



Koroner Arter Bypass Grefti Uygulanan Hastalarda Okside Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptör 1 3'UTR 188C>T Gen Polimorfizmi

Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor 1 3'UTR 188C>T Gene Polymorphism in Patients with Coronary Artery Bypass Grafting

İD Nurten BAHTİYAR¹, İD Onur BAYKARA², İD Yalçın HACIOĞLU³, İD Tuba ÖNER², İD Fatma Behice ÇİNEMRE⁴, İD Birsen AYDEMİR⁵, İD İlhan ONARAN², İD Caner ARSLAN⁶, İD Çiğdem TEL⁷, İD Rauf HAMİD⁷, İD Berk ARAPI⁷, İD Ali Rıza KIZILER⁸, İD Gönül KANIGÜR-SULTUYBEK⁹

¹*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

³*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul, Türkiye*

⁴*Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye*

⁵*Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye*

⁶*Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Avrupa Meslek Yüksekokulu, Kocaeli, Türkiye*

⁷*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

⁸*Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye*

⁹*İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

ÖZ

Amaç: Koroner arter hastalığı (KAH), epikardiyal arterlerde aterosklerotik plak birikimi ile karakterize patolojik bir süreçtir. Enflamasyon ve yüksek lipid düzeyleri aterosklerozdaki patolojik değişikliklerde rol oynar. Geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra, tek nükleotid polimorfizmi (SNP'ler) gibi genetik faktörler de hastalık sürecine dahil olabilir. Bu çalışmada koroner arter bypass greft (KABG) uygulanan hastalarda okside düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü 1 (OLR1) 3'UTR188C>T gen polimorfizmi, C-reaktif protein (CRP) ve lipid durumunun etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma popülasyonunu KABG geçirmiş 109 KAH hastası ve 127 sağlıklı kontrol oluşturdu. OLR1 3'UTR188C>T polimorfizmi, PCR-RFLP tekniği kullanılarak genotiplendi. Otomatik biyokimya analizörü ile serum CRP, yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-K) ve düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-K) seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: OLR1 3'UTR188C>T genotiplerinin ve alellerinin dağılımı, KABG'li KAH hastaları ve kontroller arasında anlamlı farklılık göstermedi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastalarda serum CRP seviyeleri yüksekti ($p<0,001$), ancak HDL-K ve LDL-K seviyeleri iki grup arasında farklı değildi. Sigara kullanımı, alkol kullanımı, aile öyküsü, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi geleneksel risk faktörleri hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüksekti (her biri için $p<0,001$). CRP seviyeleri, TT, CT ve CC genotiplerine sahip hastalarda aynı genotiplere sahip kontrollere göre daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Sonuç: OLR1 3'UTR 188C>T polimorfizmi, ateroskleroz duyarlılığında yer almayabilir. Ancak sigara, alkol tüketimi, aile öyküsü, hipertansiyon, diabetes mellitus ve dolaşımdaki CRP seviyeleri gibi aterosklerozdaki geleneksel risk faktörleri KABG popülasyonumuzda artmıştır. OLR1 3'UTR188C>T ve farklı OLR1 SNP'lerin değerlendirilmesi, aterosklerozdaki tek ve birleşik etkileri açısından yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter bypass greftleme, OLR1 geni, 3'UTR188C>T polimorfizmi, CRP, lipid düzeyi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nurten BAHTİYAR, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 548 88 31 **E-posta:** nurten.bahtiyar@iuc.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2420-8415

Geliş tarihi/Received: 25.07.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 01.09.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



ABSTRACT

Aim: Coronary artery disease (CAD) is a pathological process characterized by atherosclerotic plaque accumulation in the epicardial arteries. Inflammation and high lipid levels play a role in pathological changes in atherosclerosis. Besides traditional risk factors, genetic factors such as single nucleotide polymorphism (SNPs) can be involved in disease process. In this study, we aimed to evaluate the effects of oxidized low density lipoprotein receptor 1 (OLR1) 3'UTR188C>T gene polymorphism, C-reactive protein (CRP), and lipid status in patients with coronary artery bypass grafting (CABG).

Materials and Methods: The study population consisted of 109 CAD patients who had undergone CABG, and 127 healthy controls. The OLR1 3'UTR188C>T polymorphism was genotyped using PCR-RFLP technique. Serum CRP, high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) levels were measured with an automatic biochemistry analyzer.

Results: The distribution of the OLR1 3'UTR188C>T genotypes and alleles did not differ significantly between CAD patients with CABG and controls. Serum CRP levels were increased in patients compared to the control group ($p<0.001$), but HDL-C, and LDL-C levels were not different between two groups. Traditional risk factor such as cigarette smoking, alcohol use, family history, diabetes mellitus and hypertension were increased in patients compared to the control group ($p<0.001$, for each). The CRP levels were higher in patients with the TT, CT, and CC genotypes than in controls with the same genotypes ($p<0.001$, $p<0.01$, and $p<0.05$, respectively).

Conclusion: OLR1 3'UTR 188C>T polymorphism may not be involved in susceptibility to atherosclerosis. However, traditional risk factors in atherosclerosis such as smoking, alcohol consumption, family history, hypertension, diabetes mellitus, and circulating CRP levels were increased in our CABG population. The evaluation of OLR1 3'UTR188C>T and different OLR1 SNPs may be useful for their single and combined effects in atherosclerosis.

Keywords: Coronary artery bypass grafting, *OLR1* gene, 3'UTR188C>T polymorphism, CRP, lipid level

GİRİŞ

Koroner arter bypass grefti (KABG), aterosklerotik plak tarafından kısmen veya tamamen tıkanmış olan koroner arterleri bypass etmek için damarların greft olarak kullanıldığı cerrahi bir prosedürdür¹. Ateroskleroz, arterlerde lipidlerin, fibröz elementlerin birikmesi ve kalsifikasyonla karakterize bir hastalıktır. Bu süreç endotelin aktivasyonu ile başlamakta ve ardından enflamatuvar yanıtın aktivasyonu ile ortaya çıkan bir dizi olay vazokonstriksiyona ve aterom plağı oluşumuna yol açmaktadır².

Birçok çalışma aterosklerozun biyolojik ve genetik temelinin açıklamaya çalışmıştır³⁻⁶. Deneyisel çalışmalar aterosklerozun patofizyolojisinin aydınlatılmasına yardımcı olmasına rağmen klinik boşluklar devam etmektedir⁵. Ateroskleroz gibi kronik hastalıklarda rol oynayan genetik faktörleri incelemek için kullanılan çeşitli yöntemler, hastalığın gelişimindeki genetik temele odaklanmıştır. Ancak ateroskleroz gibi çoğu kronik hastalıkta hastalıkların gelişimini belirlemek için çeşitli çevresel faktörlerin etkisi altında birden fazla etki eden gen araştırılmıştır. Bu genlerin tanımlanması aday gen yaklaşımını takip etmiştir. Lipid mobilizasyonunda yer alan ateroskleroz genlerinin patogenezinin anlaşılmasına dayanarak, örneğin enflamasyon ve endotel fonksiyonu ile ilişki, aterom veya kardiyovasküler olayların varlığı incelenmiştir⁷. Koroner arter hastalığı (KAH) süreciyle ilişkili genlerin üç kategoriye ayrılabilir: hastalığa neden olan genler, duyarlılık genleri ve hastalıkla ilişkili genler^{8,9}.

Oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü 1'i (OLR1) kodlayan insan geni, 12p13.1-p12.3 kromozomuyla eşleşmekte ve 5 intron tarafından kesintiye uğrayan 6 eksondan oluşmaktadır. *OLR1* geni, sıklıkla kardiyovasküler

bozukluklarla ilişkili kromozomal bölgedeki konumu ve ürününün lipid metabolizma yollarındaki biyokimyasal rolü nedeniyle kardiyovasküler hastalık için iyi bir aday genidir^{10,11}. Altı kodlamayan tek nükleotid polimorfizmi (SNP) OLR1'in 3'-terminal kısmındaki ekson 5'in alternatif eklenmesinde ve OLR1'in ekson 5'inden yoksun LOXIN transkript varyantının ekspresyonunda rol oynadığı rapor edilmiştir. 3'UTR (188C>T), intron 5 (IVS5-27G>T ve IVS5-70A>G) ve intron 4 (IVS4-14A>G, IVS4+27G>C, IVS4-73C>T) dahil olmak üzere bu 6 kodlamayan polimorfizm, haplotip blok bölgesinde yer almakta ve LOXIN ekspresyonunu değiştirerek KAH gelişme riskini etkilemektedir^{12,13}. Çalışmalar OLR1'in ateroskleroz ve tromboz patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini bildirmiştir^{13,14}. *OLR1* geninin 3'-UTR'sindeki bir polimorfizm olan 188C>T'nin KAH ile ilişkili olduğu bulunmuştur^{13,15} ancak bu polimorfizmin damar hastalıklarıyla ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur¹⁶⁻¹⁸. Ayrıca proenflamatuvar etkilere sahip olan C-reaktif proteinin (CRP) vasküler hücreler üzerinde proaterojenik ve protrombotik etkiler göstererek KAH patogenezinde rol oynayabileceği de rapor edilmiştir¹⁹. Bu bilgileri dikkate alarak Türk toplumunda KABG uygulanan hastalarda OLR1 188C>T polimorfizmi ile serum CRP ve lipid düzeylerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular

Bu prospektif olgu-kontrol çalışmasına KABG ameliyatı geçirmiş 109 hasta (30 kadın ve 79 erkek) ve 127 sağlıklı kontrol (47 kadın ve 80 erkek) dahil edildi. Hastaların ve kontrollerin ortalama yaşı sırasıyla 58 ve 50 idi. Kontrol grubu olarak herhangi bir kardiyovasküler olay öyküsü olmayan ve herhangi

bir KAH semptomu olmayan sağlıklı kişiler dahil edildi. Dışlama kriterleri arasında kanser, otoimmün, böbrek veya karaciğer hastalığı yer alıyordu. Tüm katılımcılar Türk kökenliydi ve örnek ve veri toplanmadan önce imzalı bilgilendirilmiş onam alındı. Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (no: 162, onay tarihi: 20.05.2022). Tüm prosedürler, insan deneylerinden sorumlu komitenin (kurumsal ve ulusal) ve/veya 1964 Helsinki Bildirgesi'nin ve sonraki versiyonlarının etik standartlarına uygun olarak gerçekleştirildi.

Kan Örnekleri

Kan örnekleri, bir gecelik açlığın ardından etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren iki tüpe alındı. EDTA içeren kan tüplerinden biri genotip analizi için kullanıldı ve analize kadar -80 °C'de saklandı. Diğer tüp ise 400 x g'de 4 °C'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri eppendorf tüplere ayrıldı ve analize kadar -20 °C'de bekletildi.

Biyokimyasal Analizler

CRP'nin plazma konsantrasyonları, Dade Behring kitleri (BN II Sistem Analizörü Dade Behring, Almanya) kullanılarak nefelometrik immünolojik analiz ile belirlendi. Ayrıca plazma yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-K) ve düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-K) seviyeleri, ticari kitler (Cobas 8000, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kullanılarak otomatik kolorimetrik yöntemlerle ölçüldü.

DNA İzolasyonu ve Genotipleme

DNA izolasyonu için kan EDTA içeren tüplere alındı. Üreticinin talimatlarına uygun olarak periferik kan lökositlerinden DNA ekstrakte etmek için Roche DNA saflaştırma kiti (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kullanıldı. İzole edilen DNA örnekleri -80 °C'de dondurularak saklandı. OLR1 188C>T polimorfizmi, standart polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) prosedürleri ve restriksiyon enzimi kullanılarak genotiplendi. Kullanılan iki primer çifti vardı: F: 5'-TGTCACATTTTGATTCTAGCTA-3' ve R: 5'-GTTTCTCCATGTTCTGTCTTCA-3' idi. PCR karışımı (20 µL toplam hacim), 25 ng gDNA, her primerden 10 pmol/µL ve her bir dNTP'den 2,5 mM, 2,5 U i-Taq™ DNA polimeraz, 1 x PCR reaksiyon tamponu ve 1 x jel yükleme tamponu içeren 2 x PCR MasterMix çözeltisinden (intron Bioteknoloji, Kore) oluşuyordu. PCR'yi gerçekleştirmek için bir Techne Thermal Cycler (Applied Biosystems Gene Amp PCR System 9700, Singapur) kullanıldı. PCR koşulları sırasıyla: 94 °C'de 2 dakika süreyle başlangıç denatürasyonu, ardından 94 °C'de 20 saniye süreyle 40 döngü denatürasyon, 51 °C'de 10 saniye süreyle tavlama ve 72 °C'de 30 saniye süreyle uzama basamağını içermektedir. Nihai amplikon uzatması 72 °C'de 5 dakika süreyle gerçekleştirildi. PCR amplikonları %2 agaroz jelde elektroforez ile ayrıldı ve

etidyum bromür boyama ile görselleştirildi. 188C>T PCR ürünü 207 bp idi. Amplifiye edilen PCR ürünleri, KpnI (Invitrogen Life Technologies Corporation, Carlsbad, CA, ABD) restriksiyon enzimi (10 ünite/µL) ile 37 °C'de gece boyunca inkübe edildi. KpnI uygulamasından sonra iki fragman elde edildi: C aleli için 184 ve 23 bp ve T aleli için 207 bp'lik tek bir fragman. Sindirilen DNA'lar 1 x Tris borat EDTA tamponu içerisinde %3 agaroz jel üzerinde ayrıldı ve ardından etidyum bromür çözeltisi ile boyandı. 188C>T genotipleri Polaroid kamera kullanılarak tespit edildi ve ultraviyole ışık altında görüntülendi.

İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontrol değerlerinin analizinde Statistical Package for the Social Sciences statistic 21.0 programı kullanıldı. Hardy-Weinberg dengesi ki-kare testiyle analiz edildi. Genotip ve alel frekansları olgular ve kontroller arasında ki-kare analizi ile karşılaştırıldı. Olasılık oranı ve %95 güven aralığı kullanılarak alelik ve genotip dağılımları arasındaki etkiler değerlendirildi. Diğer parametrelerin karşılaştırılmasında eşleştirilmemiş Student's t-testi (normal dağılım değişkenler) veya Mann-Whitney U testi (normal dağılmayan değişkenler) kullanıldı. P<0,05 değeri minimum istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

KABG uygulanan hastaların ve kontrol grubunun özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), HDL-K, LDL-K ve sistolik kan basıncı açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05). Hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sigara, alkol kullanımı, aile öyküsü, diyabet, CRP, hipertansiyon ve diastolik kan basıncı artmıştı (sırasıyla, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001 ve p<0,05).

OLR1 3'-UTR 188C>T gen polimorfizmini incelendi, KABG hastaları ve kontrol gruplarındaki genotiplerin frekansları Tablo 2'de verildi. TT, CT ve CC genotiplerinin dağılımı olgularda sırasıyla %53,21, %26,60 ve %20,18, kontrollerde ise sırasıyla %46,45, %33,85 ve %19,69 idi. İki grup arasında gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05). Ayrıca T ve C alellerinin dağılımı olgularda sırasıyla %66,51 ve %33,48, kontrollerde ise sırasıyla %63,38 ve %36,61 idi (p>0,05) (Tablo 2).

OLR1 3'-UTR 188C>T gen polimorfizminin VKİ, CRP, HDL-K, LDL-K ile kan basıncı ve kan basıncı düzeyleri üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığını değerlendirmek için bu parametreleri hasta ve kontrollerdeki genotip grupları arasında karşılaştırıldı (Tablo 3). TT, CT ve CC genotipli hastalarda CRP düzeyleri aynı genotipli kontrollere göre daha yüksekti (sırasıyla p<0,001, p<0,01 ve p<0,05). Ayrıca CC genotipli hastalarda sistolik kan basıncı düzeyleri aynı genotipli kontrollere göre

daha yüksekti ($p<0,05$). TT genotipli hastalarda diyastolik kan basıncı düzeyleri aynı genotipli kontrollere göre daha yüksekti

Tablo 1. Koroner arter bypass greftlemesi yapılan hastalar ile sağlıklı kontrollerin klinik özellikleri

Parametreler	Hasta (n=109)	Kontrol (n=127)	p
Yaş, medyan (min-maks) (yıl)	58 (32-76)	50 (35-69)	AD
Cinsiyet (E/K)	79/30	80/47	AD
VKİ (kg/m ²)	27,66±5,15	27,01±4,05	AD
Sigara kullanımı, sayı (%)	85 (77,98)	19 (14,96)	0,001
Alkol kullanımı, n (%)	89 (81,65)	23 (18,11)	0,001
Aile öyküsü, n (%)	75 (68,80)	59 (46,45)	0,001
Diabetes mellitus, n (%)	41 (37,61)	1 (0,79)	0,001
Hipertansiyon, n (%)	68 (62,39)	1 (0,79)	0,001
LDL-K (mg/dL)	127,46±37,54	123,86±34,04	AD
HDL-K (mg/dL)	42,79±13,66	46,79±15,48	AD
CRP (mg/dL)	13,30±19,02	3,49±2,96	0,001
Sistolik basınç (mmHg)	134,13±14,97	130,53±5,76	AD
Diyastolik basınç (mmHg)	78,11±10,75	76,61±11,29	0,030

Veriler ortalama±SD olarak sunuldu ve n (%).

SD: Standart deviasyon, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, CRP: C-reaktif protein, AD: Anlamli değil, min-maks: Minimum-maksimum, VKİ: Vücut kitle indeksi, E/K: Erkek/Kadın

Tablo 2. Koroner arter bypass ameliyatı yapılan hastalar ve kontrol gruplarında OLR1 3'UTR188C/T polimorfizminin genotiplerinin ve alel frekanslarının dağılımı

Gen	Hasta n (%)	Kontrol n (%)	p	OR (%95 GA)
LOX-1 3'UTR188C/T polimorfizmi	109	127		
Genotipler				
TT	58 (53,21)	59 (46,45)		1
CT	29 (26,60)	43 (33,85)	0,276	1,45 (0,74 -2,82)
CC	22 (20,18)	25 (19,69)	0,156	0,523 (0,21-21,28)
Aleller				
T	145 (66,51)	161 (63,38)		1
C	73 (33,48)	93 (36,61)	0,357	1,20 (0,82-1,75)

Genotipler ve alel frekansları n (%).

OR: Olasılık oranı, GA: Güven aralığı

($p<0,05$). Hasta ve kontrol grupları arasında aynı genotipin diğer parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı.

TARTIŞMA

OLR1 olarak da adlandırılan lektin benzeri oksitlenmiş LDL reseptörünü kodlayan insan geninin, kardiyovasküler hastalıklar için iyi bir aday olduğu ve kardiyovasküler bozukluklarla ilişkili bir kromozomal bölgede yer aldığı rapor edilmiştir¹⁰. Ayrıca *OLR1* genindeki SNP'ler de araştırılmıştır. KAH gelişme riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir¹². OLR1 3' UTR 188C>T polimorfizmi, regülatör bağlanma bölgesini değiştirerek ve dolayısıyla protein homeostazisini değiştirerek LOX-1 ekspresyonunu etkileyebilir²⁰. Bu nedenle çalışmamızda KABG uygulanan hastalarda OLR1 3' UTR 188C>T polimorfizmi araştırıldı, ayrıca CRP, lipid ve kan basıncı düzeyleri aynı genotip dağılımlarında değerlendirildi.

Literatürde damar hastalıklarında OLR1 188C>T polimorfizmini araştıran çalışmalarda çelişkili bulgular rapor edilmiştir^{13,15,16,18,21}. Mango ve ark.¹³ İtalyan popülasyonunda akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda 3' UTR 188C>T polimorfizmini incelemiş, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı değişiklik olduğunu, T aleli taşıyıcılığının kardiyovasküler olay riskini artırdığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Guo ve ark.²¹ 188C>T polimorfizminde T alelinin sıklığının, Çin popülasyonundaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında aterosklerotik serebral enfarktüsü hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir²¹. Novelli ve ark.¹⁵ 3'UTR 188C>T SNP'nin miyokard enfarktüsü ile ilişkisini doğrulamışlardır ($p<0,003$). Cheng ve ark.²² 3'UTR 188C>T'nin KAH duyarlılığını arttırdığına dair 8 çalışmayı içeren bir meta-analiz bildirmişlerdir. On bir araştırmanın bulgularını içeren bir başka meta-analiz çalışmasında 188C>T polimorfizmindeki varyant genotipinin KAH riskinin artmasıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür²³.

Ancak damar hastalıklarında OLR1 3'UTR 188C>T polimorfizminde değişiklik bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Liu ve ark.²⁴ Kuzey Çin Han popülasyonunda LOX-1 gen polimorfizmi, 3'UTR 188C>T ile serebral enfarktüs arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Ancak 3'UTR 188C>T ile serebral enfarktüs riski arasında bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir. Sentinelli ve ark.¹⁶ İtalyan popülasyonunda KAH ve kontroller arasında *OLR1* geninin alel frekanslarında anlamlı bir fark olmadığını ve 3' UTR 188C>T polimorfizminin çalışılan popülasyonda KAH patogenezinde rol oynama ihtimalinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Trabetti ve ark.¹⁷ İtalyan popülasyonunda KAH'taki 3'UTR SNP'lerin alel veya genotip dağılımında, KAH olmayan deneklerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Kurnaz ve ark.¹⁸ Türk toplumunda 3'UTR 188C>T SNP ile KAH varlığı arasında korelasyon görülmediğini, genotip grupları arasında

Tablo 3. Koroner arter bypass ameliyatı yapılan hastalarda ve kontrollerde OLR1 3'UTR188C/T polimorfizmine göre VKİ, HDL-K, LDL-K, CRP, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı düzeyleri

Parametreler	Hasta grubu OLR1 3'UTR188C/T polimorfizmi			Kontrol grubu OLR1 3'UTR188C/T polimorfizmi		
	TT	CT	CC	TT	CT	CC
VKİ (kg/m ²)	27,93±4,64	27,21±3,02	27,58±7,99	27,23±4,27	29,09±3,69	26,89±3,93
HDL-K (mg/dL)	41,47±12,97	46,07±16,31	42,62±11,97	44,55±8,78	52,80±25,28	41,50±3,53
LDL-K (mg/dL)	123,71±39,31	126,30±36,34	145,69±32,17	122,87±27,53	127,10±49,74	119,00±16,67
CRP (mg/dL)	12,55±15,82^{a***}	14,86±23,52^{b**}	13,01±20,16^{c*}	3,52±2,39	3,44±3,83	3,57±2,32
Sistolik kan basıncı (mmHg)	134,68±14,86	133,00±17,07	133,69±10,18^{c*}	133,07±6,71	128,42±4,49	121,14±5,52
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	79,25±10,66^{a*}	77,11±12,07	76,86±10,07	76,89±11,25	79,58±10,64	74,08±7,73

Veriler ortalama±SD olarak sunuldu. Koyu renkle yazılan değerler istatistiksel anlamlılığı belirtir.

Hasta grubundaki ^aTT genotipleri ile kontrollerin TT genotipleri, hasta grubundaki ^bCT genotipleri ile kontrollerin CT genotipleri, hasta grubundaki ^cCC genotipleri ve kontrollerin CC genotipleri, *p<0,05, **p<0,01 ve ***p<0,001, (Student's t-test veya Mann-Whitney U testleri).

VKİ: Vücut kitle indeksi, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, CRP: C-reaktif protein

karşılaştırma analizinde ve kardiyovasküler risk faktörlerinin ortalama değerlerinde farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Tripathi ve ark.²⁵ Kuzey Hindistan popülasyonundaki 3'UTR 188C>T polimorfizminin KAH hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark göstermediğini bildirmiştir.

Çalışmamızın bulguları değerlendirildiğinde, KABG hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında OLR1 3'UTR 188C>T genotipi ve alel dağılımlarında anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. Literatürde 3'UTR 188C>T polimorfizmi ile ilgili olarak bildirilen çelişkili bulgular, çalışma popülasyonlarının sınırlı olmasından, polimorfizmlerin etnik çeşitliliğinden ve karmaşık çevresel faktörlerden kaynaklanıyor olabilir.

KAH gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra sigara içme, fiziksel hareketsizlik, aşırı kilo, kontrolsüz stres, sağlıksız beslenme gibi değiştirilebilir faktörler ile ileri yaş, erkek cinsiyet, ırk gibi değiştirilemeyen faktörler de etkilidir. Epidemiyolojik çalışmalar, yüksek kolesterol düzeyi, hipertansiyon ve diyabet gibi risk faktörlerinin de ateroskleroz gelişiminde rol oynadığını bildirmektedir²⁶. Aterojenezin, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (OxLDL'ler) yüksek plazma ve doku seviyeleri tarafından desteklendiği bilinmektedir. Ox-LDL'ler proenflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırarak damar duvarına monosit toplanmasına ve vasküler endotel hücrelerin fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Ox-LDL'ler makrofajları aterosklerotik plaklar oluşturan köpük hücrelerine dönüştürülmektedir²⁷.

Stancel ve ark.¹⁹ CRP ve LOX-1'in aterojenezde ox-LDL ile siklik bir mekanizma oluşturduğunu ileri sürmüştür. CRP, öncelikle hepatositler tarafından sentezlenen bir akut faz proteindir. CRP'nin aterosklerozun enflamatuvar bileşenini teşvik etmede doğrudan rol oynayabileceği rapor edilmiştir. Ek olarak, plak dokularında CRP seviyelerinde bir artış tespit edilmiştir². CRP, OLR1 için bir ligandır, vasküler geçirgenliği artırır, endotel

bağımlı vazodilatör fonksiyonunu bozar ve monosit-endotel hücre adezyonunda rol oynamaktadır^{19,27}.

Çalışmamızın bulguları değerlendirildiğinde KABG grubunda kontrole göre sigara, alkol tüketimi, aile öyküsü, hipertansiyon, diyabet ve CRP düzeylerinin arttığı görüldü (Tablo 1). Bu veriler aterojenez gelişimini etkileyen risk faktörlerine ilişkin bulgularla uyumludur. Aynı genotipin hasta ve kontrol gruplarında VKİ, HDL-K, LDL-K, CRP, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı üzerine etkisini de araştırdık. Her 3 genotipte CRP değerleri kontrol grubuna göre artmıştı, ayrıca hasta grubunda CC genotipinde sistolik kan basıncı değeri, TT genotipinde diyastolik kan basıncı değeri kontrol grubuna göre daha düşüktü (Tablo 3).

Diğer birçok enflamatuvar medyatörden farklı olarak CRP, günlük dalgalanmalara veya biyolojik değişikliklere tabi değildir. Bu nedenle CRP konsantrasyonu hastalığın şiddeti ile orantılı görünmektedir. Bununla birlikte, CRP'nin ana sınırlaması, sistemik enflamasyonun artmasıdır ve bu da postoperatif hastalarda prognostik bir belirteç olarak kullanımını sınırlayabilir²⁸. Hasta grubumuzdaki CRP değerlerindeki artışın KABG operasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün küçük olması ve tek merkezli bir çalışma olması, analizlerimizin istatistiksel gücünü etkilemiş olabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmanın verileri, Türk örneklemimiz için OLR1 3'UTR 188C>T polimorfizminin ateroskleroza yatkınlıkta rol oynamayabileceğini göstermektedir. Ancak sigara, alkol tüketimi, aile öyküsü, hipertansiyon, diyabet ve dolaşımdaki CRP seviyeleri gibi aterosklerozdaki geleneksel risk faktörleri

KABG popülasyonumuzda artmıştır. OLR1 3'UTR188C>T ve farklı OLR1 SNP'lerin ateroskleroz riski ile ilgili tek ve kombine etkileri değerlendirilmesi faydalı olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (no: 162, onay tarihi: 20.05.2022).

Hasta Onayı: Tüm katılımcılardan örnek ve veri toplanmadan önce imzalı bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Y.H., Konsept: O.B., C.A., Ç.T., R.H., B.Ar., G.K-S., Dizayn: N.B., T.Ö., F.B.C., B.A., İ.O., G.K-S., Veri Toplama veya İşleme: N.B., O.B., Y.H., T.Ö., F.B.C., B.A., İ.O., C.A., Ç.T., R.H., B.Ar., A.R.K., Analiz veya Yorumlama: N.B., Y.H., T.Ö., F.B.C., A.R.K., İ.O., Literatür Arama: N.B., O.B., Y.H., T.Ö., F.B.C., B.A., İ.O., C.A., Ç.T., R.H., A.R.K., Yazan: N.B., O.B., F.B.C., B.A., İ.O., C.A., Ç.T., R.H., A.R.K., G.K-S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Alexander JH, Smith PK. Coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med*. 2016;374:1954-64.
- Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, et al. Pathophysiology of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23:3346.
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407:233-41.
- Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell*. 2001;104:503-16.
- Melaku L, Dabi A. The cellular biology of atherosclerosis with atherosclerotic lesion classification and biomarkers. *Bull Natl Res Cent*. 2021;45:225.
- Bahtiyar N, Baykara O, Hacıoğlu Y, Oner T, Cinemre FB, Aydemir B, et al. The Investigation of Lectin-Like Oxidized LDL Receptor 1 (LOX-1) K167N Polymorphism, Inflammation, and Lipid Status in Patients with Coronary Artery Bypass Grafting. *Med Sci Discov*. 2023;10:400-5.
- Biros E, Karan M, Golledge J. Genetic variation and atherosclerosis. *Curr Genomics*. 2008;9:29-42.
- Wang Q. Molecular genetics of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:182-8.
- Ozaki K, Tanaka T. Molecular genetics of coronary artery disease. *J Hum Genet*. 2016;61:71-7.
- Vecchione L, Gargiul E, Borgiani P, Predazzi I, Mango R, Romeo F, et al. Genotyping OLR1 gene: a genomic biomarker for cardiovascular diseases. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2007;2:147-51.
- Murdocca M, De Masi C, Pucci S, Mango R, Novelli G, Di Natale C, et al. LOX-1 and cancer: an indissoluble liaison. *Cancer Gene Ther*. 2021;28:1088-98.
- Salehipour P, Rezagholizadeh F, Mahdiannasser M, Kazerani R, Modarressi MH. Association of OLR1 gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2021;50:334-43.
- Mango R, Clementi F, Borgiani P, Forleo GB, Federici M, Contino G, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the oxidized LDL receptor 1 (OLR1) gene in patients with acute myocardial infarction. *J Med Genet*. 2003;40:933-6.
- Xu S, Ogura S, Chen J, Little PJ, Moss J, Liu P. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70:2859-72.
- Novelli G, Borgiani P, Mango R, Lauro R, Romeo F. Further evidence that polymorphisms of the OLR1 gene are associated with susceptibility to coronary artery disease and myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:7-8.
- Sentinelli F, Filippi E, Fallarino M, Romeo S, Fanelli M, Buzzetti R, et al. The 3'-UTR C> T polymorphism of the oxidized LDL-receptor 1 (OLR1) gene does not associate with coronary artery disease in Italian CAD patients or with the severity of coronary disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16:345-52.
- Trabetti E, Biscuola M, Cavallari U, Malerba G, Girelli D, Olivieri O, et al. On the association of the oxidized LDL receptor 1 (OLR1) gene in patients with acute myocardial infarction or coronary artery disease. *Eur J Hum Genet*. 2006;14:127-30.
- Kurnaz O, Akadam-Teker AB, Yılmaz-Aydoğan H, Tekeli A, Isbir T. The LOX-1 3'UTR188CT polymorphism and coronary artery disease in Turkish patients. *Mol Biol Rep*. 2012;39:4351-8.
- Stancel N, Chen CC, Ke LY, Chu CS, Lu J, Sawamura T, et al. Interplay between CRP, atherogenic LDL, and LOX-1 and its potential role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem*. 2016;62:320-7.
- Mohammed HSE, Kamal MM, ElBadre HM, Hosni A, Elfadl AA, Mostafa MA, et al. Lectin-Like OLR1 3' UTR Rs1050286 gene polymorphism and plasma Oxidized-LDL in coronary artery disease and their relation to cardiovascular risk and outcomes. *Rep Biochem Mol Biol*. 2022;10:537-53.
- Guo X, Xiang Y, Yang H, Yu L, Peng X, Guo R. Association of the LOX-1 rs1050283 Polymorphism with Risk for Atherosclerotic Cerebral Infarction and its Effect on sLOX-1 and LOX-1 Expression in a Chinese Population. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24:572-82.
- Cheng Y, Wei Y, Li W, Chen J, Zhang W, Hui R, et al. Associations between oxidized-lipoprotein receptor 1 G501C and 3'-UTR-C188T polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *Cardiology*. 2011;119:90-5.
- Feng TY, Shan HW, Lang R. Associations between Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-1 G501C and 3'-UTR-C188T polymorphisms with coronary artery disease: a meta-analysis. *Int J Clin Med*. 2015;8:9275-82.
- Liu X, Zhu RX, Li L, He ZY. Association of LOX-1 gene polymorphisms with cerebral infarction in northern Chinese Han population. *Lipids Health Dis*. 2014;13:55.
- Tripathi R, Tewari S, Ramesh V, Agarwal S. Oxidized LDL receptor 1 (OLR1) SNPs and CAD: a case-control association study in a North Indian population. *J Biol Res*. 2012;18:328-31.
- Hajar R. Risk factors for coronary artery disease: historical perspectives. *Heart Views*. 2017;18:109-14.
- Kattoor AJ, Goel A, Mehta JL. LOX-1: regulation, signaling and its role in atherosclerosis. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8:218.
- Zaninotto M, Mion MM, Novello E, Altinier S, Plebani M. New biochemical markers: from bench to bedside. *Clin Chim Acta*. 2007;381:14-20.