



**Haliç Üniv Sağ Bil Der**  
**2020; 3(1): 27-32**

Kübra Çiğdem PEKKOÇ  
UYANIK<sup>1,2\*</sup>,  
Onur KILIÇARSLAN<sup>3</sup>,  
Özgür Selim SER<sup>3</sup>,  
Oğuz ÖZTÜRK<sup>1</sup>,  
Hülya YILMAZ AYDOĞAN<sup>1</sup>

\*Sorumlu Yazar e mail:  
kubra.cigdembg@gmail.com

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi,  
Aziz Sancar Deneysel  
Tıp Araştırma Enstitüsü,  
Moleküler Tıp Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Haliç Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi, Tıbbi Biyoloji  
Anabilim Dalı, İstanbul,  
Türkiye

<sup>3</sup> İstanbul-Cerrahpaşa  
Üniversitesi, Kardiyoloji  
Enstitüsü, Kardiyoloji  
Anabilim Dalı, İstanbul,  
Türkiye

Geliş Tarihi: 17.12.2019  
Kabul Tarihi: 24.12.2019

## DERLEME

# KORONER ARTER EKTAZİ VE GENETİK YATKINLIK

### Özet

Koroner arter ektazi (KAE), koroner arterlerin lokal veya yaygın dilatasyonu olarak tanımlanır. Etiyolojisinde büyük oranda ateroskleroz yer alan koroner ektazide, aterosklerotik plak büyümesine cevap olarak aşırı yeniden şekillenme oluşmaktadır. Bu nedenle aterosklerozda etken genetik risk faktörlerinin koroner ektazi gelişimindeki etkilerinin araştırılması son yıllarda araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir. Koroner ektazide yer alan moleküler süreçlerin daha iyi anlaşılması, hastalığın etiyolojisi hakkında daha fazla fikir sahibi olmamızı sağlayacak ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından faydalı olacaktır. Bu derleme, koroner ektazi ve moleküler temelde etiyolojisinde rol oynayan genetik mekanizmaları özetlemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** koroner arter ektazi, genetik

## REVIEW

# CORONARY ARTERY ECTASIA AND GENETIC SUSCEPTIBILITY

### Abstract

Coronary artery ectasia (CAE) is defined as local or diffuse dilatation of coronary arteries. In coronary ectasia, which is a major cause of atherosclerosis in its etiology, excessive remodeling occurs in response to atherosclerotic plaque growth. Therefore, investigating the effects of atherosclerosis-related genetic risk factors on the development of coronary ectasia has become the focus of interest of researchers in recent years. A better understanding of the molecular processes involved in coronary ectasia will provide us with more insight into the etiology of the disease and will be helpful in developing treatment strategies. This review focus on the genetic factors involved in the etiology of coronary ectasia.

**Key Words:** Coronary artery ectasia, genetic

## 1. Giriş

Koroner arterlerin yaygın veya bölgesel dilatasyonu ile karakterize olan koroner arter ektazi (KAE), en az bir koroner arterin komşu normal koroner arter segmentinin 1,5 katı veya daha fazlası olacak şekilde genişlemesi olarak tanımlanır. Koroner arterlerin ektazi ve anevrizmaları koroner anjiyografik olarak % 0,3-5,3 arasında değişen sıklıkla saptanmaktadır. Koroner ektazi en sık sağ koroner arteri tutmakta bunu sırasıyla, sirkumfleks ve sol ön inen arterler izlemektedir. Etiyolojisinde %50 ateroskleroz, %20-30 konjenital, %10-20 inflamatuvar veya konnektif doku hastalığının yer aldığı bilinmektedir (1). Literatürde koroner arter ektazinin gelişmesine neden olacak doğrudan genetik bir etki bulunmamıştır. KAE, ateroskleroz sonucu oluşan vasküler yeniden şekillenme biçimi olarak kabul edilmesine karşın (2), bu yeniden biçimlenmenin neden genişleme şeklinde meydana geldiği kesin olarak açıklanamamıştır.

## 2. Gereç ve Yöntem

Literatür taraması amacı ile Pubmed ve Ensemble veritabanları kullanılmıştır. Araştırma, 10.10.2019 - 10.12.2019 tarihleri arasında “Koroner arter ektazi”, “Gen” anahtar kelimeleri kullanılarak çalışmalara erişilmiştir. Konuya ilişkin genel kabul görmüş bilgilerin yer aldığı çalışmalar da derlemeye dahil edilmiştir. Koroner arter ektazi konusu ile ilişkilendirilebilen araştırmalar sınırlandırılmış ve 41 adet çalışma elde edilmiştir.

## 3. Tartışma

Koroner arter ektazi (KAE), nadir görülen bir hastalıktır ve insidansı farklı çalışmalarda % 0.3 ile % 5,3 arasında değişmektedir (3-7). KAE, ektatik segment çapının bitişik sağlıklı bir referans segmente kıyasla 1,5 kattan daha büyük olması olarak tanımlanır (8). KAE’de arteriyel medyanın yıkımı, arter duvarının incilmesi ile koroner arter segmentinin progresif dilatasyonu görülür (9). Çoğu KAE vakası, koroner arter hastalığının (KAH) bir varyantı olarak kabul edilir (10).

KAE’nin artmış inflamatuvar belirteçler, sitokinler ve oksidatif stres düzeyleriyle ilişkili

olduğu bildirilmiştir (11-13). Oksidatif stresin, ateroskleroz dahil birçok hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (14,15). Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen türleri (ROS) lökosit aktivasyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve sitokinlerin salınımı gibi inflamatuvar tepkilere yol açmaktadır. Arter duvarında ROS etkisiyle ortaya çıkan düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) oksidatif modifikasyonu ateroskleroz başlangıcında yer alan endotel disfonksiyonunun oluşmasında en önemli nedendir. ROS etkisiyle zarar gören en önemli makromoleküllerden biri de DNA’dır. Çok sayıda DNA onarım enzimi DNA’yı bu tür oksidatif hasarlara karşı korur. 8-Hidroksi-deoksiganin (8-OHdG), reaktif serbest radikallerin neden olduğu oksidatif DNA hasarının oluşturduğu önemli bir bileşendir ve literatürde oksidatif DNA hasarının önemli bir biyolojik belirleyicisi olarak kabul edilmiştir. DNA glikosilaz 1 (OGG1), insan 8-oksoguanin baz eksizyon onarımını yapan temel bir enzimdir ve 8-OHdG’nin uzaklaştırılmasını katalize eder (16,17). *OGG1* genindeki fonksiyonel bir polimorfizmin (Ser326Cys) neden olduğu kanser, diyabet ve koroner arter hastalıklarıyla ilişkili olduğu çalışmalar bildirilmiştir (18,19). Son olarak KAE hastalarında *OGG1* gen varyasyonlarının etkisi Hsu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada incelenmiş *OGG1* Ser326Cys değişiminin, Çin popülasyonunda ektazi gelişimiyle ilişkili olduğu ve KAE için yeni bir genetik belirteç olabileceği gösterilmiştir (20).

Aterosklerotik risk faktörleri olan hipertansiyon ve dislipidemi, KAH etyopatogenesinde de yer almaktadır. Renin-anjiyotensin sistemi (RAS)’nin kardiyovasküler hastalıkların patogenesindeki rolü bilinmektedir. Deneysel veriler, RAS aktivasyonunun damar duvarında artmış bir inflamatuvar yanıtı veya matriks metalloproteinazlarının aktivasyonuna yol açabileceğini göstermektedir (2). Yapılan çalışmalar, RAS aktivasyonunun reaktif oksijen türlerinin salınmasına, LDL’nin transkripsiyonel artışına ve makrofajlarda, düz kas hücreleri ile endotel hücrelerinde oksidatif LDL alımının artmasına neden olduğuna göstermektedir (14).

RAS sisteminin bir komponenti olan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin

I'in güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II'ye dönüşümü ve vazodilatör etkili bradikininin parçalanmasını sağlar. Anjiyotensin II, endotel disfonksiyonunun indüklenmesi, enflamatuar medyatörlerin ekspresyonu, oksidatif stres oluşumu, hücrel proliferasyon, fibrozis ve trombozda rol oynayarak ateroskleroz oluşumunda yer alır. Ateroskleroz oluşumu ve vasküler duvar homeostazında önemli olan anjiyotensin II (21), aynı zamanda hipertrofi uyarıcı etkiye sahiptir (22). Bu nedenle anjiyotensin II oluşumunda etken olan ACE düzeylerinin etkisi gelişiminde de dolaylı etkisi olduğu ileri sürülmekte ve ACE inhibisyonunun riskin azaltılmasında etkili olduğu önerilmektedir (23). ACE inhibitörlerinin, çeşitli hayvan türlerinde aterosklerozun ilerlemesini azalttığını gösterilmiştir (24,25). Ateroskleroz gelişiminin önlenmesi yanında ACE inhibitörleri aterosklerotik bölgelerde inflamasyon belirteçlerin ve LDL oksidasyonunun azalmasında da etkindir. Daugherty ve ark.'nın çalışmasında apolipoprotein E eksikliği olan farelerde anjiyotensin II'nin aterosklerotik lezyonlar ve anevrizma gelişimindeki etkisini inceledikleri araştırmalarında 1 aylık anjiyotensin II infüzyonunun aort aterosklerotik lezyon gelişimini arttırdığı bildirilmiştir. Araştırmacılar ayrıca anjiyotensin II ile muamele edilen bu farelerde abdominal aort anevrizmalarının meydana geldiğini göstermişlerdir. Bu gözlemler, anevrizmaların gelişiminde yüksek plazma anjiyotensin II konsantrasyonlarının risk etmeni olduğunu ve hiperlipidemi eşliğinde bu riskin arttığını göstermektedir (26). Schieffer ve ark. tarafından yapılan in vitro bir çalışmada, akut miyokard infarktüsünde insan koroner arterlerinin rüptür bölgelerinde ACE, Anjiotensin II, ATR1 ve interlökin 6'nın immunhistokimyasal metodlarla belirlenerek birlikte lokalize olduğunu ve IL-6'nın, anjiyotensin II tarafından indüklenmiş makrofajlardan eksprese edildiğini göstermişlerdir (27). Bu bulgular yüksek anjiyotensin II düzeylerinin, matriks parçalayıcı enzimlerin aktivitesini uyararak interlökin-6'yı indükleyerek koroner ektazi patogenezinde rol oynadığına işaret etmektedir. Ayrıca anjiyotensin II'nin plazma ve doku seviyelerinde artışa yol açan spesifik ACE insersiyon/delesyon (ID) polimorfizmi; koroner vasküler yapı, koroner arter ektazi ve

anevrizmaların gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Sonuçlar ACE homozigot delesyon (DD) genotipinin KAE için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (2,28).

RAS'inde aterosklerotik hastalıklarda önemli bir diğer komponenti anjiyotensin II tip I reseptör (AT1R)'dir. Anjiyotensin II'nin reseptörü olan AT1R'e bağlanması ile çok sayıda farklı hücrel etkilere neden olmaktadır. Bu aktivasyonun ateroskleroz, plak rüptürü, iskemik miyokard disfonksiyonu ve konjestif kalp yetmezliği patobiyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (29). AT1R blokerlerinin ACE inhibitörlerinde olduğu gibi aterosklerozun ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir (25,30). Bununla birlikte yaptığımız literatür araştırmamızda AT1R gen varyasyonları ve KAE ilişkisinin araştırıldığı kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Anti-trombotik, vazodilatör ve anti-inflamatuar etkileri ile antiaterojenik özellikleri bilinen nitrik oksit (NO), bu etkilerinin aksine ürettiği metabolitler nedeniyle koroner arter ektazi gelişiminde rol oynamaktadır. Herbisitlere maruz kalanlarda asetilkolin artışıyla NO üretiminin artması ve paralel olarak koroner arter ektazi sıklığının artışı buna kanıt olarak gösterilmiştir (31). Johannning ve ark. deneysel çalışmasında NO sentaz (iNOS) ekspresyonu ve NO son ürünlerinin plazma düzeylerindeki artış abdominal aort anevrizması (AAA) ile ilişkilendirilmiştir. iNOS'un ekspresyonundaki azalmanın AAA ilerlemesiyle paralel azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca, iNOS upregülasyonunun MMP sentezinin arttığı gösterilmiştir (32). Bu sonuçlar NO düzeyleri ile anevrizma oluşumu arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

NO düzeylerinin KAE gelişimindeki etkilerine dayanarak endotelial nitrik oksit sentaz (*e-NOS*) genindeki fonksiyonel değişimler KAE'de risk faktörü olarak araştırılmıştır. Yalçın ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *e-NOS* geninin 298. pozisyonunda glutaminin aspartata dönüşmesine (GAG>GAT) neden olan ve *e-NOS* aktivitesini azaltan c.894G>T (Glu298Asp) polimorfizmi homozigot TT genotipinin, KAE hastalarında kontrollere kıyasla daha sık olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar *e-NOS* genindeki c. 894G>T polimorfizminin KAE için bir risk faktörü olabileceğini öne sürmüştür (33). Ekmekçi

ve ark.nın çalışmasında ise KAE grubunda *eNOS* geni +a/b polimorfizmi aa (%3.3) ve ab (%53.3) genotiplerinin sıklığı kontrol grubundan daha yüksek olduğu ve bu dağılımla paralel olarak *eNOS* geni 4a/b intron polimorfizmi “a” aelinin KAE grubunda yüksek olduğu bildirilmiştir (p=0.027). Araştırmacılar bu sonuçlarına dayanarak *e-NOS* 4a/b intron polimorfizminin KAE riskinde artışla ilişkili olabileceğini savunmuşlardır (9).

KAE gelişimi ile ilişkili olarak yakın zamanda yayınlanan genom çapında yapılan bir ilişki çalışmasında; KAE’de, *TLR6* ve *NOTCH4* genlerinin, KAE hastalarında normal koroner arterleri olan hastalara kıyasla farklı metilasyon profillerine sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, KAE hastalarında daha düşük *TLR6* protein seviyeleri tespit edilmiştir (34). Bu bulgular *TLR6* ve *NOTCH4*’ün metilasyonu ve ekspresyon profillerindeki değişikliklerin KAE patogenezinde yer aldığına işaret etmekle birlikte *TLR6* ve *NOTCH4*’ün KAE gelişimindeki rollerini tanımlamak için daha kapsamlı çalışmalar gereklidir.

KAE risk faktörü olarak araştırılan biyobelirteçler arasında fibrinojen düzeyleri ve ilişkili gen varyasyonları yer almaktadır. Kan pıhtılarının ana bileşenleri olan fibrin liflerinin oluşuma katılan fibrinojen, aynı zamanda inflamasyonun da önemli bir bileşenidir. Lokal inflamatuvar hastalıklar için fibrinojenin risk faktörü olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (35). Yüksek plazma fibrinojen düzeyi, kardiyovasküler hastalık insidansı ve mortalite için bir risk faktörü olarak tanımlanmış (36) ve  $\beta$ -fibrinojen -455 G/A genotiplerinin koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37).  $\beta$ -fibrinojen gen polimorfizlerinin plazma fibrinojen seviyelerini etkilediği de gösterilmiştir (38). İlk kez İçli ve ark. tarafından KAE hastalarında  $\beta$ -fibrinojen genindeki -455 G/A polimorfizmi fibrinojen sentez hızındaki artış ile ilgili olarak araştırılmıştır (10). Bu araştırmacılar izole KAE tanısı almış hasta ve normal koroner anjiyogramlı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada nadir A allel sıklığının KAE hastalarında yüksek olduğu (p=0.004) bulgularına dayanarak  $\beta$ -fibrinojen -455 G>A gen değişiminin KAE için risk faktörü olabileceğini önermişlerdir (10).

Toplumuzda yapılan son çalışmalarda pro-inflamatuvar/inflamatuvar sitokin düzeylerinin ve

ilişkili genetik belirteçlerin KAE patogenezindeki etkileri incelenmiştir (39,40). Bu çalışmalardan birinde anti-inflamatuvar sitokin TGF  $\beta$ 1 rs1800469 ve rs1800470 gen varyasyonlarının KAE riski ile ilişkisi gözlenmezken, KAE hastalarında serum TGF  $\beta$  düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir (39). Diğer çalışmada ise KAE hastalarında Lizil oksidaz (*LOX*) genine ait fonksiyonel rs1800449 (G473A) polimorfizmi ve serum inflamatuvar sitokin düzeyleri incelenmiştir. Lizil oksidazlar (*LOX*) kollajen ve elastin çapraz bağlantılarının oluşumuna katkı sağlayan ve bu şekilde bağ dokunun düzenlenmesinde yer alan ekstrasellüler matriks enzim ailesinde yer alırlar. Daha önceki çalışmalarda düşük *LOX* düzeyleri aortik anevrizma ile ilişkilendirilmiştir (41). Literatürde ilk kez KAE hastalarında *LOX* rs1800449 (G473A) polimorfizminin incelendiği bu çalışmada *LOX* gen polimorfizmi ve KAE riski arasında ilişki gözlenmezken, KAE için risk parametreleri olan TNF-alfa (p=0.05), sP-Selectin (p=0.018) düzeyleri, *LOX* rs18000449 varyasyonu taşıyan KAE hastalarında yüksek bulunmuştur (40).

#### 4. Sonuç

Literatürde koroner arter ektazinin gelişmesine neden olacak doğrudan genetik bir etki bulunamamıştır. Etiyolojisinde altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamasına rağmen, dolaylı yoldan etki edebilen moleküler mekanizmalar mevcuttur. Koroner arter ektazide farklı yollarla ilişkili olarak farklı genlerle ilgili bağlantılar ortaya konmuştur. Bununla birlikte, yapılan çalışmalardaki polimorfizimleri ve KAE arasındaki ilişkiyi belirlemek için daha büyük boyutlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Kaynaklar

1. Turkmen M, Bitigen A, Esen AM. Koroner Arter Ektazileri, Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2006; 26(1): 68-72.
2. Uyarel H, Okmen E, Tartan Z, Kasikcioglu H, Dayi SU, Karabulut A ve ark. The role of angiotensin converting enzyme genotype in coronary artery ectasia. Int Heart J. 2005; 46(1): 89-96.
3. Oliveros RA, Falsetti HL, Carroll RJ, Heinle RA, Ryan GF. Atherosclerotic coronary artery

- aneurysm: Report of five cases and a review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 1974; 134: 1072–1076.
4. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, Vignola PA, Judkins MP, Kemp HG, ve ark. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation.* 1983; 67: 134–138.
  5. Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br. Heart. J.* 1985; 54: 392–395.
  6. Yılmaz H, Sayar N, Yılmaz M, Tangürek B, Cakmak N, Gürkan U ve ark. Coronary artery ectasia: clinical and angiographical evaluation. *Türk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2008; 36: 530–535.
  7. Sharma SN, Kaul U, Sharma S, Wasir HS, Manchanda SC, Bahl VK ve ark. Coronary arteriographic profile in young and old Indian patients with ischaemic heart disease: A comparative study. *Indian Heart J.* 1990; 42: 365–369.
  8. Özkan B, Örsçelik Ö, Yıldırım Yaroğlu H, Balcı Ş, Özcan MK, Çelik A ve ark. Association between serum adropin levels and isolated coronary artery ectasia in patients with stable angina pectoris. *Anatol J Cardiol.* 2019; 22(5): 250-255.
  9. Ekmekçi A, Ozcan KS, Abaci N, Güngör B, Osmonov D, Tosu R ve ark. The relationship between coronary artery ectasia and eNOS intron 4a/b gene polymorphisms. *Acta Cardiol.* 2013; 68(1): 19-22.
  10. İçli A, Altınbaş A. Beta Fibrinogen -455 G>A Gene Polymorphism in Coronary Artery Ectasia. *JACC* 2013; 62(18).
  11. Ozbay Y, Akbulut M, Balin M, Kayancicek H, Baydas A, Korkmaz H. The level of hs-CRP in coronary artery ectasia and its response to statin and angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. *Mediators Inflamm.* 2007; 89649, doi: 10.1155/2007/89649
  12. Li JJ, Nie SP, Qian XW, Zeng HS, Zhang CY. Chronic inflammatory status in patients with coronary artery ectasia. *Cytokine.* 2009; 46: 61–64.
  13. Sezen Y, Bas M, Polat M, Yildiz A, Buyukhatipoglu H, Kucukdurmaz Z ve ark. The relationship between oxidative stress and coronary artery ectasia. *Cardiol. J.* 2010; 17: 488–494.
  14. Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology.* 2006; 13: 129–142.
  15. Vogiatzi G, Tousoulis D, Stefanadis C. The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Hellenic. J. Cardiol.* 2009; 50: 402–409.
  16. Croteau DL, Bohr VA. Repair of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mammalian cells. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 25409–25412.
  17. Bruner SD, Norman DP, Verdine GL. Structural basis for recognition and repair of the endogenous mutagen 8-oxoguanine in DNA. *Nature.* 2000; 403: 859–866.
  18. Li H, Hao X, Zhang W, Wei Q, Chen K. The hOGG1 Ser326Cys polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17: 1739–1745.
  19. Wang CL, Hsieh MC, Hsin SC, Lin HY, Lin KD, Lo CS ve ark. The hOGG1 Ser326Cys gene polymorphism is associated with decreased insulin sensitivity in subjects with normal glucose tolerance. *J. Hum. Genet.* 2006; 51: 124–128.
  20. Hsu PC, Wang CL, Su HM, Juo SH, Lin TH, Voon WC ve ark. The hOGG1 Ser326Cys gene polymorphism and the risk of coronary ectasia in the Chinese population. *Int J Mol Science.* 2014; 15(1):1671-1682.
  21. Singh BM, Mehta JL. Interactions between the renin-angiotensin system and dyslipidemia: relevance in the therapy of hypertension and coronary heart disease *Arch Intern Med.* 2003; 163: 1296-1304.
  22. Akbulut T, Bilsel T, Uyarel H, Terzi S, Sayar N, Aydın A ve ark. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Gen Polimorfizminin Erken Koroner Arter Hastalığı Gelişimindeki Rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2004, 32; 23-27.
  23. Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pathogenetic mechanisms of coronary ectasia. *Int J Cardiol.* 2008; 130(3): 335-343.
  24. Hayek T, Attias J, Coleman R, Brodsky S, Smith J, Breslow JL, Keidar S. The angiotensin-converting enzyme inhibitor, fosinopril, and the angiotensin II receptor antagonist, losartan, inhibit LDL oxidation and attenuate atherosclerosis independent of lowering blood pressure in apolipoprotein E deficient mice. *Cardiovasc Res.* 1999; 44: 579- 587.
  25. Leif SJ, Karin P, Gunnar A, Rolf GGA, Bengt EK, Anders GO. Antiatherosclerotic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitors captopril and fosinopril in hypercholesterolemic minipigs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994; 24: 670- 677.
  26. Daugherty A, Manning MW, Cassis LA. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and

- aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. *J Clin Invest.* 2000; 105: 1605- 1612.
27. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M ve ark. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation.* 2000; 101:1372-1378.
  28. Samani NJ, Thompson JR, O'Toole L, Channer K, Woods KL. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation.* 1996; 94: 708-712.
  29. Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW. Molecular biology of the renin-angiotensin system. *Circulation.* 1993; 87: 1816- 1828.
  30. Chen H, Li D, Sawamura T, Inoue K, Mehta JL. Upregulation of LOX-1 expression in aorta of hypercholesterolemic rabbits: modulation by losartan. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 276: 1100- 1104.
  31. Devabhaktuni S, Mercedes A, Diep J, Ahsan C. Coronary Artery Ectasia-A Review of Current Literature. *Curr Cardiol Rev.* 2016; 12(4): 318-323.
  32. Johanning JM, Franklin DP, Han DC, Carey DJ, Elmore JR. Inhibition of inducible nitric oxide synthase limits nitric oxide production and experimental aneurysm expansion. *J Vasc Surg.* 2001; 33(3): 579-586.
  33. Yalcin AA, Akturk IF, Celik O, Erturk M, Hancer VS, Yalcin B ve ark. Coronary artery ectasia is associated with the c.894G>T (Glu298Asp) polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Tohoku J Exp Med.* 2014; 232(2): 137-144.
  34. Lu TP, Chuang NC, Cheng CY, Hsu CA, Wang YC, Lin YH ve ark. Genomewide methylation profiles in coronary artery ectasia. *Clin Sci (Lond).* 2017; 131(7): 583-594.
  35. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R ve ark. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA.* 2005; 294: 1799–1809.
  36. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA.* 1987; 258(9): 1183-1186.
  37. Folsom AR, Aleksic N, Ahn C, Boerwinkle E, Wu KK. Beta-fibrinogen gene -455G/A polymorphism and coronary heart disease incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol.* 2001; 11(3): 166-170.
  38. Thomas A, Lamlum H, Humphries S, Green F. Linkage disequilibrium across the fibrinogen locus as shown by five genetic polymorphisms, G/A-455 (HAEIII), C/T148 (HindIII/AluI), T/G+1689 (AvaIII), and BcII ( $\beta$ -Fibrinogen) and TaqI ( $\alpha$ -Fibrinogen), and their detection by PCR Human Mutation. 1994; 3: 79-81.
  39. Ser ÖS. Aterosklerotik Koroner Arter Ektazi Hastalarında Tgfbeta Geninde Yer Alan Fonksiyonel Varyasyonların Klinik Fenotiple İlişkilerinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi, Uzmanlık Tezi; Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul, 2018.
  40. Kılıcarslan, O. Aterosklerotik Koroner Arter Ektazi Hastalarında Lizil Oksidaz Fonksiyonel Gen Varyasyonlarının İnflamatuvar Sitokin Paneli İle Birlikte Deđerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi, Uzmanlık Tezi; Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul, 2019.
  41. Mäki JM, Räsänen J, Tikkanen H, Sormunen R, Mäkikallio K, Kivirikko KI, Soininen R. Inactivation of the lysyl oxidase gene *Lox* leads to aortic aneurysms, cardiovascular dysfunction, and perinatal death in mice. *Circulation.* 2002; 106(19): 2503-2509.