

## Okside-LDL ve reseptörü lektin benzeri okside-LDL reseptör-1\*

Ümmügülsüm Can

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Konya

## Özet

Oksidatif stres fazla oksidant bileşiğin yapılması ve antioksidant koruma mekanizmasının azlığı sonucu oluşarak doku hasarlarına yol açar. Oksidatif stres sonucu oluşan okside-düşük dansiteli lipoprotein (oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL)), reseptörü lektin benzeri ox-LDL reseptör-1 (lectin-like receptor for ox-LDL-1 ((LOX-1))e bağlanır. ox-LDL ve LOX-1 endotel disfonksiyonu, monosit adezyonu, düz kas hücre proliferasyon, migrasyon ve apoptozis, yağ hücre yapımı ve trombosit aktivasyonu ile ilgili mekanizmalarda görev alır. ox-LDL, ateroskleroz, diabetes mellitus, yaşlanma, metabolik sendrom, kardiyovasküler, ve serebrovasküler, böbrek ve karaciğer hastalıklarında artarak hastalıkların patogenezerinde aktif rol alır. Bu derlemede, ox-LDL ve reseptörü LOX-1 etkileri incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Okside-LDL, lektin benzeri okside-LDL reseptör-1, kardiyovasküler hastalıklar

## Abstract

Oxidative stress as a result of excess oxidant compounds and lack of antioxidant protection mechanism may occur and can lead to tissue damage. Oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) caused by oxidative stress binds to lectin-like for receptor ox-LDL receptor-1 (LOX-1). ox-LDL and LOX-1 is involved in endothelial dysfunction, monocyte adhesion, the proliferation, migration, and apoptosis of smooth muscle cells, foam cell formation, platelet activation. ox-LDL increases in atherosclerosis, diabetes, aging, metabolic syndrome, cardiovascular, and cerebrovascular disease kidney and liver and takes an active role in in the pathogenesis of several diseases. In this review, we focused ox-LDL and its receptor LOX-1 effects.

**Key words:** Oxidized LDL, lectin-like receptor ox-LDL receptor-1, cardiovascular diseases

## Genel Tıp Derg 2016;26(4):121-126

Alınan: 08.02.2016 / 14.06.2016 / Yayınlanma: 26.12.2016

Yazışma adresi: Ümmügülsüm Can, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Konya

E-posta: cangulsum@yahoo.com

## LDL ve Okside-LDL

Düşük dansiteli lipoprotein (low-density lipoprotein (LDL)), apoB, triaçilgliserol, serbest kolesterol, kolesterol ester ve fosfolipid moleküllerinden oluşmuş 2.000 kDa moleküler ağırlığında geniş partiküllü bir moleküldür (1).

Oksidatif stres ve inflamasyon lipid ve lipoproteinlerin oksidasyonuna yol açar (2). Okside LDL (oxidized-LDL (ox-LDL)) oluşumu oksidatif stres ve reaktif oksijen türevleri (reactive oxygen species (ROS)) varlığı ile sonuçlanan çeşitli hastalıklarda görülür (3). ox-LDL ateroskleroz, diabetes mellitus (DM), yaşlanma, alkol dışı karaciğer yağlanması, metabolik sendrom (MS), kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve serebrovasküler hastalıklar, nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, diabetik nefropati, nefroskleroz ve akut böbrek yetmezliğinde lezyonların ilerlemesine yol açar ve hastalığın patogenezerinde önemli rol oynar (2-4). Aterosklerozdaki başlangıç olay LDL ve onun okside şek-

linin endotel altı aralıkta birikmesidir (5). Bunu kan hücrelerinin aktivasyon ve infiltrasyonu izler. Endotele adezyonun arkasından lökositler kemokinlere cevap olarak intimaya geçer. Monosit makrofaja farklılaşır ve makrofaj aktivasyonu proinflamatuvar sitokin, ROS, matriks parçalanması ile ilgili proteolitik enzimlerin salınımına yol açarak aterosklerotik plak stabilizasyonunun bozulmasına yol açar (6,7). Endotel adezyon ve kemotaktik molekülleri eksprese ederek makromoleküllere geçirgenliği artırır, bu moleküller endotel altı hücre dışı matriksin yapısını değiştirir. LDL'nin arter duvarına girişinden sonra apolipoprotein B100 hücre dışı matriksin proteoglikanlarına bağlanarak aterosklerozun başlamasında anahtar rol oynar. Endotel altı hücre dışı matrikse bağlanan LDL vasküler hücrelerce hafif okside olur. ox-LDLde apolipoprotein B100'ün negatif yükü artar ve böylece skavenger reseptörler (SR) ile makrofaja alınarak makrofaj yağ hücrelerine dönüşür (5). ox-LDL SRAI/II, CD36 ve mikrosialin/CD68

gibi SR'ler aracılığı ile makrofaj ve düz kas hücrelerine (smooth muscle cell (SMC)) alınır (8). Makrofajlar'da interlökin-1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) üretimi artarak proinflamatuvar etki ile aterogeneziste anahtar rol oynar. Ateroskleroz gelişiminde diğer önemli hücre, SMC tunika mediadan endotel altı aralığa geçer ve trombosit derive büyüme faktör (platelet-derived growth factor (PDGF)) gibi düzenleyiciler ile proliferer olur. SMC'ler elastin ve kollajen gibi hücre dışı matriks molekülleri üreterek fibröz plak yapımına yol açar ve aterosklerotik plağın büyümesine katkıda bulunur. Plağın nekrotik çekirdeğini hücre dışı lipid, hücre debris ve yağ hücreleri oluşturur. İnflamatuvar hücrelerin birikimi aterosklerotik lezyonlarda rüptüre yol açar. Bunu matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi kollajeni yıkan enzimlerin salınımlarının artışı ile kollajenin parçalanmasını hızlandırarak yapar (5). LDL'nin çekirdeği 1600 kolesterol esteri, 170 molekül trigliserid içerir. Bunu çevreleyen tabakada 700 fosfolipid molekülü (lesitin, sfingomiyelin, lizolesitin) ve 600 molekül kolesterolden oluşur. Dış tabakada ise apo B100 molekülü vardır. LDL yağ asitlerinin yarısı çoklu doymamış yağ asitlerinden (Polyunsaturated fatty acids (PUFA)) (linoleik asid, araşidonik asid, dokozahekozenoik asid) oluşur. PUFA'lar oksidasyondan antioksidanlar ile korunur. Bunların başında  $\alpha$  tokoferol gelir, diğerleri ise V tokoferol, karotenoidler ve ubikinol-10'dur. LDL metal iyonları, lipooksijenazlar, miyeloperoksidazlar, ROS ve reaktif nitrojen türevleri (reactive nitrogen species (RNS)) ile okside olur. İn vitro metal iyonları (ör, Cu<sup>2++</sup>) ile LDL oksidasyonunun birinci basamağında endojen antioksidanların tüketimi ve sonrasında PUFA'ların okside olarak lipid hidroperoksidlerine dönüşmesi ve son aşaması bu hidroperoksidlerin reaktif aldehitlere (ör, malondialdehid, 4-hidroksinonenal) dönüşmesidir. Bu aldehidler ile lizin kalıntılarının pozitif yüklü  $\epsilon$  amino gruplarının etkileşimi LDL'yi daha negatif yüklü hale getirmektedir ve normal LDL reseptörüne afinitesi azalarak, SR afinitesi artar (9). ox-LDL çeşitli SRLere (SR-A, SR-BI, lektin benzeri ox-LDL reseptör-1 (lectin-like receptor for ox-LDL-1 ((LOX-1), CD36, CD68 ve mikrosialin) bağlanarak makrofaja alınır ve bu hücreler yağ hücre oluşumu ile sonuçlanır. Makrofaja ox-LDL'nin LOX-1 ile alımı lizofosfotidilkolin, palmitik asid, yüksek glukoz ve ox-LDL'nin kendisi ile stimüle olur (10,11). Aktive olmayan trombositlerde ox-LDL CD36 ile aktive olanlarda ise CD36 ve LOX-1 ile alınır. Yüksek konsantrasyonda ox-LDL hücre ölümü ile sonuç-

lanan hücresel değişiklikleri başlatır. Bu çeşitli yollar; ROS oluşumu, kaspaz ve protein kinaz aktivasyonu, kalsiyum homeostazisi ve proapoptotik/ antiapoptotik gen ekspresyon değişimidir. Endotel apoptozisi hücre ve lipidlere damar geçirgenlik artışı, SMC proliferasyonu ve artmış koagülasyon ile aterosklerotik lezyon gelişimine yol açar. (6).

### Lektin Benzeri Okside-LDL Reseptör-1

LOX-1, 273 amino asidden oluşan 50 kDa ağırlığında tip II transmembran glikoprotein olan ox-LDL reseptörüdür (10,11). Kısa N terminal sitoplazmik kısım, membran içi kısım, C terminal hücre dışı kısım ve boyun kısımdan oluşmaktadır. LOX-1 hücrelerinde proinflamatuvar ve prooksidatif stres ile endotel, monosit, makrofaj, SMC, kardiomiyositler, fibroblast, adiposit, hava yolu epitel hücreleri, dentritik hücreler ve trombositlerden eksprese olur (10-12). LOX-1 ekspresyonunu artıran stimuluslar; sitokinler, interferon-V (IFN-V), ox-LDL ve diğer modifiye lipoproteinler, serbest radikaller, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dönüştürücü büyüme faktör- $\beta$ 1 (transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ 1)), süperoksid anyonu, hidrojen peroksid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 8-izoprostoglandin F<sub>2</sub>- $\alpha$  ve lizofosfatidilkolindir (6,10,12). Diğer stimuluslar glukoz, serbest yağ asitleri (free fatty acids (FFA)), anjiyotensin II ve endotelin-1 artışıdır. İskemi reperfüzyon hasarı miyokard ve böbrekte LOX-1 ekspresyonunu artırır. Yüksek yağlı diyetle beslenenlerde LOX-1 ekspresyonu adipoz dokuda artar ve obezlerdeki ateroskleroz gelişiminden sorumludur. LOX-1 ekspresyonunu inhibe eden ilaçlar: Antihipertansifler (anjiyotensin II reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri), antidiyabetikler (sulfonilüre, biguanidler, peroksisom proliferatif aktivatör reseptör (peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR  $\gamma$ )), agonistleri, antihiperlipidemikler (statinler) ve antitrombotik ajanlar (aspirin)'dir.

### Okside-LDL ve Reseptörü Lektin Benzeri Okside-LDL Reseptör-1 Etki Mekanizması

LOX-1, ox-LDL'yi bağlayarak yağ hücre yapımı, damar SMC proliferasyonu, endotel disfonksiyonu, vasküler inflamasyon, kollajen birikimi, apoptozisi, trombosit agregasyonu ve hücre adezyonunu düzenler (10,11). LOX-1, hiperlipidemi, DM, hipertansiyon (HT), ateroskleroz, koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalıkların varlığında artmıştır (10). LOX-1 protein kinaz C (PKC)  $\beta$ 2 ve c-jun-N terminal kinaz (JNK) aktivasyonu ile ox-

LDL'yi endotele alır. Ox-LDL'nin artırdığı LOX-1 ekspresyonu nükleer faktör kapp $\beta$  (NF-kB) ve JNK sinyal yolları ile SMC'in büyüme ve proliferasyonunu stimüle ederek SMC'ler mediadan subendotel alana hareket etmesine yol açar. LOX-1, anjiotensin II ve TGF- $\beta$ 'in stimüle ettiği fibroblast büyümesi ve kollajen sentezinde önemli rol alır. Aktive trombositte LOX-1 varlığı trombüs yapımı ile ilgilidir (11). İnsan monositlerinde SR-A ekspresyonu makrofaj koloni stimüle faktör ile artar ve IFN-V, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PPAR V, yağ asitleri, prostoglandin D2 metabolitleri ile inhibe olur. IFN-V ve TNF- $\alpha$  düz kas hücrelerinde SR-A ekspresyonunu artırır. CD36 adiposit, endotel, monosit ve trombositte bulunan bir diğer reseptördür. CD68, makrofajlarda bulunan reseptördür. TGF- $\beta$  SR-A, CD38 ve LOX-1'in anahtar düzenleyicisidir (9). ox-LDL partikülleri plazmada uzun süre kalır. Modifikasyon ilerledikçe ağır ox-LDL partikülleri plazmadan makrofajlar tarafından alınır. ox-LDL lizozomal kompartımana taşındığı zaman parçalanamayıp orada birikir. Lizozomlara taşınan ox-LDL bozuk kolesterol ester hidrolizi veya lizozom pH'sında değişikliğe yol açarak lizozomal membranın hasarlanmasına neden olur. Lizozomal kolesterol birikimi bozulmuş otofaji, inflamasyon ve apoptozise yol açar (13). 15-lipooksijenazlar endotel, monosit ve makrofajlar tarafından üretilerek PUFA'ları lipid hidroperoksidlere çevirerek LDL'de oksidasyona yol açar. Aktive fagositler miyeloperoksidaz salgılayarak reaktif örnekleri (hipoklorik asid, kloramin, tirozil radikalleri, nitrojen dioksid) oluşturur. Bu reaktif örnekler antioksidanları ve LDL'nin lipidleri ve proteinlerini okside ederler. Monositlerin miyeloperoksidaz-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub> sistemi ile oluşturulan RNS'leri LDL'yi okside hale dönüştürür. Aktive insan nötrofillerinde p-hidroksifenilaset aldehyd miyeloperoksidaz-hipoklorik asid-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sistemi ile L-tirozinin oksidasyon ürünüdür ve LDL'deki fosfolipidleri modifiye eder. Nitrik oksid (NO) radikali süperoksid anyonu ile reaksiyona girerek peroksinitrit anyonunu yapar, bu da hidroksil radikaline dönüşerek LDL'yi okside eder. ox-LDL hücrede metal iyonları ile değil, enzimatik aktivite (lipooksijenaz, miyeloperoksidaz) ile oluşmaktadır (9). Kronik hiperglisemi ileri glikasyon son ürünlerinin (advanced glycation end product (AGE)) yapımına ve NADPH oksidaz mekanizması ile ROS yapımı ile LDL partikülünün değişimine yol açar. AGE'lerin oluşturduğu ox-LDL inflamasyonda önemli rol oynar. Adipoz dokudan salınan FFA'lar karaciğer (KC)'e alınır ve insülin rezistansı, oksidatif stres artışı ve LDL

oksidasyonuna yol açar (13). ox-LDL'nin LOX-1'e bağlanarak vasküler hücrelerin stimülasyonu sonucu NF-kB aktivasyonu ile kemokinler (E, P selektin), hücre içi adezyon molekül-1(ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1), granülosit ve makrofaj koloni stimüle edici faktörlerin ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ekspresyon artışına yol açarak proaterojenik etkilere yol açar. Bu moleküller endotele monosit akışını, adezyonunu ve makrofaja dönüşümünü sağlar. ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonu monositler için kemotaktiktir ve monositlerin endotele bağlanmasını stimüle eder (5,11). Endotelde ox-LDL, mitojen aktive protein kinaz aktivasyonu ile MCP-1 ekspresyonu anlamlı olarak artırır (6). ox-LDL ile endotel LOX-1 aktivasyonu vazodilatasyon azalması, proinflamatuar ve protrombotik özellikler ile karakterize endotel disfonksiyonuna yol açar. Bu endotel hücre aktivasyon ve apoptozisi ile sonuçlanır. LOX-1 aktivasyonunun diğer bir etkisi CD40 ve CD40 ligand PKC aktivasyonu ile P-selektin ve TNF- $\alpha$  oluşumunu koroner arter endotelinde artırır (10). ox-LDL CD40 ve CD40L ekspresyonunu artırarak proaterojenik yolların (adezyon moleküllerinin ve proinflamatuar sitokinler) aktiflenmesini sağlar (6,10). ox-LDL büyüme faktörlerinin ekspresyonunu endotel ve makrofajlarda artırır. Bunlar; PDGF, fibroblast büyüme faktörü olup SMClerin çoğalma ve migrasyonunu başlatır. ox-LDL SMCler ile kollajen üretimini artırarak aterosklerotik lezyonda fibrozis oluşumuna yol açar. Ayrıca MMP 1, 3 ve 9 sekresyon artışı ve MMP'ların doku inhibitör üretimini azaltarak SMC'lerin apoptozisinde rol oynar. ox-LDL damar hücrelerine sitotoksik etki ile apoptozisi iletir. Lipid ve lizozomal enzimlerin endotel altı aralığa salınımına yol açarak aterosklerotik plağın ilerlemesine ve nekrotik çekirdeğin üretimine yol açar. Ox-LDL prostoglandin sentezini, prostasiklin üretimini artırarak, endotel NO üretimini azaltarak trombosit adezyon ve agregasyonunu stimüle eder (5). ox-LDL LOX-1'e bağlanarak kaspaz-9 ve 3'ü aktivasyonu ile antiapoptotik protein ve Bcl-2 ekspresyonunu azaltır. Fibröz plakda ox-LDL'nin LOX-1'e bağlanması SMC'nin apoptozisine neden olarak aterosklerotik plağın rüptürüne yol açar. ox-LDL hücre dışı sinyal düzenleyici kinazın fosforilasyonu ile LOX-1 ekspresyonunu artırır (11). NO çeşitli stimuluslara cevap olarak endotelde NO sentaz ile sentezlenir ve vazodilatasyona, lökosit adezyonu, platelet adezyon ve agregasyonu, SMC proliferasyonunu inhibe eder ve angienezisi artırır. Endotelde ox-LDL endotel arginaz II'yi aktifleyerek NO sentezini azaltır,

ilaveten süperoksid gibi ROS artışı da kimyasal reaksiyon ile NO aktivitesini inhibe eder. ox-LDL endotelin-1 oluşumunu stimüle eder ve endotelin-1'de LOX-1 ekspresyonu ile endotelde ox-LDL alımını artırır.

Endotelin-1 güçlü vazokonstriktif, proinflamatuvar ve hasarlı endotelde üretilen mitojenik bir peptiddir. Renin-anjiotensin sistemi endotelial disfonksiyona yol açar. Anjiotensin dönüştürücü enzim (angiotension-converting-enzyme (ACE)) , anjiotensin I'i II'ye çevirir. Anjiotensin II LOX-1 ekspresyonunu başlatarak endotele ox-LDL alımını kolaylaştırır. ox-LDL konsantrasyon ve zamana bağlı olarak ACE ekspresyonunu artırır. ox-LDL proapoptotik protein Bcl-2 ilgili X protein (Bax) ekspresyonunu artırır. Fas ölüm reseptörüdür ve ligand FasL ile aktive olduğu zaman apoptozisi başlatır. ox-LDL damar hücrelerinin Fas ekspresyonunu artırarak apoptozise hassaslaştırır. ox-LDL LOX-1 ile bağlanarak NADPH oksidazı aktive eder ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, süperoksid gibi hücre içi ROS artışına yol açar. Plazminojen aktivatör vasküler lümeninde fibrinolizis kontrolü ile ilgilidir. Plazminojen aktivatör inhibitör 1 (plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)) fibrinolizisi yönetir ve aterosklerozda ekspresyonu artmıştır. ox-LDL endotelde PAI-1 artışına yol açarak trombotik olaylara katkı sağlar. Endotel progenitor hücreler (endothelial progenitor cells (EPC)) yeniden damarlanma ve hasarlı endotelin onarılması ile ilgilidir. Ox-LDL EPC'ye negatif etkilidir, sayısını azaltır, fonksiyonlarını bozar ve apoptozisine yol açar. İlaveten ox-LDL endotel NO sentaz ekspresyonu ve NO üretimini azaltarak EPC yaşam ve fonksiyonlarını etkiler. ox-LDL telomeraz aktivitesini azaltır ve hücre proliferasyonunu bozarak hücre disfonksiyonuna yol açar. Monositler lökositlerin spesifik bir tipi olan dentritik hücrelere (dendritic cells (DC)) farklılaşarak doğal ve kazanılmış immün cevabın başlamasında anahtar rol alır. ox-LDL DC matürasyonu ve migrasyonunu etkiler. ox-LDL trombosit aktivasyonunu artırarak endotele adezyonunu ve inflamatuvar cevabı başlatır. ox-LDL içeren trombositler endotelde adezyon molekül ekspresyonunu artırır, endotel regenerasyonunu azaltır ve yağ hücre oluşumunu başlatır (6). Fosfolipaz A2 HDL ve LDL'den PUFA salınımına yol açarak okside fosfolipid yapımını artırır ve buda monosit-endotel etkileşimini artırır. Endotel hücrelerinde ox-LDL'nin apoptotik etkisi oksisteroller veya fosfotidilkolinin oksidasyon ürünlerine bağlıdır. Endotel disfonksiyonu bozuk fibrinolizis, artmış prokoagülan ak-

tivite ve artmış trombosit adezyonu ile ilgilidir. ox-LDL endotel ve SMC'de doku faktör (TF) salınımına yol açarak endotel prokoagülan aktivitesini artırır. TF faktör VII a'nın kofaktörüdür. Faktör VII a faktör IX ve X'u aktive ederek trombin yapımına yol açar. ox-LDL trombomodülün transkripsiyon azalması ve protein C aktivasyonunun baskılanması ile koagülasyonu stimüle eder. Normal HDL ve onun majör proteini apolipoprotein A 1 ox-LDL yapımını önler. Paraoksanaz, HDL ile ilgili bir enzim olup lipid peroksidler, kolesterol linoleat hidroksiperoksidler ve hidrojen peroksidin hidrolizi ile LDL oksidasyonunu engeller (9). KC sinüzoidal endotel hücreleri SR-A, SR-B ve CD36 reseptörlerini eksprese eder. Sinüzoidal endotel hücreleri LDL'nin minimal okside formunu dolaşımdan temizleyen başlıca hücredir (14). LDL'nin ağır okside formu KC kupfer hücreleri ve sinüzoidal endotel hücreler tarafından alınarak kandan temizlenir (4). KC'e ox-LDL'in SR'ler ile alımı KC yağlanmasını başlatır. ox-LDL'in KC'de başlattığı inflamasyon hepatosit, sinüzoidal endotel hücreler ve hepatik stallet hücreleri kapsar. KC hücrelerinin aktivasyonu inflamatuvar mediatörler ve sinyal moleküllerinin büyük miktarda salınımına yol açar. KC'de IL'ler ve TNF- $\alpha$  artışı, kemokin sekresyonu, nötrofil ve makrofaj akımına ve nötrofil ile ilgili hasar başlamasına neden olur (13). ox-LDL'nin adipositlere LOX-1 ile alımı antioksidan ve antiinflamatuvar olan adiponektin sekresyonunu bozar ve resistin gibi proinflamatuvar sitokin sekresyonunu artırır. İnsülin rezistansı ve adipoz doku inflamasyonuna neden olur. ox-LDL pankreatik  $\beta$  hücre apoptozisi ve insülin sekresyon bozukluğuna neden olur (15). Kronik renal yetmezlik oksidatif stres, inflamasyon, okside lipid ve lipoproteinler ile ilgilidir. ox-LDL SR artışı ile makrofaj ve mezenkimal hücrelere girerek intertisyel hasar ve glomeruloskleroza neden olur (2). ox-LDL insan mezenkimal hücrelerinde kollajen gen ekspresyonunu stimüle eder (16).

### **Okside-LDL ve Reseptörü Lektin Benzeri Okside-LDL Reseptör-1'in Hastalıklar ile İlişkisi**

Çeşitli çalışmalarda ox-LDL ve LOX-1 yüksekliği ve hastalıklar ile ilişkisi incelenmiştir. Hemodializ tedavisi yapılan hastalarda LDL oksidasyonu normal bireylerden 8 kat yüksek bulunmuştur (17). Ehara ve ark.'nın (18) yaptıkları çalışmada miyokard infarktüs hastalarında ox-LDL'yi kontrollerden dört kat fazla artmış olarak bulundu. Makrofajlarda olduğu kadar insan aterosklerotik lezyon-

ları köpük hücrelerinde ox-LDL'den kaynaklanan oksidized phosphatidylcholine ve apoB kompleksinin biriktiği gösterildi (19). oxLDL'nin AGE ve protein ürünlerinin ileri oksidasyon ürünleri ile kombine olarak kullanımı diabetik hastalarda, diabet ve aterosklerotik bozukluklar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde önemli olduğu gösterildi (20). Metaboliik Sendromlu kadınlarda ox-LDL konsantrasyonu kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekliği tesbit edildi (21). Dolaşan ox-LDL yalnızca ateroskleroz gelişimi ile ilgili değil aynı zamanda Romatoid Arthritis, Mültipl Sklerozis, Osteoporozis, Makular degenerasyon, Alzheimer ve Parkinson gibi dejeneratif ve yaşla ilgili hastalıklar ile de ilgilidir. (22-27). Hayashida ve ark.'nın (28) yaptıkları çalışmada solubl LOX-1 akut koroner sendromlu grupta kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu. Yapılan diğer bir çalışmada LOX-1 seviyesi plak rüptürü oluşmuş akut koroner sendromlu hastalarda stabil anjina pektorisi olan ve plak rüptürü olmayan akut koroner sendromlu hastalardan yüksek bulundu (29). LOX-1 diabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi proaterojenik durumlarda artmıştır (30-35). Hono ve ark.'nın yaptığı çalışmada LOX-1 invivo endotoksin aracılı inflamasyon ve lökosit akışına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (36). Önceki çalışmalarda serebral iskemide ox-LDL permeabilite artışı ve miyojenik tonus azalışı ile anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Yüksek miktarda ox-LDL kan-beyin bariyer geçirgenliğini artırır. Beyinde NADPH oksidazın aktivasyonu ile süperoksid yapımına yol açar. Süperoksid ve peroksinitrit vasküler tonusu azaltır ve vazojenik ödem oluşumuna yol açar (3).

Sonuç olarak ox-LDL dokularda skavenger reseptörlerine bağlanarak doku hasarlarına yol açar ve birçok hastalığın patogeneğinde aktif rol alır.

## Kaynaklar

1. Itabe H, Ueda M. Measurement of plasma oxidized low-density lipoprotein and its clinical implications. *J Atheroscler Thromb* 2007;14:1-11.
2. Kim HJ, Yuan J, Norris K, Vaziri ND. High-calorie diet partially ameliorates dysregulation of intrarenal lipid metabolism in remnant kidney. *J Nutr Biochem* 2010; 21:999-1007.
3. Schreurs MP, Cipolla MJ. Cerebrovascular dysfunction and blood-brain barrier permeability induced by oxidized LDL are prevented by apocynin and magnesium sulfate in female rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014; 63:33-9.
4. Oteiza A, Li R, McCuskey RS, Smedsrød B, Sørensen KK. Effects of oxidized low-density lipoproteins on the hepatic microvasculature. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;301:G684-93.
5. Maiolino G, Rossitto G, Caielli P et al. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *Mediators Inflamm* 2013;2013:714653.
6. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. *Mediators Inflamm* 2013;2013:152786.
7. Homma Y. Predictors of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:265-70.
8. Sakurai K, Sawamura T. Stress and vascular responses: endothelial dysfunction via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: close relationships with oxidative stress. *J Pharmacol Sci* 2003;91:182-6.
9. Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J* 2001;15:2073-84.
10. Yoshimoto R, Fujita Y, Kakino A et al. The discovery of LOX-1, its ligands and clinical significance. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013;25:379-91.
11. Xu S, Ogura S, Chen J et al. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. *Cell Mol Life Sci* 2013;70:2859-72.
12. Navarra T, Del Turco S, Berti S, Basta G. The lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and its soluble form: cardiovascular implications. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:317-31.
13. Walenbergh SM, Koek GH, Bieghs V, Shiri-Sverdlov R. Non-alcoholic steatohepatitis: the role of oxidized low-density lipoproteins. *J Hepatol* 2013;58:801-10.
14. Li R, Oteiza A, Sørensen KK et al. Role of liver sinusoidal endothelial cells and stabilins in elimination of oxidized low-density lipoproteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;300:G71-81.
15. Musso G, Cassader M, De Michieli F et al. Effect of lectin-like oxidized LDL receptor-1 polymorphism on liver disease, glucose homeostasis, and postprandial lipoprotein metabolism in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1033-42.
16. Lee HS, Kim YS. Identification of oxidized low density lipoprotein in human renal biopsies. *Kidney Int* 1998;54:848-56.
17. Itabe H, Yamamoto H, Imanaka T et al. Sensitive detection of oxidatively modified low density lipoprotein using a monoclonal antibody. *J Lipid Res* 1996; 37:45-53.
18. Ehara S, Ueda M, Naruko T et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955-60.
19. Itabe H, Suzuki K, Tsukamoto Y et al. Lysosomal accumulation of oxidized phosphatidylcholine-apolipoprotein B complex in macrophages: intracellular fate of oxidized low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 2000;1487:233-45.

20. Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Margina D. Advanced oxidative and glycoxidative protein damage markers in the elderly with type 2 diabetes. *J. Proteomics* 2013;92:313-22.
21. Lapointe A, Couillard C, Piche ME et al. Circulating oxidized LDL is associated with parameters of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2007;191:362-8.
22. Profumo E, Di Franco M, Buttari B et al. Biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Mediators Inflamm* 2012;2012:503942.
23. Besler HT, Comoglu S. Lipoprotein oxidation, plasma total antioxidant capacity and homocysteine level in patients with multiple sclerosis. *Nutr Neurosci* 2003;6:189-96.
24. Dildar K, Sinem F, Gökhan E, Orhan Y, Filiz M. Serum nitrosative stress levels are increased in Alzheimer disease but not in vascular dementia. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord* 2010;24:194-7.
25. Robman L, McNeil J, Dimitrov P et al. Methodology of the cardiovascular health and age-related maculopathy (CHARM) study. *Ophthalmic Epidemiol* 2004;11:161-79.
26. Mazière C, Savitsky V, Galmiche A et al. Oxidized low density lipoprotein inhibits phosphate signaling and phosphate-induced mineralization in osteoblasts. Involvement of oxidative stress. *Biochim Biophys Acta* 2010;1802:1013-19.
27. Kankaanpää J, Turunen SP, Moilanen V, Hörkkö S, Remes AM. Cerebrospinal fluid antibodies to oxidized LDL are increased in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2009;33:467-72.
28. Hayashida K, Kume N, Murase T et al. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome a novel marker for early diagnosis. *Circulation* 2005;112:812-8.
29. Kobayashi N, Takano M, Hata N et al. Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) as a valuable diagnostic marker for rupture of thin-cap fibroatheroma: verification by optical coherence tomography. *Int J Cardiol* 2013;168:3217-23.
30. Chen M, Kakutani M, Minami M. Increased expression of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in initial atherosclerotic lesions of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1107-15.
31. Nagase M, Hirose S, Sawamura T, Masaki T, Fujita T. Enhanced expression of endothelial oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) in hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;237:496-8.
32. Kume N, Sawamura T, Moriwaki H et al. Inducible expression of LOX-1, a novel lectin-like receptor for oxidized low density lipoprotein, in vascular endothelial cells. *Circ Res* 1998;83:322-7.
33. Murase T, Kume N, Korenaga R et al. Fluid shear stress transcriptionally induces lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular endothelial cells. *Circ Res* 1998;83:328-33.
34. Kataoka H, Miyamoto S. Expression of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation* 1999;99:3110-7.
35. Chen M, Nagase M, Fujita T et al. Diabetes enhances lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in the vascular endothelium: possible role of LOX-1 ligand and age. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;87:962-8.
36. Honjo M, Nakamura K, Yamashiro K et al. Lectin-like oxidized LDL receptor-1 is a cell-adhesion molecule involved in endotoxin-induced inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:1274-9.