

Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein Otoantikorları ve Klinik Önemi

ANTIBODIES AGAINST OXIDIZED LOW DENSITY LIPOPROTEIN AND THEIR CLINICAL IMPORTANCE: REVIEW

Dr. Sevil KURBAN,^a Dr. İdris MEHMETOĞLU^a

^aBiyokimya AD, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, KONYA

Özet

Ateroskleroz multifaktöryel bir hastalıktır. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'nin serbest radikal etkisi sonucunda modifiye olduğu ve bu şekilde makrofajlar tarafından daha hızlı içeri alındığı gösterilmiştir. LDL'de meydana gelen bu modifikasyonun aterosklerozun başlamasında ve gelişiminde en önemli faktör olduğu kabul edilmektedir. Okside-LDL (Ox-LDL) partikülleri kemotaktik, sitotoksik ve immünojenik özellik gösterirler. Ox-LDL sayısız epitopa sahiptir ve bunlara karşı poliklonal antikor üretimine neden olur. Özellikle malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal ile modifiye olmuş apolipoprotein B100 (apoB100)'e karşı antikorlar oluşur. Ig-OxLDL ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunuyor olabilir.

Ox-LDL'ye karşı antikorlar ateroskleroz dışında koroner arter hastalığı (KAH), diabetes mellitus (DM), renovasküler sendrom, üremi, akut enfeksiyon, preeklampsi, antifosfolipid sendromu (APS), metabolik sendrom (MS), miyokard infarktüsü (MI) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi pek çok hastalıkta da bulunmuştur.

Bu otoantikorlar başta ateroskleroz ve KAH olmak üzere birçok hastalığın patogeneğinde ve tanısında önemli olabilirler. Fakat, bu antikorlar oldukça heterojen bir grup olup hakkındaki bilgilerimiz çok az ve yetersizdir. Bu derlemedeki amacımız, Ox-LDL hakkındaki bilgilerimizi irdelemektir.

Anahtar Kelimeler: Okside düşük dansiteli lipoprotein antikorları, ateroskleroz, koroner arter hastalığı

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:73-84

Abstract

Atherosclerosis is a multi-factorial disease. It has been demonstrated that low-density lipoproteins (LDL) are modified by free radicals and that this form of LDL is taken up by macrophages more easily. This modification of LDL has been assumed to be the most significant factor in the initiation and progression of atherogenesis. Oxidized low density lipoprotein (Ox-LDL) particles show chemotactic, cytotoxic and immunogenic properties. Ox-LDL expresses a large number of epitopes and cause production of polyclonal autoantibodies against these products. Especially, autoantibodies against apolipoprotein B100 (apoB100) modified by malondialdehyde (MDA) and 4-hydroxynonenal are produced. Ig-OxLDL may thus contribute to the formation of atherosclerosis.

Antibodies against Ox-LDL have also been found in many diseases other than atherosclerosis, such as coronary artery disease (CAD), diabetes mellitus (DM), renovascular syndrome, uremia, acute infections, preeclampsia, antiphospholipid syndrome (APS), metabolic syndrome (MS), myocardial infarction (MI) and systemic lupus erythematosus (SLE).

These antibodies might play an important role in the pathogenesis and diagnosis of a number of these diseases. However, these antibodies are highly heterogeneous and present information concerning them is quite limited. In this review, we have aimed to evaluate current research regarding Ox-LDL and its antibodies.

Key Words: Oxidized low density lipoprotein, arteriosclerosis, coronary arteriosclerosis

Gelişmiş ülkelerde ateroskleroz ölümlerin en başta gelen sebebidir. Bu nedenle, aterosklerozun sebebi, epidemiyolojisi, patogenezi ve mümkün olduğunca erken teşhis ve tedavisi üzerinde yıllardır yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Günümüzde artık ateroskleroz gelişiminden

tek başına kolesterolün sorumlu olduğu fikri yetersiz kalmış bunun yerine kolesterolün dağılımı ve taşınmasının daha önemli olduğu düşüncesi önem kazanmıştır. Özellikle, lipoprotein metabolizması bu konuda büyük önem taşımaktadır. Bunlardan, bilhassa düşük dansiteli lipoprotein (LDL) modifiye olursa organizma için zararlı hale gelir ve LDL, okside-LDL (Ox-LDL)'ye dönüştüğü zaman aterojenik özellik kazanır.^{1,2}

LDL, oksidasyon, glikozilasyon, asetilasyon veya malondialdehit (MDA)'in bağlanması ile modifiye olur. LDL oksidasyonu, LDL yapısındaki doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu ile

Geliş Tarihi/Received: 15.06.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 30.11.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Sevil KURBAN
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Biyokimya AD, KONYA
kurbansevil@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

yıkılarak, birçok aldehitin ve diğer peroksidasyon ürünlerinin oluştuğu bir serbest radikal reaksiyonudur.³ LDL'nin özel reseptörleri aracılığı ile tanınarak hücre içine alındığı, Ox-LDL'nin ise bu reseptörlerden farklı olan ve makrofajlarda bulunan "scavenger reseptörleri" olarak adlandırılan reseptörler aracılığı ile kontrolsüz bir şekilde hızla içeri alındığı gösterilmiştir.⁴⁻⁶ LDL'nin kontrolsüz içeri alınımı makrofajları köpük hücrelerine (foam cells) dönüştürür.⁷ Vasküler endotel altında köpük hücrelerinin birikmesi aterosklerozun birinci basamağıdır.

Öte yandan, LDL'nin oksidatif modifikasyonu ona immünojenik özellik de kazandırır.⁸ Ig-OxLDL, Ox-LDL ile immünize edilmiş pek çok hayvandan ve sağlıklı veya farklı hastalıklara sahip insanlardan izole edilmiştir.⁹ Ig-OxLDL, Ox-LDL partikülüne karşı oluşmuş otoantikörlerin heterojen bir grubudur. Klinik olarak belirlenmeleri ateroskleroz gelişimindeki immünolojik mekanizmaların anlaşılmasını sağlayabilir.¹⁰ Bu otoantikörler yalnızca ateroskleroz için spesifik değildirler, fakat artmaları Ox-LDL partiküllerinin artışı ile paraleldir.

LDL'nin Fizyolojisi ve Biyokimyası

LDL, plazma kolesterolünün yaklaşık %70'ini taşıyan kolesterolce zengin lipoproteindir ve periferik dokulara endojen kolesterol sağlar. LDL, 1.019-1.063 g/mL yoğunluğunda ve küreye benzer yapıda %5.9 trigliserid (TG), %42.2 kolesterol esteri, %22.3 fosfolipid (fosfatidilkolin ve sfingomyelin), %9.6 serbest kolesterol ve %22 protein içerir. Başlıca proteini apolipoprotein B100 (apoB100)'dür. Bir LDL partikülündeki farklı lipidlere bağlı bulunan yağ asitlerinin sayısı 2600 kadardır. Bunların yaklaşık yarısı poliansatüre yağ asididir ve özellikle linolenik, araşidonik ve dokosaheksaenoik asitlerdir.

LDL partikülünün büyüklüğü oldukça değişkendir ve büyüklüğü genetik, hormonal ve eksojen faktörler tarafından belirlenir.¹¹ LDL'nin büyüklüğüne göre insanlar iki fenotipe ayrılabilirler:

Fenotip A kişiler (%75): Düşük dansiteli, 26-27 nm çapında LDL'ye sahiptirler.

Fenotip B kişiler (%25): 19-22 nm çapında daha küçük ve daha yoğun LDL'ye sahiptirler. Bu

partiküller daha fazla apoB içerirler ve oksidanlara karşı daha hassastırlar. Ayrıca LDL reseptörlerine daha az affinite gösterdikleri için daha uzun yarılanma süresine sahiptirler ve koroner arter hastalığı (KAH) için daha fazla risk taşırlar.^{11,12}

LDL'nin Oksidasyonu

LDL'nin oksidasyonu hücre içinde ve dışında yer alan kompleks bir süreçtir. Kolesterol ve poliansatüre yağ asitlerinin her ikisi de serbest radikallerle peroksidasyona karşı oldukça hassastırlar. LDL oksidasyonu, LDL fosfolipidindeki çoklu doymamış yağ asit (PUFA)'lerinin peroksidasyonu ile başlar. Oksidasyon, PUFA'ların konjuge dien, hidroperoksit ve diğer ara ürünlerin oluştuğu bir peroksidasyon dizisi sonucu alkan ve reaktif aldehitlere dönüşmesi olayıdır.¹⁰

LDL, oksidasyona karşı çeşitli antioksidanlarla korunur. En önemli antioksidanlardan birisi yağda çözünen α -tokoferol (E vitamini)'dür. Her bir LDL partikülü yaklaşık 6 molekül α -tokoferol içerir. Bir molekül \bullet -tokoferol 100 molekül PUFA'nın peroksidasyonunu engelleyebilir.³ Diğer yağda çözünen antioksidanlardan birkaçı karotenoidler, koenzim Q, lycopen ve retinoidlerdir. Fakat, \bullet -tokoferolle karşılaştırıldığında bu antioksidanlar LDL partikülünde oldukça düşük miktarda bulunurlar. Plazmanın yüksek antioksidan içeriğinden dolayı, LDL oksidasyonu esas olarak endotelial hücreler ve aktif lökositler tarafından fazla miktarda reaktif oksijen ürünlerinin üretildiği arter duvarı subendotelial alanında meydana gelir.¹³ Doku makrofajları, endotel ve düz kas hücreleri ise, lipid peroksidasyonunun özellikle gözleendiği hücre tipleridir.^{14,15}

Aterosklerotik plaklardan izole edilen LDL'nin yapı ve biyolojik özellikleri açısından doğal LDL'den farklı olduğu, fakat modifiye olmuş Ox-LDL'ye benzediği ve aterosklerotik plaklarda Ox-LDL'nin biriktiği gösterilmiştir.^{3,16-18}

Lipid peroksidasyonu, LDL'nin kimyasal ajan olmaksızın hücre kültürü ile veya Cu^{+2} iyonlarıyla belli bir süre okside olması sonucu in vitro olarak gözlemlenir.^{7,19} İn vitro olarak oluşturulan bu oksidasyon LDL'nin oksidatif strese yatkınlığını

indirekt yansıtır. LDL'nin oksidasyonu üç safhada gerçekleşir.²⁰

- 1) Antioksidanların miktarının azaldığı lag fazı,
- 2) Hızlı lipid peroksidasyonunun olduğu progresyon (ilerleme) fazı ve
- 3) Hexanal, 4-hidroksinonenal ve MDA gibi aldehitik ürünlerin olduğu dekompozisyon fazı. PUFA'ların %70-80'i okside olduğunda dekompozisyon baskın olur ve son yıkım ürünleri olarak %25 hexanal, %12.5 4-hidroksinonenal ve %42 MDA meydana gelir.

Oksidatif olaylar sonunda, modifiye LDL partikülleri kemotaktik, sitotoksik ve immünojenik özellik gösterirler.^{8,21,22} Pek çok araştırmacıya göre lipid peroksidasyonunun son ürünü olarak oluşan MDA veya 4-hidroksinonenal bağlanmış LDL partikülleri antijenik özelliğe sahiptir. Bu bileşikler LDL'ye bağlanır ve spesifik antikor oluşumuna sebep olan epitoplara oluştururlar.²³ Ayrıca okside fosfolipidler de otoantikorlar için epitopturlar.^{24,25} MDA, apoB100'ün lizin rezidülerine kovalanarak ona immünojenik özellik kazandırır.¹⁰

Ox-LDL, Aterojenik Olaya Altı Mekanizma ile Katılır³

- 1) Ox-LDL'nin kontrolsüz içeri alınması makrofajları köpük hücrelerine dönüştürür.⁷ Onların vasküler endotel altında birikimi aterosklerozun birinci basamağıdır.
- 2) Ox-LDL, monositler için düz kas hücreleri ve endotelden salınan faktörler gibi kimyasal çekiçi bir maddedir.²¹ Makrofajların damar intimasına göç etmelerini hızlandırır. Ayrıca Ox-LDL, makrofajların intimadan plazmaya kaçışını engelleyerek, arter intimasındaki kalış süresini uzatır.
- 3) Ox-LDL, arter duvarındaki hücreler için sitotoksiktir.²² Hüresel hasar, endotel hasarı oluşturabilir.
- 4) Ox-LDL, nitrik oksit (NO) aracılığıyla olan düz kas gevşemesini NO aktivitesi ve salınımı üzerine inhibitör etki göstererek azaltır.²⁶
- 5) Ox-LDL, prostoglandin I₂ sentezini inhibe eder. Ayrıca aterosklerotik plaktaki lipid

peroksidasyon ürünlerinin kan monositleri üzerine kimyasal olarak etki ettiği ve siklooksijenaz aktivasyonuna sebep olduğu görülmüştür.¹⁰

6) Minimal modifiye LDL, endotel hücre kültürü ile inkübe edildiği zaman, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), doku faktörü ve P-selektin aracılığıyla olan monosit-endotel hücre etkileşiminde artışı da kapsayan değişiklikler oluşturur.²⁷⁻³⁰

Ox-LDL Antikorları

Ig-OxLDL Beaumont tarafından 1965'te multiple miyelomlu ve hiperlipidemili bir hastada tesadüfen keşfedilmiştir.^{10,31} Riesen ve Nosedo ise 1975'te primer kronik poliartritli ve meme kanserli hastalarda Ig-OxLDL'nin varlığını göstermişlerdir.^{10,32} Salonen'e göre Ig-OxLDL titresi ve ateroskleroz gelişimi arasında pozitif bir korelasyon vardır.³³ Daha sonraki çalışmalarda Ig-OxLDL, ateroskleroz ve immünolojik olaylar arasında bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir.³⁴

Ig-OxLDL'nin önemi ve özellikleri daha tam olarak anlaşılmamış olmakla beraber lipoprotein yapısının değişmesi sonucu olduğu bilinmektedir. Fakat, sağlıklı bireylerde de tespit edilmesi olayı kompleks hale getirmektedir. Aşağıda anlatılan üç değişiklik Ig-OxLDL'nin modifiye LDL'ye bağlanması sonucu oluşur.¹⁰

1) Ig-OxLDL'nin LDL'ye bağlanmasından sonra, LDL metabolizmasında gecikme ve hiperlipidemide artma görülür. Bu durum LDL'nin hücreler tarafından alınmasının engellenmesi ile açıklanabilir.³⁵ Bu olay muhtemelen makrofaj düzeyinde görülmektedir. Nitekim, Shaw ve ark. Ox-LDL'nin makrofajlar ve diğer apoptotik hücreler tarafından alınması ve fagositozunun bu antikorlar tarafından inhibe edildiğini göstermişlerdir.³⁶

2) Antikorlar, LDL'nin lipaz reseptörlerine bağlanabilirler. Bu yüzden lipaz bu partikülleri parçalayamaz.

3) Ig-OxLDL direkt lipaza bağlanır ve lipolizi engeller. Bu mekanizma, eklampsi veya KAH gibi hiperlipidemiden etkilenmiş bazı olguları açıklayabilir.³⁵

Ig-OxLDL Oluşumunun İmmünojenik Etkileri¹⁰

- 1) Platelet agregasyonunun artması,
- 2) Vazokonstriksiyon ile sonuçlanan NO sentazın inhibisyonu,
- 3) Farklı adezyon moleküllerinin sentezlerinin indüksiyonu,
- 4) Monositte, interlökin-1 (IL-1), MCP-1, monosit koloni stimule eden faktör (M-CSF), 15-Lipooksijenaz, lipoprotein lipaz, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), scavenger reseptörleri ve metalloproteinazların sentezinin artması,
- 5) Makrofajda, Apolipoprotein E (Apo-E), lizofosfatidilkolin ve sitokin sentezinin artması,
- 6) Ig-OxLDL ve Ox-LDL ile meydana gelmiş immün kompleksler, makrofajların köpük hücreye dönüşümünü indükler ve yardımcı T lenfositleri (THP-1 hücreleri) ve makrofajlardan proinflamatuvar mediatörlerin salınımına sebep olurlar. THP-1 hücrelerinden tümör nekrotizan faktör (TNF) salınımı artar. Bu immün kompleksler aterojenik ve proinflamatuvar özelliklere sahiptirler. Dolaşımdaki ve dokudaki bu immün kompleksler aterosklerozda önemli rol oynayabilirler.³⁷

Ig-OxLDL'nin Sınıflandırılması¹⁰

Ig-OxLDL homojen bir grup olmayıp immünglobulin temellerine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilirler:³²

1) Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve LDL polimorfizmi ile oluşmuş izoantikorlar

İlk kez tekrarlanan kan transfüzyonları sonrasında talasemili hastalarda gözlenmişlerdir.

2) LDL'nin lipid fazına karşı antikorlar: Bu antikorlar hem multiple miyelomlu hem de poliklonal antikorlu esansiyel hiperlipidemili hastalardan izole edilmişlerdir. Miyeloma olgularında antikor yüksekliğine bağlı olarak lipoliz azalır. Bunun sonucunda oluşan hiperlipidemi ile yüksek antikor titresi koreledir. Fosfolipidlerden çok oksidasyonla modifiye olmuş fosfolipidler antijeniteye sebep olabilirler.³⁸

3) Modifiye apoB100'e karşı antikorlar: Ig-OxLDL'nin bu grubu, apoB100'de olduğu gibi artmış ateroskleroz riski ile korelasyon gösterir.³⁹ Genellikle prematür ateroskleroz ve diğer dejeneratif vasküler değişikliklere sebep olan hiperkolesterolemi olgularında bulunur. Poliklonal veya monoklonal tabiatındaki bu antikorlar, aynı zamanda M-proteinemia, sistemik ve romatizmal hastalıklar ve meme kanserli bazı olgularda da bulunmuşlardır. Ig-OxLDL'nin bu sınıfına hiperlipidemi eşlik eder.

Ig-OxLDL'nin diğer bir sınıflanma şekli onun immünglobulin yapısına göredir. Bu antikorlar, IgG ve IgA otoantikorlarından oluşmuş olabilirler.^{31,40} IgG-oxLDL tamamıyla insan lipoproteinleri ile reaksiyona girerken, IgA-oxLDL, değişik hayvan türlerinin HDL ve LDL'si ile nispeten nonspesifik reaksiyona girer.

Ig-OxLDL, KAH, Ateroskleroz ve Diğer Hastalıklar

Ig-OxLDL'nin oluşum mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Fakat LDL'deki oksidatif hasar bu antikorların üretimine sebep olmaktadır. Ox-LDL sayısız epitopa sahiptir ve bu ürünlere karşı antikor üretimine sebep olur. Özellikle MDA ve 4-hidroksinonenal gibi ürünlerle modifiye olmuş apoB100'e karşı çok sayıda poliklonal antikor oluşur. Ig-OxLDL, aterosklerotik lezyonda veya dolaşımdaki immün komplekslerin bir bileşeni olarak görülebilir.^{8,33,41}

Günümüzde aterosklerozun kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir. Ancak, aterosklerozun gelişiminde Ig-OxLDL'nin rolü hala çok açık değildir.⁴² Salonen ve ark. 1992'de ateroskleroz ve immün reaksiyonlar arasındaki muhtemel ilişkiye değinen ilk kişilerdir.³³ Onlar, sağlıklı bireyler ve aterosklerozlu hastalarda, karotid arter çapı, lipid seviyeleri, sigara içimi ve Ig-OxLDL titresini retrospektif olarak değerlendirdiklerinde, karotid intima kalınlığında artma ile LDL konsantrasyonu ve Ig-OxLDL seviyesi arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Karachava ve ark. ise 1993'te, yüksek Ig-OxLDL titresinin aterosklerotik potansiyelinden ilk kez söz etmişlerdir.⁴³ Deneysel olarak oluşturulan aterosklerozda,

LDL seviyesinden bağımsız olarak Ig-OxLDL seviyesindeki artmaya paralel olarak vasküler hastalıkların insidansında artma gözlenmiştir.¹⁰ Ateroskleroz dışında miyokard infarktüsü (MI)'nde, KAH'da periferik aterosklerozda, karotid aterosklerozunda, metabolik sendrom (MS)'da, hipertansiyon (HT)'da, diabetes mellitus (DM)'da ve sistemik lupus eritematozus (SLE)'da Ig-OxLDL düzeyi yüksektir.^{33,44-53} Fokal glomeruloskleroz, membranöz glomerulonefrit (GN) ve özellikle IgA nefropatisinde de kontrollere göre Ig-OxLDL seviyeleri daha yüksektir.⁵⁴ Hiperlipidemi ve apoB100'e karşı oluşmuş Ig-OxLDL diğer ilginç bir bulgudur.^{55,56}

Inoue ve ark. akut miyokard infarktüsü (AMI)'nde başlangıçta yüksek olan Ig-OxLDL seviyelerinin 1 ay sonra düştüğünü ve kontrol seviyelerine indiğini saptamışlardır.⁵⁷ Yüksek Ig-OxLDL seviyelerinin AMI başlangıcı için risk olabileceği ve infarkta sebep olan arterin spontan rekanalizasyonun Ig-OxLDL'nin artışı ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır. Diğer bir çalışmada, Ig-OxLDL'nin AMI'nin patojenezinde prostasiklin ve tromboksan A₂ seviyesinden bağımsız olarak rol oynayabileceği gösterilmiştir.⁵⁸ Ig-OxLDL MI'da kronik KAH'dan daha yüksek bulunmuş ve miyokardiyal hasar ile lipid profili ve koroner aterosklerozun şiddetinden daha çok korelasyon göstermiştir.⁵⁹ Tsimikas ve ark. da Ox-LDL antikorlarının akut koroner sendromun güçlü belirteçleri olduğunu ve MI'lı kişilerde kontrollerden çok fazla arttığını belirtmişlerdir.⁶⁰

Vrkic ve ark. MI sonrasında Ig-OxLDL'de geçici bir azalma gözlemişlerdir.⁶¹ Antikorlar iyileşme döneminde tekrar yükselmiştir. Schumacher ve ark. da benzer şekilde MI'dan sonra akut fazda Ig-OxLDL'de azalma görmüşlerdir.⁶² Bu durumun, AMI süresince uzamış iskemiye bağlı olarak serbest radikallerin bol salınması ve bunu izleyen lipid peroksidasyonundaki artma sonucunda oluştuğunu düşünmüşlerdir. Böylece, Ig-OxLDL seviyesindeki azalmanın MI'nın şiddeti için bir belirteç olabileceği sonucuna varmışlardır. Travma ve serebrovasküler hasar sonrası da benzer sonuçlar bulunmuştur.^{63,64}

Kwon ve ark. MDA-LDL'ye ve Yasunobu ve ark. Ig-OxLDL'ye karşı Ab titresini KAH'da kont-

rolde ve stabil olmayan anjinalı grupta stabil anjinalı gruptan daha yüksek bulmuşlardır.^{65,66} Kwon ve ark., yüksek otoantikör titresinin yaş, cinsiyet, vücut-kitle indeksi (VKİ), TG konsantrasyonu ve total/HDL kolesterol oranından bağımsız olarak KAH ile korele olduğunu ve Ox-LDL'ye immün cevabın plak instabilitesi ve ateroskleroz patogenezinde rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır.⁶⁵ Yasunobu ve ark. ise Ig-OxLDL ve oxysterol düzeylerinin koroner arter stenozu ile korele olduğunu belirtmişlerdir.⁶⁶

Weinbrenner ve ark. ise stabil KAH'da serum Ox-LDL seviyesini ve antioksidan enzim aktivitelerini sağlıklı kontrollerden yüksek bulmalarına rağmen, yukarıdaki bulgulara ters olarak Ig-OxLDL seviyesini düşük bulmuşlardır.⁶⁷

Monaco ve ark. CuSO₄ (Cu-oxLDL) ve peroksidaz (HRP-oxLDL) ile okside olmuş LDL'ye karşı antikör titresini periferik arter hastalığında stabil ve stabil olmayan anjinadan yüksek bulmuşlardır.⁶⁸ Cu-oxLDL ve HRP-oxLDL antikorunun aterosklerozun şiddeti ile korele olduğu ve Ox-LDL'ye immün cevabın aterosklerozda önemli rol oynuyor olmasına rağmen akut koroner sendroma sebep olmadığı sonucuna varmışlardır.

Otoantikör titresini sigara içmeyenlerde içenlere göre daha düşük bulunmuştur ve sigara içiminin hiperkolesterolemi ile birlikte Ig-OxLDL titresini arttırdığı görülmüştür.^{69,70} Benzer şekilde MDA-LDL ve IgG-oxLDL antikorunun yüksek titreleri MS ve sigara kullanımı ile ilişkili bulunmuştur.⁷¹

Aterosklerotik plaktaki makrofajlar plak rüptürüne katkıda bulunabilen matrix metalloproteinaz (MMPs) salgırlarlar. Ox-LDL proinflatuardır ve makrofajın matrix metalloproteinaz-9 (MMPs-9) salgılamasını in vitro arttırır.

Anjina pektoriste Ig-OxLDL titresini kontrollerle kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur. Ig-OxLDL'nin anjina pektoris ve serum MMPs-9 ile korele olduğu görülmüş ve damar duvarındaki Ox-LDL'nin derecesini yansıtabileceği sonucuna varılmıştır.⁷²

Ig-OxLDL, in vivo LDL oksidasyonunu gösterir. Pek çok çalışmada aterosklerotik plak gelişim oranı ve serum antikörlerinin miktarı arasında po-

zitif korelasyon gösterilmiştir.¹³ Hiperhomosisteinemi hastalardaki homosistein seviyesi gibi, Ig-OxLDL'nin de aterosklerotik prosesle ilişkili diğer parametrelerle korele olduğu belirtilmiştir.¹⁰ Fakat, Ig-OxLDL ile karotid ateroskleroza KAH ve restenoz arasında ilişki bulunamamıştır.⁷³⁻⁷⁶ Paiker ve ark. da aterosklerozun şiddet ve varlığını belirlemek için Ig-OxLDL titrelerinin hiperkolesterolemi hastalarında bir belirteç olarak kullanılamayacağını belirtmişlerdir.⁷⁷ Homozigot ve heterozigot hiperkolesterolemisi olan hastalarda da Ig-OxLDL titreleri arasında fark bulunamamıştır. Bu gözlem benzer şekilde, Malickova ve ark. tarafından yapılan çalışmada ateroskleroza bir model olan endojen hiperkortisizmde de doğrulanmıştır.⁷⁸ Onlar ateroskleroz gelişmesi ve ilerlemesinde her zaman otoantikörlerin etkili olmayabileceği sonucuna varmışlardır.

Transplant ilişkili aterosklerozun patogenezinde Ig-OxLDL'nin rolü tam olarak anlaşılamamıştır.¹ Fang ve ark. transplantasyondan sonraki ilk yıl içinde koroner endotel disfonksiyonlu hastalarda Ig-OxLDL'nin arttığını ve Ig-OxLDL'nin endotelial disfonksiyon ile LDL ve Ox-LDL'den daha iyi korelasyon gösterdiğini kaydetmişlerdir.⁷⁹ Bu araştırmacılar, Ig-OxLDL'nin transplant aterosklerozunda koroner oksidatif durumunu belirlemede uygun olabileceğini belirtmişlerdir.

Karotid endarterektomi cerrahisi sırasında saptanan Ig-OxLDL'nin varlığı, cerrahiden 6 hafta sonra genellikle erken restenoz olarak düşünülen damar duvarı intima-media hiperplazisinde artma için bir belirteç olarak düşünülmüştür.⁸⁰

Hipertansif hastalardaki bulgular ise ilginçtir. Frostegard ve ark. ateroskleroza bağımlı olarak gelişen hipertansif hastaları normotensiflerle kıyaslandıklarında daha yüksek Ox-LDL'ye sahip olmalarına rağmen, Ig-OxLDL'leri arasında fark olmadığını görmüşlerdir.⁸¹ Ox-LDL ve Ig-OxLDL ile karotid ateroskleroza arasında ilişki bulunamamıştır. Ateroskleroza bağımlı olarak gelişen HT'da Ox-LDL yükseliyor olmasına rağmen Ig-OxLDL titresinin hastalığın stage ve/veya tipi ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır. Sherer ve ark.nın bulguları bunu destekler niteliktedir.⁸² Onlar HT'li ve HT'siz KAH'larda, HT'li ve HT'siz

erkek ve kadında, normal ve anormal kan basıncı ölçümü olan HT hastalarında ve tedavi alan ve almayan HT hastalarında Ig-OxLDL'nin farklı olmadığını görmüşlerdir. Hipertansif ve normotansif hastalarda Ig-OxLDL, DM, hiperkolesterolemi ve sigara kullanımıyla da fark göstermemiştir. HT'nin erken evresinde Ig-OxLDL titresinin değişebilmesine rağmen, HT'e sekonder gelişmiş KAH'nın Ig-OxLDL'den etkilenmeyeceği sonucuna varmışlardır.

Branch ve ark. preeklampside MDA-LDL antikor seviyelerini sağlıklı gebelerden daha yüksek bulmuşlardır.⁸³ Bowen ve ark. ise preeklampside Ig-OxLDL seviyesinde yükselme olmadığı, ayrıca IgG ve IgM antikardiyolipin antikörlerinin da preeklampsi ve eklampside diagnostik bir değeri olmadığı sonucuna varmışlardır.⁸⁴ Benzer şekilde Fialova ve ark. da Ig-OxLDL ile preeklampsi arasında ilişki olmadığını fakat, fetaplesantal antijenler ve Ig-OxLDL arasında ters korelasyon olduğunu ve bunun prenatal taramada önemli olabileceği sonucuna varmışlardır.⁸⁵

Yenidoğanlarda Ox-LDL antikor seviyeleri anneleri ile aynı bulunmuştur.⁸⁶ Bu değerlerin toplumdaki aynı yaşta hamile olmayan kadınların değerlerinden farklı olmadığı görülmüştür. Aynı yenidoğanlarda doğumdan sonraki 3 ay süresinde anlamlı artış, doğum süresinde ve doğumdan sonraki erken periyotta oksidatif stres varlığına ve organizmanın LDL oksidasyonuna cevabına bağlanmıştır.

Yaşlı popülasyonda KAH riski ile Ig-OxLDL arasında ters korelasyon ilginç bir bulgudur ve yaşlılarda oksidatif stres olduğu durumlarda Ig-OxLDL titresinin azalmasının sebebi tam olarak bilinmemekle beraber, oksidatif ürünlerin klirensini kolaylaştıran immün kompleks oluşumu ile açıklanmıştır.⁸⁷ Di Bari ve ark. ise Ig-OxLDL'nin yaşla arttığını ama kan lipitleri, HbA1c ve sigara içimi ile ilişkili olmadığını ve günlük şarap alımı ile Ig-OxLDL arasında ters korelasyon olduğunu göstermişlerdir.⁸⁸ Frostegard ve ark. yaş, Ig-OxLDL ve Ox-LDL arasında ilişki bulunamamışlardır.⁸¹

Talasemi hastaları tekrarlayan kan transfüzyonundan dolayı oksidatif doku hasarına adaydırlar. Beta-talasemi hastalarında Ig-OxLDL/LDL-kol düzeyinin kontrolden yüksek olduğu görülmüştür.⁸⁹

Obezlerde plazma E vitamini konsantrasyonu düşük ve LDL oksidasyonuna yatkınlık daha yüksek bulunmuştur. Fakat modifiye LDL antikor titrelerinde obezler, normal popülasyonla ve değişik derecedeki obezler kendi içinde kıyaslandığında fark bulunamamıştır.⁹⁰

Yüksek kolesterollü diyetle beslenen tavşanlarda plazma Ig-OxLDL seviyesi; diyetinde kazein içeren grupta, diyetinde soya proteini içeren gruptan daha yüksek bulunmuştur. Tersine Ox-LDL seviyesi soya proteini alan grupta kazein alan gruptan daha yüksek bulunmuştur.⁹¹

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda Ig-OxLDL kontrollerden daha yüksek ama vejeteryan grupta diğer gruplardan daha düşük bulunmuştur.⁹²

Yüksek kolesterollü diyetle beslenen hamsterlerin serum kolesterol ve TG düzeyi E vitamini alan grupta değişmemiş fakat, anti-MDA-LDL düzeyinde azalma gözlenmiştir.⁹³ Bu bulgular diyetin Ig-OxLDL seviyesine etkisi olabileceğini düşündürür. Fakat, biz değişik yağlarla beslediğimiz ratların serum Ig-OxLDL seviyeleri arasında istatistiksel açıdan önemli fark bulamadık (yayınlanmamış bulgular).

Lipid düşürücü tedavi ile Ig-OxLDL seviyesinde azalma ve total antioksidan durumda artma görülmüştür. Lipid düşürücü tedavi sırasında Ig-OxLDL ölçümünün, in vivo ateroskleroz oluşumunun ve LDL'nin oksidasyonunun belirlenmesi için önemli bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır.¹³ Ig-OxLDL'nin titresini fenofibrate ve E vitamini uygulanmasından 3 ay sonra azalma göstermiştir.⁹⁴ Bu azalma daha az serbest radikal varlığına bağlanmıştır. Fakat, Ig-OxLDL'nin titresindeki bu azalma çok yavaş ve ancak aylar süresince oluşmuştur. Bu nedenle, organizmanın oksidatif stres durumundaki hızlı değişiklikleri göstermede Ig-OxLDL düzeyi uygun bir parametre olarak düşünülmemiştir.¹⁰

Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre ateroskleroz hayatın 1. yılında başlamaktadır.⁹⁵

Çocukta enfeksiyon ateroskleroza katkıda bulunuyor olabilir. Akut enfeksiyonlu çocuklar, sağlıklı kontroller ve klinik olarak iyileşmeden 3 ay sonraki çocuklarla kıyaslandığında, Ig-OxLDL titresinin yüksek ve HDL-kolesterolün düşük olduğu görülmüştür. Antibiyotik almayan akut enfeksiyonlu çocuklarda karotid intima medianın kalınlığı antibiyotik alan çocuklarınkinden daha fazla bulunmuştur. Böylece, çocukta akut enfeksiyonun artmış ateroskleroz riski ile birlikte olduğu sonucuna varılmıştır.⁹⁶

Tinahones ve ark. Ig-OxLDL titresini ile total ve LDL kolesterol seviyeleri arasında negatif korelasyon bulmuşlardır.⁹⁷ Dolayısı ile, Ig-OxLDL ile lipidler ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin daha kompleks olduğu sonucuna varmışlardır. Aynı şekilde, Hulthe ve ark. da kontrollerle kıyasladıklarında, hiperkolesterolemisi olan erkek hastalarda Ox-LDL'ye karşı oluşan IgG seviyelerini düşük bulmuşlardır.⁹⁸ Kontrol grubunda ise intima-media kalınlığı ile Ox-LDL ve MDA-LDL'ye karşı oluşan IgM antikorları arasında ters korelasyon bulunmasına rağmen hasta grubunda zayıf korelasyon belirlemişlerdir.

Vaskülitli hastalar ateroskleroz gelişmesine eğilimlidir. Anti-nötrofilik-sitoplazmik antikor pozitif olan vaskülitli hastaların Ig-OxLDL seviyesi kontrollerden ve aktif hastalık döneminde Ig-OxLDL seviyesi remisyonadaki aynı hastaların Ig-OxLDL seviyesinden daha yüksek bulunmuştur.⁹⁹ Romatoid artritli hastalarda Ox-LDL ve MDA-LDL ve kardiyolipine karşı otoantikorların artmış seviyeleri, hastalığın şiddeti ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur.¹⁰⁰

Behçet hastalarında, lipid-hidroperoksit, Ox-LDL, Ig-OxLDL, total ve LDL kolesterol, ApoB, akut faz reaktanları, intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'i de içeren endotel kökenli peptidlerde ve onların interaksiyonunda artma ve HDL kolesterol, ApoA-1, total antioksidan durum ve antioksidan enzim aktivitelerinde azalma gözlenmiş ve bu durum Behçet hastalarında aterosklerotik olaylara yatkınlıkla açıklanmıştır.¹⁰¹

Vaarala ve ark. Ig-OxLDL ve antifosfolipid antikorları arasında krosreaksiyon olduğunu ve

bunun trombotik ve aterosklerotik olaylar arasındaki immünolojik ilişkinin işareti olabileceğini belirtmişlerdir.¹⁰² Savolainen ve ark. ise juvenil romatoid artritli hastalarda, Ig-OxLDL ve antifosfolipid antikorları arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.⁴⁵ Nagahama ve ark. antifosfolipid sendrom (APS)'lu hastaların %50'sinde Ig-OxLDL seviyelerinin ve özellikle Ig-OxLDL pozitif APS hastalarında monosit mikropartikülleri seviyelerinin yüksek olduğunu gözlemişlerdir.¹⁰³ Böylece, Ig-OxLDL saptanan APS hastalarında monosit mikropartiküllerinin yüksek seviyelerinin vasküler komplikasyonun işareti olabileceği sonucuna varmışlardır. Zhao ve ark. ise APS'li hastalarda, plazma okside LDL ve antiokside LDL'nin yüksek seviyelerinin tromboz için bir gösterge ve risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir.¹⁰⁴

Hayem ve ark. SLE hastalarında Ig-OxLDL antikorları ile antikardiyolipin ve anti β -2-GPI antikorları arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir.¹⁰⁵ Ig-OxLDL yüksekliği olan SLE hastalarının, sekonder APS ve venöz trombusla, ayrıca Ig-OxLDL'nin ateroskleroz ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Steirenova ve ark., Ig-OxLDL'nin değişik hastalıklarda bir belirteç olarak kullanılabileceğini ve Ig-OxLDL ile anti β -2-glikoprotein-IgG ve antifosfolipid antikorları arasındaki korelasyonun trombotik ve aterosklerotik olaylar arasındaki immünolojik ilişkiyi gösterebileceğini belirtmişlerdir.¹⁰

Shoji ve ark. dolaşımdaki Ig-OxLDL ve Ox-LDL titreleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir.¹⁰⁶ Ayrıca antikorların aterosklerotik plakta koruyucu bir rolü olabileceğini belirtmişlerdir. Çünkü, bu antikorların scavenger reseptörlere bağlanmak sureti ile Ox-LDL'nin makrofajlar tarafından alınmasını engelliyebileceğini kaydetmişlerdir. Fakat, Huthe'ye göre bu yorum doğru olmayabilir de.¹⁰⁷ Çünkü, teorik olarak IgG immün komplekslerin Fc reseptörleri aracılığı ile makrofajlar tarafından alınmasının artması sonucu pro-aterojenik bir rol de oynayabilir. Burada dikkate değer bir nokta da şudur ki; IgM antikorları Fc reseptörleri aracılığı ile uptake (içeri alınmayı)'i

kolaylaştırmazlar. Bu ve benzeri bulgular IgM antikorlarının ateroskleroz gelişmesinde faydalı bir rolü olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak Ox-LDL antikorlarının başta KAH ve ateroskleroz olmak üzere birçok hastalığın patogeneğinde rol aldığı ancak bu rolün ne düzeyde olduğu ve teşhis ve tedavinin takibinde ne gibi faydalar sağladığının tam olarak anlaşılamadığı ve konunun daha fazla araştırılması gerektiği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Witztum JL, Horkko S. The role of oxidized LDL in atherogenesis: Immunological response and anti-phospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 1997;811:88-96.
2. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997; 272:20963-6.
3. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Baskı. Konya: Mimoza Yayıncılık; 1995. p.70,102-4.
4. Yamamoto T, Davis CG, Brown M, et al. The human LDL receptor: A cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. *Cell* 1984;39:27-38.
5. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low-density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:333-7.
6. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: Implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1983;52:223-61.
7. Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:3883-7.
8. Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttua S, et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:1372-6.
9. Princen HM, Van Poppel G, Vogelesang C, Buytenhek R, Kok FJ. Supplementation with vitamin E but not beta-carotene in vivo protects low-density lipoprotein from lipid peroxidation in vitro: Effect of cigarette smoking. *Arterioscler Thromb* 1992;12:554-62.
10. Steinerova A, Racek J, Stozicky F, Zima T, Fialova L. Antibodies against oxidized LDL-theory and clinical use. *Physiol Res* 2001;50:131-41.
11. Roheim PS, Asztalos BF. Clinical significance of lipoprotein size and risk for coronary atherosclerosis. *Clin Chem* 1995;41:147-52.
12. Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. *European Heart J* 1998;19(Suppl A):24-30.

13. Orem C, Orem A, Uydu HA, Celik S, Erdal C, Kural BV. The effects of lipid-lowering therapy on low-density lipoprotein oxidation and plasma total antioxidant status. *Coron Artery Dis* 2002;13:65-71.
14. Lugheed M, Zhang H, Steinbrecher UP. Oxidized low-density lipoprotein is resistant to cathepsins and accumulates within macrophages. *J Biol Chem* 1991;266:14519-25.
15. Yla-Herttuala S. Macrophages and oxidized low-density lipoprotein in the pathogenesis of atherosclerosis. *Ann Med* 1991;23:561-7.
16. 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.
17. Nishi K, Itabe H, Uno M, et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1649-54.
18. 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.
19. Dejager S, Mietus-Snyder M, Pitas R. Oxidized low density lipoproteins bind to the scavenger receptor expressed by rabbit smooth muscle cells and macrophages. *Arterioscler Thromb* 1993;13:371-8.
20. Esterbauer H, Ramos P. Chemistry and pathophysiology of oxidation of LDL. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1996;127:31-64.
21. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: A potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:2995-9.
22. Chisolm GM. Cytotoxicity of oxidized lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1991;2:311-6.
23. Karadi I, Kostner G. The role of apolipoproteins in lipid metabolism. *Thromb Haemostasis* 1990;47:467-74.
24. Palinski W, Horkko S, Miller E, et al. Cloning of monoclonal autoantibodies to epitopes of oxidized lipoproteins from apolipoprotein E-deficient mice. Demonstration of epitopes of oxidized low density lipoprotein in human plasma. *J Clin Invest* 1996;98:800-14.
25. Horkko S, Bird DA, Miller E, et al. Monoclonal autoantibodies specific for oxidized phospholipids or oxidized phospholipid-protein adducts inhibit macrophage uptake of oxidized low density lipoproteins. *J Clin Invest* 1999;103:117-28.
26. Cox DA, Cohen ML. Effects of oxidized low-density lipoprotein on vascular contraction and relaxation: Clinical and pharmacological implications in atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 1996;48:3-19.
27. Berliner JA, Territo MC, Sevanian A, et al. Minimally modified low density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions. *J Clin Invest* 1990;85:1260-6.
28. Lee H, Shi W, Tontonoz P, et al. Role for peroxisome proliferator-activated receptor alpha in oxidized phospholipid-induced synthesis of monocyte chemotactic protein-1 and interleukin-8 by endothelial cells. *Circ Res* 2000;87:516-21.
29. Navab M, Imes SS, Hama SY, et al. Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest* 1991;88:2039-46.
30. Vora DK, Fang ZT, Liva SM, et al. Induction of P-selectin by oxidized lipoproteins. Separate effects on synthesis and surface expression. *Circ Res* 1997;80:810-8.
31. Beaumont JL. Hyperlipidemia caused by anti-beta-lipoprotein autoantibodies. A new pathological entity. *C R Acad Sci* 1965;261:4563-6.
32. Riesen W, Nosedá G. Antibodies against lipoproteins in man. Occurrence and significance. *Klin Wschr* 1975;53:353-61.
33. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992;339:883-7.
34. Virella G, Lopes-Virella MF. Humoral immunity and atherosclerosis. *Nat Med* 2003;9:243-4.
35. Morganelli PM, Rogers RA, Kitzmiller TJ, Bergeron A. Enhanced metabolism of LDL aggregates mediated by specific human monocyte IgH Fc receptors. *J Lipid Res* 1995;36:174-724.
36. Shaw PX, Horkko S, Tsimikas S, et al. Human-derived anti-oxidized LDL autoantibody blocks uptake of oxidized LDL by macrophages and localizes to atherosclerotic lesions in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1333-9.
37. Virella G, Atchley D, Koskinen S, Zheng D, Lopes-Virella MF, DCCT/EDIC Research Group. Proatherogenic and proinflammatory properties of immune complexes prepared with purified human oxLDL antibodies and human oxLDL. *Clin Immunol* 2002;105:81-92.
38. Mizutani H, Kurata Y, Kosugi S, et al. Monoclonal anticardiolipin autoantibodies established from the (New Zealand white x BXSb) F1 mouse model of antiphospholipid syndrome cross-react with oxidized low-density lipoprotein. *Arthritis Rheum* 1995;38:1382-8.
39. Maeba R, Maruyama A, Tarutani O, Ueta A, Shimasaki H. Oxidized low-density lipoprotein induces the production of superoxide by neutrophils. *FEBS Lett* 1995;377:309-12.
40. Beaumont JL, Doucet F, Vivier P, Antonucci M. Immunglobulin-bound lipoproteins (Ig-Lp) as markers of familial hypercholesterolemia, xanthomatosis and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1988;74:191-201.
41. Yla-Herttuala S, Butler S, Picard S, Palinski W, Steinberg D, Witztum JL. Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. *Arterioscler Thromb* 1994;14:32-40.
42. Yla-Herttuala S. Is oxidized low-density lipoprotein present in vivo? *Curr Opin Lipidol* 1998;9:337-44.

43. Karachava AG, Tertov VV, Orekhov AN. Autoantibodies against low-density lipoprotein and atherogenic potential of blood. *Ann Med* 1993;25:555-9.
44. Puurunen M, Manttari M, Manninen V, et al. Antibody against oxidized low-density lipoprotein predicting myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1994;154:2605-9.
45. Erkkila AT, Narvanen O, Lehto S, Uusitupa MIJ, Yla-Herttuala S. Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein and cardiolipin in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:204-9.
46. Lehtimaki T, Lehtinen S, Solakivi T, et al. Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein in patients with angiographically verified coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:23-7.
47. Bui MN, Sack MN, Moutsatsos G, et al. Autoantibody titers to oxidized low-density lipoprotein in patients with coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1996;131:663-7.
48. Bakalova RA, Hadzhimitova V, Ribarov S. Relationships between serum levels of autoantibodies against oxidized low density lipoproteins, lipid-soluble antioxidants and apolipoprotein B in patients with coronary heart disease. *Gen Physiol Biophys* 2000;19:103-13.
49. Bergmark C, Wu R, de Faire U, Lefvert AK, Swedenborg J. Patients with early-onset peripheral vascular disease have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:441-5.
50. Fagerberg B, Bokemark L, Hulthe J. The metabolic syndrome, smoking, and antibodies to oxidized LDL in 58-year-old clinically healthy men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:227-35.
51. Maggi E, Marchesi E, Ravetta V, Martignoni A, Finardi G, Bellomo G. Presence of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein in essential hypertension: A biochemical signature of an enhanced in vivo low-density lipoprotein oxidation. *J Hypertension* 1995;13:129-38.
52. Bellomo G, Maggi E, Poli M, Agosta FG, Bollati P, Finardi G. Autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoproteins in NIDDM. *Diabetes* 1995;44:60-6.
53. Vaarala O, Alftan G, Jauhiainen M, Leirisalo-Repo M, Aho K, Palouso T. Crossreaction between antibodies to oxidized low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993;341:923-5.
54. Fornasieri A, Perugini C, Seccia M, Napodano P, D'Amico G, Bellomo G. Circulating antibodies recognising oxidatively-modified low-density lipoproteins in patients with IgA nephropathy, membranous glomerulonephritis and focal glomerulosclerosis. *J Nephrol* 2002;15:349-57.
55. Hansen H, Ghanem H, Kuypers JH, Birkenhager JC. Autoantibodies against malondialdehyde-modified LDL are elevated in subjects with an LDL subclass pattern B. *Atherosclerosis* 1995;115:255-62.
56. Savolainen A, Von Essen R, Leikola J, et al. Antibodies against oxidized low-density lipoprotein in juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995;24:209-11.
57. Inoue T, Yaguchi I, Uchida T, et al. Clinical significance of the antibody against oxidized low-density lipoprotein in acute myocardial infarction. *Cardiology* 2002;98:13-7.
58. Wang TC, Hsu CC, Chin YP, Lin YL. The autoantibody expression against different source of oxidized low density lipoprotein in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Res* 2002;107:175-9.
59. Tsai WC, Li YH, Chao TH, Chen JH. Relation between antibody against oxidized low-density lipoprotein and extent of coronary atherosclerosis. *J Formos Med Assoc* 2002;101:681-4.
60. Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, et al. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:360-70.
61. Vrkic A, Zarkovic A, Nikolic Heitzler V, et al. Monitoring of oxidative stress markers in a patient with acute myocardial infarction. *Acta Clin Croat* 1997;36:85-8.
62. Schumacher M, Eber B, Tatzber F, Kaufmann P, Esterbauer H. Transient reuction of autoantibodies against oxidized LDL in patients with acute myocardial infarction. *Free Radic Biol Med* 1995;18:1087-91.
63. Borovic S, Zarkovic A, Wildburger R, Tatzber F, Jurin M. Post-traumatic differences in the titer of autoantibodies against oxidized low-density lipoproteins (oLDL) in the sera of patients with bone fractures traumatic brain injury. *Period Biol* 1995;97:289-94.
64. Wildburger R, Borovic S, Zarkovic N, Tatzber F. Post-traumatic dynamic changes of the antibody titer against oxidized low density lipoproteins. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112:798-803.
65. Kwon KH, Kwon HM, Hong BK, et al. Autoantibody against, malondialdehyde-modified low density lipoprotein in patients with non-diabetic unstable angina: A potential role in immunologic reaction of plaque instability. *Yonsei Med J* 2002;43:203-10.
66. Yasunobu Y, Hayashi K, Shingu T, Yamagata T, Kajiyama G, Kambe M. Coronary atherosclerosis and oxidative stress as reflected by autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein and oxysterols. *Atherosclerosis* 2001;155:445-53.
67. Weinbrenner T, Cladellas M, Isabel Covas M, et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003;168:99-106.
68. Monaco C, Crea F, Niccoli G, et al. Autoantibodies against oxidized low density lipoproteins in patients with stable angina, unstable angina or peripheral vascular disease; pathophysiological implications. *Eur Heart J* 2001;22:1572-7.
69. Liu CS, Lii CK, Ou CC, Tsai CH, Wei YH, Chen HW. Autoantibody against oxidized low-density lipoproteins may be enhanced by cigarette smoking. *Chem Biol Interact* 2000;127:125-37.
70. Heitzer T, Yla-Herttuala S, Luoma J, Kurz S, Munzel T, Just H. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996;93:1346-53.

71. Fagerberg B, Bokemark L, Hulthe J. The metabolic syndrome, smoking, and antibodies to oxidized LDL in 58-year-old clinically healthy men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:227-35.
72. Kalela A, Koivu TA, Hoyhtya M, et al. Association of serum MMP-9 with autoantibodies against oxidized LDL. *Atherosclerosis* 2002;160:161-5.
73. Iribarren C, Folsom AR, Jacobs DR Jr, Gross MD, Becher JD, Eckfeldt JH. Association of serum vitamin levels, LDL, susceptibility to oxidation, and autoantibodies against MDA-LDL with carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1171-7.
74. Virella G, Virella I, Leman RB, Pryor MB, Lopes-Virella MF. Anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies in patients with coronary heart disease and normal healthy volunteers. *Int J Clin Lab Res* 1993;23:95-101.
75. Van de Vijver LP, Steyger R, van Poppel G, et al. Autoantibodies against MAD-LDL in subjects with severe and minor atherosclerosis and healthy population controls. *Atherosclerosis* 1996;122:245-53.
76. Eber B, Schumacher M, Tatzber F, et al. Autoantibodies to oxidized low density lipoproteins in restenosis following coronary angioplasty. *Cardiology* 1994;84:310-5.
77. Paiker JE, Raal FJ, Von Arb M. Auto-antibodies against oxidized LDL as a marker for coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolaemia. *Ann Clin Biochem* 2000;37:174-8.
78. Malickova K, Jezkova J, Janatkova I, Fucikova T, Marek J, Pecan L. Endothelial, phospholipid and oxidized LDL antibodies in patients with endogenous hypercortisolism. *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 2003;52:59-65.
79. Fang JC, Kinlay S, Behrendt D, et al. Circulating autoantibodies to oxidized LDL correlate with impaired coronary endothelial function after cardiac transplantation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:2044-8.
80. Meraviglia MV, Maggi E, Bellomo G, Cursi M, Fanelli G, Minicucci F. Autoantibodies against oxidatively modified lipoproteins and progression of carotid restenosis after carotid endarterectomy. *Stroke* 2002;33:1139-41.
81. Frostegard J, Wu R, Lemne C, Thulin T, Witztum JL, De Faire U. Circulating oxidized low density lipoprotein is increased in hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:615-20.
82. Sherer Y, Tenenbaum A, Blank M, et al. Autoantibodies to oxidized low-density lipoprotein in coronary artery disease. *Am J Hypertens* 2001;14:149-54.
83. Branch DW, Mitchell MD, Miller E, Palinski W, Witztum JL. Preeclampsia and serum antibodies to oxidized low density lipoprotein. *Lancet* 1994;343:645-6.
84. Bowen RS, Moodley J, Dutton MF, Fickl H. Antibodies to oxidized low-density lipoproteins and cardiolipin in pre-eclampsia and eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2002;22:123-6.
85. Fialova L, Mikulikova L, Malbohan I, et al. Antibodies against oxidized low density lipoproteins in pregnant women. *Physiol Res* 2002;51:355-61.
86. Steinerova A, Racek J, Stozicky Y, Tatzber F, Lapin A. Autoantibodies against oxidized LDL in the first phase of life. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:913-7.
87. Balada E, Ordi-Ros J, Matas L, Mauri M, Bujan S, Vilardell-Tarres M. Atherosclerosis and anti-oxidized low density lipoprotein antibodies in an elderly population. *Med Clin (Barc)* 2002;119:161-5.
88. Di Bari M, Zacchei S, Kritchevsky SB, et al. Anti oxidized LDL antibodies and wine consumption: A population-based epidemiological study in Dicomano, Italy. *Ann Epidemiol* 2003;13:189-95.
89. Brizzi P, Isaja T, D'Agata A, Malaguarnera L, Malaguarnera M, Musumeci S. Oxidized LDL antibodies (OLAB) in patients with beta-thalassemia major. *Atheroscler Thromb* 2002;9:139-44.
90. Myara I, Alamowitch C, Michel O, Heudes D, Bariety J, Chevalier J. Lipoprotein oxidation and plasma vitamin E in nondiabetic normotensive obese patients. *Obes Res* 2003;11:112-20.
91. Damasceno NR, Goto H, Rodrigues FM, et al. Soy protein isolate reduces the oxidizability of LDL and the generation of oxidized LDL autoantibodies in rabbits with diet-induced atherosclerosis. *J Nutr* 2000;130:2641-7.
92. Bergesio F, Monzani G, Ciuti R, et al. Autoantibodies against oxidized LDL in chronic renal failure: Role of renal function, diet, and lipids. *Nephron* 2001;87:127-33.
93. de Oliveira FG, Rossi CL, de Oliveira MG, Saad MJ, Velloso LA. Effect of vitamin E supplementation on antibody levels against malondialdehyde modified LDL in hyperlipidemic hamsters. *Cardiovasc Res* 2000;47:567-73.
94. Steinerova A, Racek J, Holocek V. Changes in superoxide dismutase activity and plasma antioxidant capacity of hyperlipidemic patients treated with either fenofibrate and alpha-tocopherol or fenofibrate only. *Diagnoza* 1996;3:79-82.
95. Sary HC. Macrophages, macrophage foam cells, and eccentric intimal thickening in the coronary arteries of young children. *Atherosclerosis* 1987;64:91-108.
96. Liuba P, Persson J, Luoma J, Yla-Herttuala S, Pesonen E. Acute infections in children are accompanied by oxidative modification LDL and decrease of HDL cholesterol, and are followed by thickening of carotid intima-media. *Eur Heart J* 2003;24:515-21.
97. Tinahones FJ, Gomez-Zumaquero JM, Rojo-Martinez G, et al. Increased levels of anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies are associated with reduced levels of cholesterol in the general population. *Metabolism* 2002;51:429-31.
98. Hulthe J, Wiklund O, Hurt-Camejo E, Bondjers G. Antibodies to oxidized LDL in relation to carotid atherosclerosis, cell adhesion molecules, and phospholipase A(2). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:269-74.
99. Swets BP, Brouwer DA, Tervaert JW. Patients with systemic vasculitis have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. *Clin Exp Immunol* 2001;124:163-7.
100. Cvetkovic JT, Wallberg-Jonsson S, Ahmed E, Rantapaa-Dahlqvist S, Lefvert AK. Increased levels of autoantibodies against copper-oxidized low-density lipoprotein, malondialdehyde-modified low-density lipoprotein and cardiolipin in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:988-95.

101. Orem A, Yandi YE, Vanizor B, Cimsit G, Uydu HA, Malkoc M. The evaluation of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein (LDL), susceptibility of LDL to oxidation, serum lipids and lipid hydroperoxide levels, total antioxidant status, antioxidant enzyme activities, and endothelial dysfunction in patients with Behçet's disease. *Am J Clin Pathol* 2002;118:145.
102. Vaarala O, Manttari M, Manninen V, et al. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995;91:23-7.
103. Nagahama M, Nomura S, Kanazawa S, Ozaki Y, Kagawa H, Fukuhara S. Significance of anti-oxidized LDL antibody and monocyte-derived microparticles in anti-phospholipid antibody syndrome. *Autoimmunity* 2003;36:125-31.
104. Zhao D, Ogawa H, Wang X, et al. Oxidized low-density lipoprotein and autoimmune antibodies in patients with antiphospholipid syndrome with a history of thrombosis. *Am J Clin Pathol* 2001;116:760-7.
105. Hayem G, Nicaise-Roland P, Palazzo E, et al. Anti-oxidized low-density lipoprotein (Ox LDL) antibodies in systemic lupus erythematosus with and without antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2001;10:346-51.
106. Shoji T, Nishizawa Y, Fukumoto M, et al. Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein (oxLDL) and anti-oxLDL antibody levels in healthy subjects. *Atherosclerosis* 2000;148:171-7.
107. Hulthe J. Antibodies to oxidized LDL in atherosclerosis development-clinical and animal studies. *Clinica Chimica Acta* 2004;348:1-8.