyon ve iskemik reperfüzyon gibi miyokardiyal yaralanmalarda MH’nin rolü hakkında birçok çalışma yapılmıştır. MH yoğunluğu ile endomiyokardiyal fibrozis arasındaki ilişkiyi ilk olarak 1968 yılında Fernex ve ark. tanımlamıştır.<sup>13</sup> MH’nin, insanlarda “end-sta-

ge” kardiyomiyopatilerde, hayvan modellerinde ise hipertansif kalplerde, miyokardiyal infaktlarda ve infra renal aortokaval fistül ve mitral regürjitasyona bağlı sekonder volüm yüklenmelerinde yükseldiği gösterilmiştir.<sup>14</sup> MH bu etkileri, salgıladığı TNF- $\alpha$ , protez, kimaz ve stromelinin gibi mediyatörler aracılığı ile gerçekleştirmektedir.<sup>15</sup>

MH mediyatörleri miyokardiyal iskemide koroner vazokonstriksiyona, aritmi oluşumuna, lökosit birikmesine katkıda bulunur. Aritmik disfonksiyon, koroner vazokonstriksiyon, kontraksiyon bozulması aynı zamanda kardiyak anafilaksinin karakteristiğidir. MH'nin, iskemik kalp hastalarının koroner arterlerinde yoğunlaştığı gösterilmiştir.<sup>16-19</sup> Ayrıca, in vivo eklenen histaminin unstable anjinalı hastaların %30'unda koroner arter spazmına neden olduğu gösterilmiştir.<sup>20</sup> MH'nin infarkt sonrası dönemde miyokard “remodeling”ine olan etkisi de araştırılmıştır. İnsan kalp modellerinde iskemiye bağlı kardiyomiyopatilerde, hayvan çalışmalarında ise reperfüzyon injürisi olan köpek modellerinde kollajen depoziti olan alanlarda, ayrıca ratlarda non-infarkt ve infarkt subepikardiyumda MH'nin toplandığı gösterilmiştir.<sup>21</sup>

Takeshita ve ark. fare modellerinde MH'nin artmasının, fibrozis bölgesinde ve sınırdaki infaktlarda plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) artışından kaynaklandığını ifade etmişlerdir.<sup>22</sup> PAI-1, matriks metalloproteinaz (MMP)'yi inaktive eder ve fibrozisi artırır. Kronik ventrikül volüm yüklenmesi, miyokard “remodeling”ini (ventrikül duvar kalınlığının incelenmesi ve dilatasyonu gibi) indükler, ekstrasellüler matriks [extracellular matrix (ECM)]'te azalmaya neden olur. ECM'nin azalması MH'nin MMP'yi aktivasyonu ile olur.<sup>23</sup>

Endotelin 1 (ET-1), kardiyak miyositlerin hipertrofini ve kardiyak fibroblastların proliferasyonunu indükleyen diğer bir mediyatördür. MH kimazları ET-1 aktivasyonunu artırır. Murray ve ark., ET-1'in kardiyak MH'nin sekresyonunu artırdığını ve miyokardiyal “remodeling”e yanıt olarak MH'de degranülasyona neden olduğunu ileri sürmüşlerdir.<sup>24</sup> Fraccarollo ve ark. ise hayvanlarda ET-1 reseptör blokajı ile MMP aktivasyonunu engellemiş, böylece ventrikül dilatasyonunu durdur-

muşlardır.<sup>25</sup> Brown ve ark. aortokaval fistül ile kronik volüm “overload” yaratmışlardır.<sup>26</sup> Buna bağlı oluşan ET-1 seviyesinin artışı ile MH degranülasyonu, miyokard ödemi, MMP aktivasyonu, ECM azalması ve sol ventrikülde dilatasyon oluştuğunu göstermişlerdir.

İskemik kardiyomiyopatili ve dilate kalplerde MH'nin rolü ile ilgili de çalışmalar yapılmış olup, MH'nin miyokardiyal fibrozisin indüklenmesiyle çok yakın ilişkisi olduğu görülmüştür.<sup>13,27</sup>

Kanemitsu ve ark. kimazın anjiyotensin II yolağında etkili olduğunu, ayrıca “transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ )” yoluyla fibrozisi artırdığını belirtmişlerdir. NK 3201 kimaz inhibitörü ile ratlarda yaptıkları çalışmada ventrikül fibrozisinin azaldığını saptamışlardır.<sup>28</sup>

Koroner aterosklerozda MH mediyatörleri kolesterol birikimi ve plak stabilizasyonunu kolaylaştırır. Kalp yetmezliğinde MH kimaz miyosit apoptozu ve fibroblast proliferasyonu yaparak ventrikül disfonksiyonuna neden olur. Kimaz ve triptaz miyokardit ve kardiyomiyopatilerde fibrozis oluşumunu da uyarır. MH ayrıca, son dönem hipertansiyonda kardiyak “remodeling” ve hipertrofiyi tetikler.<sup>29</sup>

Hans ve ark. ise kardiyak MH'nin atriyal trombus oluşumu ile ilgili olabileceğini de öne sürmüşlerdir.<sup>30</sup>

Ayrıca, kalp transplantasyonu sonrası gelişen rejeksiyonlarda, MH'nin “fibroblast growth factor (FGF)” salgılamasının neden olduğu perimiyositik ve interstisyel fibrozisin önemli rol oynadığı, yapılan biyopsilerle gösterilmiştir.<sup>31,32</sup> Yüksek asidik FGF salgılanması, kardiyak allogreft vaskülopatisinin gelişmesiyle anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur.<sup>33,34</sup>

Akgül ve ark., son dönem kardiyomiyopatili hastalarda “left ventricular assist device (LVAD)” yerleştirdikten sonra kardiyak MH'de azalma olduğunu bildirmişlerdir.<sup>35</sup>

Palaniyandi ve ark., protein kinaz C (PKC)'nin MH degranülasyonunda anahtar rol aldığını belirtmiş, buna dayanarak ratlarda yaptıkları çalışmada, epsilon PKC'nin inhibisyonu ile kalp yetmezliğinin progresyonunu yavaşlattıklarını bildirmişlerdir.<sup>36</sup>

## YENİ ANTIALLERJİK MOLEKÜLLERİN KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE KULLANIMI

Şimdiye kadar bu konuda çalışma yapan otörlerin buldukları ortak nokta; MH artışının kalp yetmezliğinin progresyonunda kritik rol aldığıdır. Bu durumda aklımıza ilk gelen sorulardan biri; nedenini biliyorsak ve piyasada da bunca MH inhibitörü mevcut iken, acaba bu moleküller ile kardiyak hastalıkların engellenmesi mümkün olabilir mi?

“Tranilast, N-(3,4-dimethoxycinnamoyl) antihranilic acid” Japonya’da oral olarak kullanılan antiallerjik ilaçlardan biridir. Koroner aterektomi sonrası Kosuga ve ark. 3 ay boyunca oral tranilast vermişlerdir. On iki ay sonra yapılan kontrol anjiyografilerde, transilat verilen grubta verilmeyen gruba göre restenozun anlamlı düzeyde daha az olduğunu saptamışlardır. Bunun üzerine insanlarda transilatın koroner aterektomi sonrası koroner restenozun engellenmesinde etkili olduğu, ayrıca hayvan deneylerinde karotis artere yapılan balon injürisinden sonra neointimal oluşumu baskıladığı bildirilmiştir.<sup>37</sup> Üstelik tranilastın kimazı da baskıladığını belirterek, kalp yetmezliğinin tedavisinde yeni bir fikir olarak sunmuşlardır.<sup>38-40</sup>

Parikh ve ark. MH stabilatörü olan disodyum kromoglikat: [disodium cromoglycate (DSCG)]’ı iskemik precondition sırasında rat kalplerine eklemişler.<sup>41</sup> İskemik “preconditioning” ve DSCG (10 ve 100 µM) tedavisinin reperfüzyon esnasında LDH ve CK miktarını, ventriküler erken atım (VPBs) sayılarını ve ventriküler taşikardi/fibrilasyon (VT/VF) sıklığını anlamlı olarak azalttığını saptamışlardır.

Hiperhomosisteinemi kardiyovasküler komplikasyonlar için ateroskleroz ve miyokard infarktüsü

gibi bağımsız bir risk faktörü olarak bilinmektedir.<sup>42-44</sup> Hem klinik hem de prelinik çalışmalarda, kardiyak hipertrofi ile de hiperhomosisteinemi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.<sup>45,46</sup> Hiperhomosisteineminin neden olduğu oksidatif stresin MH’nin infiltrasyonu ve bunların kollajen sentezinin indüksiyonu ile kardiyak hipertrofiye neden olduğu belirtilmiştir.<sup>46,47</sup>

Singh<sup>42</sup> ve ark., hiperhomosisteineminin neden olduğu kardiyak hipertrofiyi engellemek için “sodyum kromoglikat (24 mg/kg/gün) ve ketotifen (1 mg/kg/gün) gibi MH stabilatörlerini ratlarda kullanmışlardır. Çalışma sonunda, MH stabilatörlerinin kullanıldığı ratlarda anlamlı olarak kardiyak hipertrofinin daha az olduğunu saptamışlardır.

Koskinen ve ark., intramiyokardiyal MH yoğunluğu ile allogreft aterosklerozu arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.<sup>34</sup> Çalışmalarında siklosporin ile T-hücre aktivasyon yolunun inhibisyonuyla MH sayısında azalma olduğunu saptamışlardır. MH’den salınan “basic fibroblast growth factor (bFGF)”un inflamasyon, neovaskülarizasyon ve kardiyak allogreft aterosklerozu esnasındaki fibrozis oluşumunda rol aldığını belirtmişlerdir.

Moleküler düzeyde yapılan bu çalışmaların sonuçlarını araştırır iken, kalp cerrahları olarak müthiş bir heyecan duyduk. Özellikle de reperfüzyon hasarının ve kalp akciğer makinesinin indüklediği inflamasyon nedeni ile çaresiz kaldığımız durumlar için MH inhibitörleri bir ışık olabilir mi? Ancak soruların yanıtları ve klinik uygulamalar için hâlâ daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde teknolojinin bu kadar hızlı ilerlemesiyle gelişen büyük kliniklerde bu çalışmaların ürünlerini çok yakında hepimizin göreceğini ümit ediyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Bloom GD. A short history of the mast cell. *Acta Otolaryngol Suppl* 1984;414:87-92.
2. Stenton GR, Vliagoftis H, Befus AD. Role of intestinal mast cell in modulating gastrointestinal pathophysiology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(1):1-15.
3. Metcalfe DD, Peavy RD, Gilfillan AM. Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(4):639-46.
4. Kitamura Y, Go S, Hatanaka K. Decrease of mast cells in W/W<sup>v</sup> mice and their increase by bone marrow transplantation. *Blood* 1978;52(2):447-52.
5. Reynolds DS, Stevens RL, Lane WS, Carr MH, Austen KF, Serafin WE. Different mouse mast cell populations express various combinations of at least six distinct mast cell serine proteases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(8):3230-4.
6. Weller CL, Collington SJ, Hartnell A, Conroy DM, Kaise T, Barker JE, et al. Chemotactic action of prostaglandin E2 on mouse mast cells acting via the PGE2 receptor 3. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(28):11712-7.

7. Irani AA, Schechter NM, Craig SS, DeBlois G, Schwartz LB. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83(12):4464-8.
8. McNeil HP, Gotis-Graham I. Human mast cell subsets-distinct functions in inflammation? *Inflam Res* 2000;49(1):3-7.
9. Koçak Harem M. [Mast cell proteases and biological significance]. *Journal of Health Sciences* 2005;14(1):61-7.
10. Schwartz LB. Mast cells and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(1Pt2):190-204.
11. Erpek S. [Mast cells]. *Journal of İnönü University Medical Faculty* 2004;11(2):109-20.
12. Marone G, de Crescenzo G, Adt M, Patella V, Arbustini E, Genovese A. Immunological characterization and functional importance of human heart mast cells. *Immunopharmacology* 1995;31(1):1-18.
13. Patella V, Marinò I, Arbustini E, Lamparter-Schummert B, Verga L, Adt M, et al. Stem cell factor in mast cells and increased mast cell density in idiopathic and ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97(10):971-8.
14. Chancey AL, Brower GL, Janicki JS. Cardiac mast cell-mediated activation of gelatinase and alteration of ventricular diastolic function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(6):H2152-8.
15. Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. *Physiol Rev* 1997;77(4):1033-79.
16. Sperr WR, Bankl HC, Mundigler G, Klappacher G, Großschmidt K, Agis H, et al. The human cardiac mast cell: localization, isolation, phenotype, functional characterization. *Blood* 1994; 84(11):3876-84.
17. Kalsner S, Richards R. Coronary arteries of cardiac patients are hyper-reactive and contain stores of amines: a mechanism for coronary spasm. *Science* 1984;223(4643):1435-7.
18. Forman MB, Oates JA, Robertson D, Robertson RM, Roberts LJ 2nd, Virmani R. Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm. *N Engl J Med* 1985;313(18):1138-41.
19. Kaartinen M, Penttilä A, Kovanen PT. Mast cells of two types differing in neutral protease composition in the human aortic intima: demonstration of tryptase- and tryptase/chymase-containing mast cells in normal intimas, fatty streaks, and in shoulder region of atheromas. *Arterioscler Thromb* 1994;14(6):966-72.
20. Vigorito C, Poto S, Picotti GB, Triggiani M, Marone G. Effect of activation of the H1 receptor on coronary hemodynamics in man. *Circulation* 1986;73(6):1175-82.
21. Kennedy RH, Hauer-Jensen M, Joseph J. Cardiac function in hearts isolated from a rat model deficient in mast cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288(2):H632-7.
22. Takeshita K, Hayashi M, Iino S, Kondo T, Inden Y, Iwase M, et al. Increased expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cardiomyocytes contributes to cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Am J Pathol* 2004;164(2):449-6.
23. Brower GL, Chancey AL, Thanigaraj S, Matsubara BB, Janicki JS. Cause and effect relationship between myocardial mast cell number and matrix metalloproteinase activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283(2):H518-H25.
24. Murray DB, Gardner JD, Brower GL, Janicki JS. Endothelin-1 mediates cardiac mast cell degranulation, matrix metalloproteinase activation, and myocardial remodeling in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287(5):H2295-9.
25. Fraccarollo D, Hu K, Galuppo P, Gaudron P, Ertl G. Chronic endothelin receptor blockade attenuates progressive ventricular dilation and improves cardiac function in rats with myocardial infarction: possible involvement of myocardial endothelin system in ventricular remodeling. *Circulation* 1997; 96(11):3963-73.
26. Brown LA, Nunez DJ, Brookes CI, Wilkins MR. Selective increase in endothelin-1 and endothelin A receptor subtype in the hypertrophied myocardium of the aorto-venacaval fistula rat. *Cardiovasc Res* 1995;29(6):768-74.
27. Kanemitsu H, Takai S, Tsuneyoshi H, Nishina T, Yoshikawa K, Miyazaki M, et al. Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and dysfunction after myocardial infarction in rats. *Hypertens Res* 2006;29(1):57-64.
28. Kanemitsu H, Takai S, Tsuneyoshi H, Yoshikawa E, Nishina T, Miyazaki M, et al. Chronic chymase inhibition preserves cardiac function after left ventricular repair in rats. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(1):25-31.
29. Reid AC, Silver RB, Levi R. Renin: at the heart of the mast cell. *Immunol Rev* 2007;217(1):123-40.
30. Bankl HC, Radaszkiewicz T, Klappacher GW, Glogar D, Sperr WR, Grossschmidt K, et al. Increase and redistribution of cardiac mast cells in auricular thrombosis. Possible role of kit ligand. *Circulation* 1995;91(2):275-83.
31. Li QY, Raza-Ahmad A, MacAulay MA, Lalonde LD, Rowden G, Trethewey E, et al. The relationship of mast cells and their secreted products to the volume of fibrosis in posttransplant hearts. *Transplantation* 1992;53(5):1047-51.
32. Inoue Y, King TE Jr, Tinkle SS, Dockstader K, Newman LS. Human mast cell basic fibroblast growth factor in pulmonary fibrotic disorders. *Am J Pathol* 1996;149(6): 2037-54.
33. Miller GG, Davis SF, Atkinson JB, Chomsky DB, Pedrosa P, Reddy VS, et al. Longitudinal analysis of fibroblast growth factor expression after transplantation and association with severity of cardiac allograft vasculopathy. *Circulation* 1999;100 (24): 2396-9.
34. Koskinen PK, Kovanen PT, Lindstedt KA, Lemström KB. Mast cells in acute and chronic rejection of rat cardiac allografts--a major source of basic fibroblast growth factor. *Transplantation* 2001; 71(12):1741-7.
35. Akgül A, Youker KA, Noon GP, Loebe M. Quantitative changes in mast cell populations after left ventricular assist device implantation. *ASAIO J* 2005;51(3):275-80.
36. Palaniyandi SS, Inagaki K, Mochly-Rosen D. Mast cells and epsilonPKC: a role in cardiac remodeling in hypertension-induced heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2008;45(6):779-86.
37. Kosuga K, Tamai H, Ueda K, Hsu YS, Ono S, Tanaka S, et al. Effectiveness of tranilast on restenosis after directional coronary atherectomy. *Am Heart J* 1997;134(4):712-8.
38. Shiota N, Okunishi H, Takai S, Mikoshiba I, Sakonjo H, Shibata N, et al. Tranilast suppresses vascular chymase expression and neointima formation in balloon-injured dog carotid artery. *Circulation* 1999;99(8):1084-90.
39. Hara M, Ono K, Hwang MW, Iwasaki A, Okada M, Nakatani K, et al. Evidence for a role of mast cells in the evolution to congestive heart failure. *J Exp Med* 2002;195(3):375-81.
40. Akgül A. [Cardiac mast cells]. *Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2008;20(2):63-4.
41. Parikh V, Singh M. Cardiac mast cell stabilization and cardioprotective effect of ischemic preconditioning in isolated rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31(5):779-85.
42. Singh AP, Singh M, Balakumar P. Effect of mast cell stabilizers in hyperhomocysteinemia-induced cardiac hypertrophy in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;51(6):596-604.
43. Boers GH. Mild hyperhomocysteinemia is an independent risk factor of arterial vascular disease. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26 (3): 291-5.
44. Balakumar P, Singh AP, Ganti SS, Singh M. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular disorders: is there a correlation? *Trends Med Res* 2007;2:160-6.
45. Blacher J, Demuth K, Guerin AP, Vadez C, Moatti N, Safar ME, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and cardiac hypertrophy in end-stage renal disease. *J Nephrol* 1999;12(4):248-55.
46. Joseph J, Joseph L, Shekhawat NS, Devi S, Wang J, Melchert RB, et al. Hyperhomocysteinemia leads to pathological ventricular hypertrophy in normotensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285(2):H679-86.
47. Devi S, Kennedy RH, Joseph L, Shekhawat NS, Melchert RB, Joseph J. Effect of long-term hyperhomocysteinemia on myocardial structure and function in hypertensive rats. *Cardiovasc Pathol* 2006;15(2):75-82.