

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMODİYALİZ HASTALARINDA ATORVASTATİNİN
LİPİD PANELİ VE İNFLAMATUAR SİTOKİNLERE ETKİSİ

THE EFFECT OF ATORVOSTATIN ON THE LIPID PROFILE
AND INFLAMMATORY CYTOKINES IN HEMODIALYSIS PATIENTS

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sami FİDAN

Trabzon-2005

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMODİYALİZ HASTALARINDA ATORVASTATİNİN
LİPİD PANELİ VE İNFLAMATUAR SİTOKİNLERE ETKİSİ

THE EFFECT OF ATORVOSTATIN ON THE LIPID PROFILE
AND INFLAMMATORY CYTOKINES IN HEMODIALYSIS PATIENTS

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sami FİDAN

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Şükrü ULUSOY

Trabzon-2005

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel bilgiler	3
3. Materyal Metod	16
4. Bulgular	21
5. Tartışma	32
6. Sonuç ve Öneriler	39
7. Türkçe Özet	40
8. İngilizce Özet	41
9. Kaynaklar	42

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği hastalarında aterosklerotik kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar oldukça sık görülür (1). Kronik böbrek yetmezliğinde özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar önemli mortalite ve morbidite nedenidir (2). Hemodiyaliz hastalarında sıkça görülen lipid ve lipoprotein anormallikleri bu hastalardaki aterosklerozun önemli nedenlerinden birisidir. Ayrıca genel popülasyonda bilinen ileri yaş, hipertansiyon, diyabet ve fiziksel inaktivite gibi geleneksel aterosklerotik risk faktörleri, diyaliz hastalarında daha yaygın olarak görülmektedir (3). Bu hastalarda aterosklerotik süreci hızlandıran diğer risk faktörleri ise hiperhomosisteinemi, hiperparatiroidi ve malnütrisyonudur (3). Bununla birlikte bu risk faktörleri diyaliz hastalarında ki hızlanmış ateroskleroza tek başına açıklayamamaktadır. Aterogenez patogenezinde inflamasyonun primer mekanizma olduğu ve aterosklerozun akut ve kronik belirtilerinin inflamatuvar sürecin etkisi ile olduğu düşünülmektedir (4).

Yapılan birçok çalışmada hemodiyaliz hastalarında çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen monosit aktivasyonu sonucu C-reaktif protein (CRP) ve tümör nekrozis alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretim ve salınımı artmaktadır (5). Hemodiyaliz hastalarındaki artan proinflamatuvar sitokin düzeyleri ateroskleroz başlaması ve progresyonunu tetikleyebilir ya da plak çatlaması ve yırtılması gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir (3). Diğer taraftan yapılan in vitro çalışmalarda transforming growth faktör beta-1 (TGF- β 1)'in aterogenez progresyonunu regüle edebileceği ileri sürülmüştür (6,7). Geçen 5 yılda yapılan deneysel çalışmalar TGF- β 1'in damar duvarındaki düz kas hücreleri ve makrofajların migrasyon ve proliferasyonunu inhibe ederek endotel fonksiyonlarını koruyabileceği gösterilmiştir (6).

Statinlerin lipid düşürücü etkileri dışında, antiinflamatuvar, antioksidan, immün modulator özellikleri olduğu bilinmektedir. Son yıllarda hiperkolesterolemik hastalarda yapılan çalışmalarda statinlerin monositlerden eksprese edilen TNF- α ve CRP seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (8). Statinlerin TGF- β 1 düzeylerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmalar ise çelişkili sonuçlar vermektedir. Statin tedavisinin inflamasyon

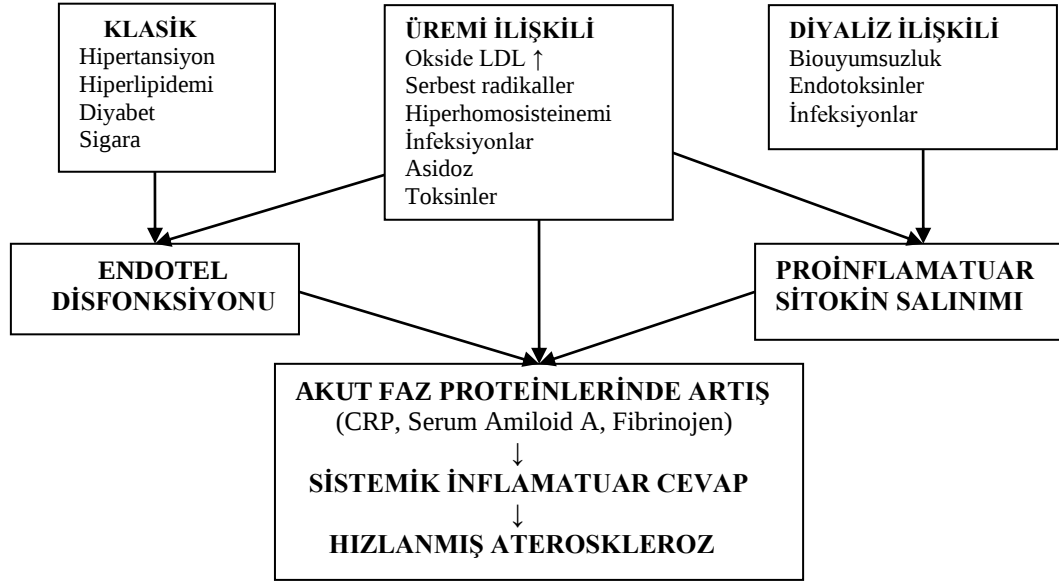
üzerine olan etkisi kardiovasküler olay sıklığında azalmaya katkıda bulunabilir ve bu durum statinler ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenen erken klinik yararı açıklayabilir.

Biz bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında 8 haftalık atorvastatin tedavisinin lipid profili, yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP), TNF- α ve TGF- β 1 düzeylerine etkisini araştırmayı amaçladık. Bizim bilgilerimize göre literatürde hemodiyaliz hastalarında statin tedavisinin TNF- α ve TGF- β 1 düzeylerine etkisi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Normal popülasyon ile karşılaştırıldığında hemodiyaliz hastalarında artmış inflamatuvar durum göz önüne alınırsa, bu hastalarda statin tedavisinin lipid profili üzerine olan etkilerinin ötesinde yararlı etkilerinin olabileceğini düşünmekteyiz. Bu bakımdan çalışmamızın hemodiyaliz hastalarında statin tedavisinin ateroskleroza önleyici etki mekanizmalarını açıklamaya yönelik bilgiler verebileceği düşünülebilir.

2. GENEL BİLGİLER

Otuz yıl önce hemodiyalize giren üremik hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda benzer yaş grubundaki genel popülasyonla karşılaştırıldığında, kardiyovasküler hastalık sıklığı belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (1). Hemodiyaliz ya da periton diyalizi yapan hastalar arasında kardiyovasküler hastalık sıklığı yaklaşık olarak %40 oranında görülmektedir (2,9). Yaş, cinsiyet, aile hikayesi ve diyabet gibi ilave aterosklerotik risk faktörleri olanlarda, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite 10 ile 20 kat daha fazla sıklıkta görülmektedir (2). Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm sıklıkla myokart infarktüsüne (%40) bağlıdır. Diğer mortalite nedenleri ise kalp yetmezliği ve ani ölümdür (2).

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında üreminin kendisi, diyaliz ile ilişkili faktörler ve komorbid durumlar arasındaki karşılıklı etkileşimlerin sonucu olarak ateroskleroz ve kardiyak hastalık riskinin arttığı düşünülmektedir (Şekil 1) (3). Üremi ve diyalize daha fazla spesifik olan serbest radikal oluşumu ve artmış oksidatif stres, okside düşük yoğunluklu lipoprotein (okside LDL), infeksiyon, anemi, hipervolemi, hiperhomosisteinemi, asidoz ve diyaliz membran biyouyumsuzluğu gibi ilave aterosklerotik risk faktörleri vardır. Üstelik ileri yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve fiziksel inaktivite gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri, diyaliz hastalarında daha yaygın olarak görülen durumlardır (3).



Şekil 1. Üremi ve diyalizde aterosklerozla ilgili risk faktörleri (3)

2.1. Üremi ve diyaliz ile ilişkili aterosklerotik risk faktörleri

2.1.1. Oksidatif stres:

Hipertansiyon, diyabet, dislipidemi gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin yanında, oksidatif stresin muhtemelen endotel fonksiyonlarını bozarak ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynadığı giderek daha fazla önem kazanmaktadır (10). Bir çok in vitro ve hayvan çalışmalarından ateroskleroz patogeneğinde oksidatif stresin rolü ile ilgili kanıtlar sağlanmıştır. Serbest radikaller; süperoksit (O_2^-), nitrik oksit (NO) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen türleridir. Reaktif oksijen türleri aktive makrofajlar, endotelyal hücreler, düz kas hücreleri ve böbrekteki değişik glomerüler hücreler tarafından oluşturulabilir (10). Fizyolojik koşullarda sağlıklı kişilerde reaktif oksijen türleri ile süperoksit dismutaz (SODs), katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan defans sistemi eşit bir denge halindedir. Bu dengenin serbest radikaller lehine bozulması ya da antioksidan defansın azalması, biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açarak oksidatif stresin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Kronik böbrek yetmezliği sebep-sonuç ilişkisi bilinmeyen, oksidatif stres ile seyreden klinik tablolardan birisidir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kaçınılmaz tedavilerinden birisi olan hemodiyaliz, oksidatif stresi artırıcı etki göstermektedir (11). Yapılan çalışmalarda hemodiyaliz tedavi süresinin artışına paralel olarak oksidan stresin arttığı, antioksidan kapasitenin ise azaldığı gösterilmiştir (11). Üremik hastalarda oksidatif stresin, aterogenez ve endotel disfonksiyonu gelişiminde doğrudan katkısıyla ilgili yeterli veri yoktur. Ancak üremide oksidatif stres gelişimi hipotezini destekleyen bazı tartışmalar vardır.

Hemodiyaliz esnasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağı, kullanılan membranlar ve diyalizat sıvılarının aktive ettiği polimorfonükleer lökositlerdir (11). Diyaliz sırasında diyaliz membran yüzeyi ile temas eden makrofajların ya da polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonu, oksidatif metabolizmanın aktivasyonuna neden olabilmektedir. Ayrıca hemodiyaliz tedavisi ile üremik toksinler uzaklaştırılırken, eser elementler ve hidrofobik yapıda proteine bağlı olmayan düşük moleküler ağırlığa sahip yapıların da diyalizat sıvısına geçmesi sonucu bunların serum düzeyleri azalmaktadır (11). Antioksidan vitaminlerden C ve E vitaminlerinin diyalizat sıvısına geçerek düzeylerinin azalması oksidan hasarın artışına yol açmaktadır (11). Eser elementlerden birisi olan selenyum, antioksidan enzimlerden glutatyon peroksidaz (GSH-Px) için esansiyeldir. Selenyum eksikliğinin oksidatif strese katkıda bulunduğu düşünülmektedir (11).

HD tedavisinin önemli komplikasyonlarından birisi de anemi olup demir ve eritropoetin tedavisi gerektirmektedir. Bu tedavi demirin serbest formunda artışa yol açabilir. Artmış serbest demir fenton reaksiyonu yolu ile hidrojen peroksit ile reaksiyona girip güçlü bir oksidan olan hidroksil radikale dönüşerek oksidatif hasara yol açabilmektedir (11).

HD tedavisi plazma süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim aktivitelerinde azalmaya yol açmaktadır (12). Bu azalma, böbreklerde bu enzimlerin sentezinin azalmasına bağlı olabileceği gibi üremik toksinlerin enzimlerin protein yapısında değişikliğe yol açmasına bağlı olabilmektedir.

Hepatit B, Hepatit C gibi hemodiyaliz hastalarında sık rastlanan kronik inflamatuvar hastalıkların oksidatif stres oluşumuna katkı sağladığı bilinmektedir (11). Hemodiyaliz hastalarında oksidatif stresin, endotel disfonksiyonu ve aterogenez gelişiminde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir

2.1.2. Okside LDL:

Ateroskleroz patogenezinde plazma lipoprotein değişiklikleri önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda artmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ateroskleroz için koruyucu, LDL-kolesterol yüksekliğinin ise çok önemli bir aterosklerotik risk faktörü olduğu gösterilmiştir. İlave olarak genel popülasyonda yapılan anjiyografik çalışmalarda koroner hastalığın progresyonunda trigliseritten zengin lipoproteinlerin (çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve intermediyet yoğunluklu lipoprotein (IDL)) rolü vurgulanmış ve bunlar aterosklerotik plaklarda gösterilmiştir (13).

Hemodiyaliz hastalarında sıklıkla görülen lipid ve lipoprotein anormallikleri ‘üremik dislipidemi’ olarak adlandırılmaktadır. Üremik dislipidemi, hipertrigliseridemi trigliseritten zengin lipoproteinlerde artış ve azalmış HDL ile karakterizedir (14-15). Son yıllarda yapılan çalışmalarda hemodiyaliz hastalarının %50’sinde hiperlipidemi saptanmıştır (15). Hemodiyaliz hastalarındaki bu lipoprotein anormalliklerinin aterosklerozun artışında önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir.

Genel popülasyonda serum total kolesterol ve özellikle LDL-kolesterolün artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Benzer ilişki diyaliz hastalarında da bildirilmiştir (14). Diyaliz hastalarında sıklıkla üremi ya da diyalizin sonucu olarak lipidlerde kantitatif değişiklikler görülmektedir. Özellikle LDL’deki oksidatif değişikliklerin aterojenik potansiyeli artırabileceği düşünülmektedir. Erken aterosklerotik lezyonlarda, makrofajlardan köpük hücrelerinin oluşması doğal LDL’den değil, LDL’nin çeşitli kimyasal reaksiyonlarla oksidasyonundan sonra meydana gelmektedir. Bu olay serbest radikaller ve bazı enzimler sayesinde başlatılmakta ve hızlandırılmaktadır. Damar duvarındaki bütün hücreler (endotel ve düz kas hücreleri, makrofajlar ve lenfositler) LDL’yi modifiye edebilmektedirler (16). LDL’nin okside formları dolaşımdaki makrofajlar ve düz kas hücreleri için kemotaktik etki göstermekte ve monositlerin endotele yapışmasına ve subendotelial boşluğa girmesine sebep olmaktadır (16). Aynı zamanda okside LDL arteriyel endotel hücreleri için sitotoksik olup nitrik oksit salınımını ve buna bağımlı endotel kaynaklı vazodilatasyonu inhibe etmektedir (16). Okside LDL’nin vazomotor cevapları değiştirmede ve hatta hastalıklı damarlarda vazospazma katkıda bulunabileceği düşünülebilir. Okside LDL arter duvar hücrelerinden kemotaktik faktörler, adezyon molekülleri, sitokinler ve gelişme faktörlerinin salınımını artırarak aterosklerotik plağın gelişmesinde ve aterosklerozun ilerlemesinde rol oynayabilir (16). Genel popülasyonda statin ya da diğer tedavi yöntemleri ile LDL kolesterolün

azaltılması aterogenez gelişim ve progresyonunu inhibe edebilmektedir. Benzer etkilerin son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda da olması mümkün olabilir.

Hemodiyaliz popülasyonunda IDL-kolesterolün, total kolesterol düzeyinden bağımsız olarak arttığı gösterilmiştir (13). Yükselmiş IDL'nin koroner ateroskleroz progresyonu ile güçlü ilişkisinin olması, onun hemodiyaliz hastalarındaki muhtemel aterojenik lipoprotein olabileceğini düşündürmektedir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda artmış IDL kolesterol ile birlikte, tipik olarak HDL kolesterol düzeyleri azalmıştır. HDL kolesterolün azalması ateroskleroz gelişiminde iyi bilinen bir risk faktörü olup genel popülasyon ve hemodiyaliz hastalarında artmış koroner hastalık riski ile birliktedir.

2.1.3 Hiperhomosisteinemi:

Üremik hastalarda plazma homosistein düzeylerinin hızla artması esas olarak plazma homosistein klirensinin azalmasına bağlıdır (17). Hafif yükselmiş homosistein düzeyleri böbrek fonksiyonlarının azalma derecesine paralel olarak kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde görülmektedir. Ayrıca bu hastalarda genetik ve diyaliz ile ilişkili faktörlerde dolaşan total homosistein düzeylerini etkileyebilmektedir (18).

Az sayıdaki veriler üremik hastalarda hiperhomosisteineminin kardiyovasküler mortalite artışı ile ilişkisini göstermiştir (18). Böbrek hastalarında hiperhomosisteineminin aterojenik rolüyle ilgili altta yatan kesin mekanizmalar saptanamamış olmakla beraber, S-adenozilhomosisteine bağımlı metiltransferaz aktivitesinin azalması sonucu trans-metilasyon yolunun inhibisyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir (18). Bu durum üremik hastalarda hiperhomosisteinemi ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Diğer yandan hiperhomosisteineminin üremik hastalarda aşırı serbest oksijen radikali oluşturduğu ve antioksidan savunma mekanizmalarında büyük bozukluklar yaptığı gösterilmiştir (18). Ayrıca hiperhomosisteineminin, endojen nitrik oksit oluşumunu azaltıp, reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna yol açması üremik hastalarda endotel disfonksiyonu ile sonuçlanabilmektedir. Değişen vasküler endotel, kardiyovasküler hastalıklara eğilim yaratabilmektedir (18). Hiperhomosisteinemi endotele bağımlı vazodilatasyonu bozduğu ve endotelin antitrombotik fonksiyonlarını değiştirdiği görülmüştür (18). Üremik hastalarda artmış homosistein düzeylerinin bahsedilen mekanizmalarla artmış aterosklerotik kalp hastalıklarına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

2.1.4 İnfeksiyonlar:

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında üremiye bağlı immünsupresyondan dolayı infeksiyon gelişimine eğilim vardır (19,20). Üremik hastalarda infeksiyon gelişimine eğilim yaratan diğer nedenler ise koruyucu bariyerlerin bozulması, yabancı materyal kullanımına bağlı bakteri afinitesinde artış, biyouyumsuz membran kullanımı, üremik toksinlerin birikimi, D vitamini eksikliği ya da rezistansı, hepatit virüs taşıyıcılığı ve malnütrisyonudur. Diyaliz hastalarında normal popülasyonla karşılaştırıldığında sepsise bağlı ölüm 50 kat daha fazla oranda görülmektedir (19). Son dönem böbrek yetmezlikli hastaların %15'i infeksiyöz nedenlere bağlı olarak ölmektedir (20).

Mikroorganizmaların ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunduklarına dair kuvvetli veriler bulunmaktadır. Ateroskleroz-infeksiyon ilişkisi muhtemelen karmaşık bir konak-mikroorganizma ilişkisine dayanmaktadır. Uzun yıllardır aterosklerozun yavaş seyirli bir olay olmayıp akut alevlenmelerle seyreden bir süreç olduğu düşünülmüştür. Bu düşünce şekli infeksiyon ve ateroskleroz modeline çok iyi uymaktadır. Subklinik kronik infeksiyonlar, yol açtıkları süregelen immün olaylar ve inflamasyon ile ateroskleroz dolayısıyla plak oluşumunda rol oynayabilmektedir (21). Hatta bu süregelen seyrin akut alevlenmelerle bölünmesi ateroskleroz oluşumunda ani değişikliklere, hızlanmalara, plak rüptürüne ve trombotik olaylara yol açabilir (21).

Ateroskleroza yol açtığı düşünülen mikroorganizmaların hasarlı damar bölgesinde bulunmadan da sistemik etkilerle ateroskleroza neden olabileceği düşünülmektedir. Herhangi bir infeksiyon ateş, halsizlik, kas ağrısı gibi birçok bulgu ve semptomu yol açabilir. Bunların yanı sıra sitokinlerin, akut faz reaktanlarının, lökositlerin sayısında artışa ve mikroorganizmaya karşı immün sistem tarafından antikor üretilmesi gibi sistemik etkilere yol açar (21). Bütün bu ortaya çıkan sistemik değişikliklerin ateroskleroz oluşumunu da etkileyebileceği açıktır.

2.2. Üremi ve hemodiyaliz- sitokin ilişkisi

Proinflatuar sitokin seviyeleri (CRP, TNF- α , Interlökin-6 (IL-6), Interlökin-1 (IL-1) diyaliz tedavisi uygulanan ve diyaliz öncesi dönemde ki böbrek yetmezlikli hastalarda artmıştır (9,22). Fakat bu sitokinler ve akut faz proteinlerinin seviyeleri hemodiyalize giren hastalarda diyaliz öncesi döneme göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (9). Üremik hastalarda renal klirensin azalması sonucu post-sentetik modifiye proteinlerin (advanced glycation end products (AGEs)) birikimi, oksidatif ve karbonil stres üretimindeki artışa bağlı olarak inflamasyon ve proinflatuar sitokin seviyelerinin arttığı düşünülmektedir (22).

Hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda sitokin üretiminin artışıyla ilgili çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda hemodiyaliz sırasında sitokin transkripsiyonu ve/veya üretiminin artışının esas nedenleri (23);

- 1) Periferel mononükleer hücrelerin diyaliz membranı ile direkt teması
- 2) Hemodiyaliz sırasında kompleman aktivasyonu gelişmesi
- 3) Diyalizattan kan kompartmanına bakteri kaynaklı ürünlerin (lipopolisakkarit gibi) transportudur.

Hemodiyaliz sırasında kullanılan membran polimorfonükleer lökosit, monosit, lenfosit gibi kan hücreleri ve kompleman aktivasyonuna yol açabilir (24). Biyouyumsuz diyaliz tedavisi sonucu monositler uygunsuz olarak aktive olarak proinflatuar sitokin üretimine neden olabilmektedir. Uygunsuz monosit aktivasyonu hemodiyaliz ile ilişkili akut ve uzun dönem immün ve metabolik bozukluklar ile sonuçlanır. Artmış sitokin üretimi ateş, kardiyovasküler instabilite, uyku bozuklukları ve artmış kas protein katabolizması gibi değişikliklerle sonuçlanmaktadır (23). Diyaliz hastalarında sitokin salınımının değişmesi, immün yetmezliğe katkıda bulunarak morbidite ve mortaliteyi artırabilmektedir (25).

Hemodiyaliz sırasında kullanılan diyalizör doğrudan doğruya kompleman aktivasyonu yaparak sitokin üretimine yol açabilmektedir (23). Cuprophane diyalizör mononükleer hücrelerden büyük miktarda IL-1 ve TNF- α ekspresyonunu uyarmaktadır (24). Oysa kompleman aktivasyonu yapmayan diyaliz membranlarının, sitokin genlerini aktive etmediği düşünülmektedir (24). Selüloz membranlar alternatif yolla kompleman kaskadını aktive ederek monositlerden sitokin gen ekspresyonunu ve

sekresyonunu uyarabilmektedirler (23). Yeniden kullanılan selüloz membran ile hemodiyalize giren hastalarda diyaliz seansı ve diyaliz sonunda IL-1 ve TNF- α 'nın arttığını gösteren kanıtlar vardır (24). Ayrıca terminal kompleman kompleksi (TTC) ürünlerinin oluşmasının, mononükleer hücre aktivasyonunda potansiyel bir role sahip olduğunu destekleyen çeşitli çalışmalar vardır (23). Oluşan kompleman ürünleri monositleri aktive ederek TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımını sağlayan sinyaller oluşturabilmektedirler (23).

Hemodiyaliz uygulaması sırasında artmış sitokin üretimi ile ilgili olası bir diğer patojenik faktör ise diyalizatın membrandan geçen lipopolisakkarit fragmanları ile kontamine olmasıdır (23). Diyalizatın endotoksin gibi mikrobiyal ürünlerle kirletilmesi açık bir biçimde IL-1 ve TNF- α sentez ve sekresyonuna neden olmaktadır (24). Diyalizat ile taşınan bakterilerden oluşan düşük molekül ağırlıklı endotoksin monomerleri ya da lipopolisakkarit fragmanları, diyaliz membranından geçerek monositlerden sitokin üretimini stimüle edebilmektedir. Bakteriyel lipopolisakkaritler (molekül ağırlığı >100 kDa), peptidoglikanlar (molekül ağırlığı >20 kDa) ve endotoksin A (molekül ağırlığı >71kDa) gibi bakteriyel ürünler, düşük akımlı diyaliz membranına penetre olamazlar. Zıt olarak küçük bakteri fragmanları diyaliz membranına penetre olabilmekte ve diyalizati kontamine ederek sitokin üretimini aktive edebilmektedirler (24). Yapılan çalışmalarda hemodiyaliz sırasında TNF- α ve IL-6'nın bazal salınımının kullanılan membranın biyouyumluluğundan bağımsız olarak, diyalizatın endotoksin içeriğinden etkilendiği gösterilmiştir (23). Gerçekten yüksek endotoksin düzeyi ile karakterize diyalizatla tedavi edilen üremik hastalardan izole edilen monositlerden salınan TNF- α ve IL-6, sağlıklı kontrol grubu ve diyalize girmeyen üremik hastalarla kıyaslandığında belirgin olarak daha fazla bulunmuştur (23). Buna karşın düşük endotoksin konsantrasyonlu diyalizat kullanımı sitokin üretimini belirgin olarak azaltmaktadır (23).

Hemodiyaliz hastalarında yapılan kesitsel prospektif bir çalışmada, immünolojik faktörlerin hasta surveyine katkısı belirlenmiştir (26). Bu çalışmada IL-1, TNF- α , IL-6, ve IL-13 gibi dolaşan proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin yükselmesi mortalite ile ilişkili bulunmuştur (26). Diğer medikal risk faktörlerinden bağımsız olarak IL-2, IL-4, IL-12 ve T hücre fonksiyonlarını yansıtan immün parametreler, hemodiyalize giren son dönem böbrek hastalarının sağ kalım süresi ile ilişkilidir (24). Daha az kompleman aktivasyonu yapan ve monosit fonksiyonlarını daha az etkileyen sentetik membranlarla yapılan hemodiyaliz ile dolaşan proinflamatuvar sitokin seviyelerinin azaltılması, bu hastalarda sağ kalımın düzeltilmesine katkıda bulunmaktadır (23).

2.3. Sitokinler:

2.3.1. Transforming growt faktör-beta:

TGF- β her biri 12,5 kDa olan 2 adet alt birimin disülfid bağları ile bağlanması ile oluşan 25 kD ağırlığında hemodimerik, pleotropik bir büyüme faktörüdür (6). Hücre ve doza bağlı aktivitesi olan multipotent bir sitokindir. Bu molekül kemik dokusu, plasenta, böbrekler, endotel, düz kas hücreleri, makrofaj, trombositler ve lenfosit gibi çok sayıda hücre ve doku tipleri tarafından sekrete edilebilen bir sitokindir (6,27). Bu potent sitokin embriyonik gelişmeyi, kemik formasyonunu, meme gelişimini, hemopoezi, hücre döngüsünün progresyonunu ve ekstrasellüler matriks oluşumunu düzenlenmesinde etkilidir.

TGF- β 1 ilk tanımlanan antiinflamatuvar sitokindir (28). İnaktif formda sekrete edilip, plazmin ile proteolitik olarak aktive edilir (6). TGF- β 1, insan ve fare aterosklerotik plaklarında inflamatuvar ve vasküler hücreler tarafından yaygın olarak eksprese edilen bir sitokindir (28). TGF- β 1'in birçok hedefi olmakla beraber etki şekli tam olarak bilinmemektedir. TGF- β 1'in başlıca dört etkisi vardır (6).

- 1) Düz kas hücreleri ve makrofajların migrasyon ve proliferasyonunu inhibe eder.
- 2) Vasküler lezyonlardaki birçok hücrenin apoptozunu indükler.
- 3) İnflamatuvar hücrelerin endotele adhezyonunu azaltır.
- 4) Plak instabilitesinden sorumlu insan metalloelastazını inhibe ederek vasküler korunmaya katkıda bulunmaktadır.

TGF- β 'nın anti-aterosklerotik etkisini esas olarak vasküler düz kas hücreleri ve makrofajlara olan etkisi ile yaptığı sanılmaktadır (7). İnflamatuvar sitokinlerin (IL-1, TNF- α) sentezini nötralize eden ve/veya onların etkilerini baskılayıcı bazı etkileri vardır (6). TGF- β 1'in inflamatuvar sitokinlerin indüklediği vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ekspresyonunu, endotele lökosit adezyonunu ve makrofajlardan IL-1 Ra salınımını azaltıcı özellikleri kanıtlanmıştır (6).

Aktive T hücreleri plak inflamasyonunda artışa, proteaz sekresyonundan dolayı plak duyarlılığında artışa, doku faktörü üretimine, azalmış düz kas hücre proliferasyonuna ve kollajen sentezi inhibisyonuna sebep olabilir (7). TGF- β 1, T ve B hücre proliferasyonunu inhibe ederek hem in vivo hemde in vitro ortamda antiinflamatuvar molekül gibi

davranmaktadır. İmmünmodulator sitokin TGF- β 1'in T hücre aktivitesini düzenleyerek ateroskleroza azaltmada önemli rolü olduğu görülmüştür (7). T hücreleri üzerindeki TGF- β sinyalinin kesilmesi (7);

- 1) Artmış ateroskleroz
- 2) Lezyon içinde interferon-gama (IFN- γ) ekspresyonunda artış
- 3) Plak kollajeninde azalma ve plak morfolojisinde bozulma
- 4) Okside LDL'ye karşı antikorların artması
- 5) T hücre aktivasyonunda ve sitokin sekresyonuna artış ile sonuçlanır.

Bu veriler TGF- β 'nın proaterojenik T hücrelerini azaltarak ateroskleroza inhibe ettiğini desteklemektedir.

2.3.2. Tümör nekrozis faktör alfa:

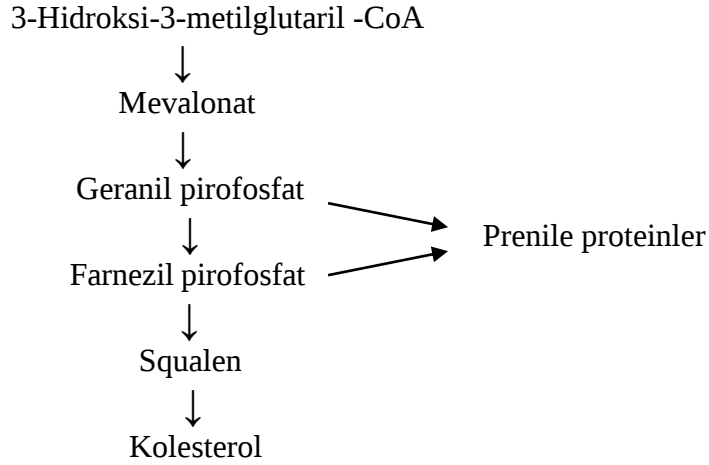
TNF- α 17,5 kDa ağırlığında, 157 aminoasitli bir proteindir. Tümör nekroz faktör enfeksiyon, doku zararlanması ve inflamasyonun primer mediatörüdür (29). İlk defa lipopolisakkarit uygulanmış olan hayvanların serumunda saptanan ve hemorajik nekroza yol açan bir aktivite olarak tanımlanmıştır. Daha sonra bundan bağımsız olarak kaşektin adıyla keşfedilmiş ve bazı parazitik hastalıklarda zayıflama sendromunun dolaşımdaki mediatörü olarak bildirilmiştir (30).

TNF- α öncelikli olarak uyarılmış makrofajlarda, daha az olarak da diğer hücrelerde yapılmakta ve biyosentezi oldukça sıkı olarak kontrol edilmektedir (30). İmmün regülasyonun primer mediatörüdür. Aterosklerotik süreçte nötrofillerin inflamasyon bölgesine göçünü artırmakta ve endotel hücrelerini aktive etmektedir. Nötrofilleri aktive etmekte ve onların aderens, infiltrasyon ve akümülyasyon ile fagositik ve sitotoksik aktivitelerini etkilemektedir (29). İlave olarak endotelde lökosit adezyonu ve permeabilitesini artırdığı bilinmektedir (29). TNF- α adezyon moleküllerinin (VCAM-1, interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve E-selektin) ekspresyonunu stimüle etmekte ve böylece ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynayan dolaşan inflamatuvar hücrelerin endotele bağlanmasına ve subendotelyal alana geçmesine katkıda bulunmaktadır. Subendotelyal alana geçen inflamatuvar hücreler, doğrudan inflamatuvar yanıtta katkıda bulunarak makrofajları köpük hücrelerine farklılaştırır. Ayrıca TNF- α subendotelyal alandaki makrofajların ve düz kas hücrelerinin apoptozuna neden olarak aterosklerotik nekrotik çekirdeğin oluşmasına katkıda bulunmaktadır.

TNF- α 'nın ateroskleroz patogenezindeki rolü dışında birçok etkisi bilinmektedir. Endotelial büyüme faktörlerinin yapımını uyarır ve anjiojenik aktiviteye sahiptir (30). Hem direkt olarak hipotalamik hem de indirekt olarak interlökin-1 yapımını uyarak pirojen etki gösterebilir (29). Ayrıca akut faz reaktanları ile inflamasyonun diğer önemli mediatörlerinin güçlü uyarıcısıdır (29). TNF- α 'nın vücut içerisinde şu ana kadar çok az bilgi edinebilen bir takım başka görevleri de olduğu düşünülmektedir.

2.4. Statinlerin pleotropik etkileri

Statinler (3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktaz inhibitörleri) çok güçlü lipid düşürücü ilaçlardır. Kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan HMG-CoA'nın mevalonata dönüşümünü inhibe etmektedirler (31). HMG-CoA reduktaz inhibitörlerinin klinikteki yararlı etkileri genellikle kolesterol sentezini azaltmalarına bağlanmasına rağmen, lipid düşürücü etkilerinin dışında pleotropik etkilerinin olduğu da bilinmektedir. Statinler mevalonat yolundaki enzim inhibisyonu sonucu kolesterolü azaltırlarken, birçok hücre tipi için pek çok önemli biyolojik proseste rol oynayan ve mevalonat yolundan oluşan bazı nonsteroid isoprenoid bileşiklerinin sentezini de inhibe etmektedirler (Şekil 2). Isoprenoidler hücre büyümesi ve sinyal transdüksiyon yolunda anahtar rol oynayan bir takım hücresel proteinlerdir (32). Çeşitli proteinlerin post-translasyonel lipid modifikasyonunda rol oynamaktadırlar (33). Hedef proteinler veziküler transport, apoptozis, hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunda anahtar rol oynayan guanozin trifosfat (GTP) bağlayıcı proteinlerdir (32). Isoprenoidlerin bir kısmı, hücre iskeletinin dinamiği ve myelinizasyonu, endotoksik/ekzotoksik transportu gibi bir takım hücresel olaylarla ilgilidir (32). Statinlerin lipid düşürücü etkilerinin ötesindeki faydalarından bu bileşiklerin seviyelerindeki azalmanın sorumlu olabileceği düşünülmektedir (31,32).



Şekil 2. Mevalonat yolundan oluşan ürünler

Statinlerin kolesterol düşürücü aktivitelerine ilave olarak vasküler gelişim, kemik yoğunluk kaybının korunması gibi etkileri olduğu da düşünülmektedir (32). Geçen birkaç yıl süresince statinlerin kolesterol düşürücü etkileriyle ilişkisiz olarak ilave antiinflamatuvar ve immün modülatör etkileri tanımlanmıştır (31). Aterosklerozun inflamasyonun bir formu olması ve patogenezinde immün sistemin önemli rol oynadığı düşünülürse, statinlerin pleotropik etkileri onların klinik faydalarını açıklamada yararlı olabilir (31).

Major histokompatibilite kompleks klas II (MHCII) molekülleri direkt olarak T lenfosit aktivasyonu ve immün yanıtın kontrolünde rol oynamaktadırlar. Halbuki yalnız sınırlı sayıda spesifik hücre tipi MHC-II eksprese etmekte ve diğer hücrelerin birçoğu interferon- γ ile indüksiyon sonrası MHC-II eksprese edebilmektedir. Statinler interferon- γ ile indüklenen MHC-II ekspresyonunda direkt inhibitör gibi davranmakta ve MHC-II aracılığıyla olan T hücre aktivasyonunu suprese etmektedir (31). İlginç olarak bu inhibisyon uyarılabilen MHC-II ekspresyonuna spesifiktir ve kalıcı MHC-II ekspresyonu veya MHC-I ekspresyonu üzerine etkisi yoktur. MHC-II indüksiyonun ve T lenfosit aktivasyonunun baskılanması sonucu statinler immünmodülatör gibi davranmaktadır. Bu umulmadık etki, statinlerin yeni immünsüpresörler olarak kullanma düşüncesini tıbbi açıdan makul hale getirmektedir (31).

Pek çok çalışmada statinlerin makrofaj fonksiyonlarına önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (34). Makrofajlar matriks metalloproteinaz (MMP) sekresyonuyla ekstrasellüler matriksi azaltarak fibröz şapkayı zayıflatmaktadırlar. Böylece ateromatöz plak rüptürüne predispoze bir durum yaratmış olurlar. Statinlerin makrofajlardan sekrete edilen MMP-9 (gelatinase B) ve MMP- 1 nin (interstitial kollagenazın) aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (33,34). Statinler aynı zamanda monosit ve makrofajlardan ICAM-1, IL-6 ve TNF- α sekresyonunu azaltmaktadır (33,34).

Okside LDL'nin aterojenik yolda anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Statinler mevcut substrat miktarını azaltarak LDL oksidasyonunu azaltmaktadırlar (33). Ayrıca statinlerin direkt antioksidan potansiyele sahip oldukları bilinmektedir (33). Makrofajlarda süperoksit oluşumunu azalttıkları gösterilmiştir (33).

Statinler koagülasyon profili ile ilgili potansiyel yararlı etkilerinin de olduğu bilinmektedir (33). Kolesterol yüksekliğinin tromboza eğilimi artırdığı bilindiğinden anti lipidemik ajanların koagülasyon ile ilgili faydalı etkileri sürpriz olmamıştır. Doku faktörü koagülasyonun ekstrensek yolunun aktifleşmesinde primer mediyatördür. Lipofilik statinlerin insan monosit kültüründen elde edilen makrofajlarda doku faktörü ekspresyonu ve aktivitesini azalttığı bilinmektedir (33). Yapılan çalışmalarda statinler aynı zamanda plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1) aktivitesini düşürdüğü ve doku plazminojen aktivatör seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (33). Ayrıca statinlerin trombin üretimini inhibe ettiği, in vitro ortamda platelet agregasyonunu ve trombüs oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (33).

3.MATERYAL METOD

3.1.Hasta seçimi:

Çalışma 1.7.2004-1.9.2004 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi, Trabzon Numune Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi ve Özel Karadeniz Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesinde haftada üç defa rutin arterio-venöz fistülden bikarbonatlı hemodiyalize giren hastalarda planlandı. Çalışmaya son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda dislipidemi tedavi klavuzlarında (35) önerildiği şekilde, yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet tedavisine rağmen LDL kolesterol düzeyleri 100 mg/dl'den yüksek olan hastalar alındı. Çalışmaya alınan hastaların yirmibir tanesi polyethersulfone hollow fiber diyalizör (Haidylena For Advanced Medical Industries. Egypt) on dokuz tanesi ise sentetik modifiye selülöz diyalizör (PSN 140, Baxter Healthcare corp.1900 North HWY, 201 Mountain Home Arkansas-ABD) kullanıyordu. Çalışmaya alınma kriterlerine (Tablo 1) uyan toplam 40 hasta dahil edildi. Çalışma kriterlerine uymayan (Tablo 2) hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma protokolunun II. Helsinki Deklarasyonuna uygun olduğu Karadeniz Teknik Üniversitesi etik kurulunca onaylandıktan sonra hastalar seçildi. Hastalar, verilecek tedavi ve sonuçları konusunda bilgilendirilip onam formları alındıktan sonra çalışmaya alındı.

Tablo 1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

-
1. Haftada üç defa rutin arterio-venöz fistülden hemodiyalize girmekte olan,
 2. Altı haftalık kolesterol ve lipid düşürücü diyet ve egzersiz tedavilerine rağmen LDL kolesterol düzeyleri 100 mg/dl'nin üzerinde olanlardan,
 3. Çalışma öncesi 3 aylık dönemde lipid düşürücü tedavi almayanlar.
-

Tablo 2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

-
1. Malignensi
 2. Enfeksiyon
 3. Kronik İnflamatuvar Hastalıklar
 4. Hipotiroidi
 5. Kronik Karaciğer Hastalıkları
 6. Konjestif Kalp yetmezliği
 7. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
 8. Lipid metabolizmasını bozacak ilaç tedavisi alanlar
 9. Nonsteroid antienflamatuvar ve/veya steroid tedavisi alanlar
-

3.2. Çalışma Protokolü

Çalışma kriterlerine uyan hastalar çalışma başında ayrıntılı fizik muayeneden geçirildi. Hiperlipidemisi olan hastalara 6 haftalık kolesterol ve lipitten fakir diyet ve egzersiz tedavileri uygulandı. Altı haftalık diyet ve egzersiz tedavisi sonrası LDL kolesterol düzeyleri 100 mg/dl'nin üzerinde olan hastalara; diyaliz başlangıcında arteriyel kan örnekleri alındıktan sonra Atorvastatin 1x10 mg/gün tedavisi başlandı. Hastalar toplam 8 hafta takip edildi. Çalışma başlangıcında alınan kan örnekleri 30 dakika içinde, 4000 rpm'de 15 dakika santrifüje edilerek serumları ayrıldı. Hastaların çalışmanın başlangıcında, 4, 8. haftalarında yukarıdaki prosedüre uyularak ayrılan serum supernatanlarının bir kısmı pipetler kullanılarak polietilen tüplere alınıp çalışma sonunda sitokin (TNF- α ve TGF- β) ölçümü için -70°C derin dondurucuda saklanırken, bir kısmından ise rutin biyokimyasal parametreler (kan üre azotu (BUN), kreatinin, serum alanin amino transferaz (ALT), serum aspartat amino transferaz (AST), serum kreatin kinaz (CPK), yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP)) ve lipid paneli (Total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, Triglicerid) çalışıldı. Çalışmanın 6. haftası ve sonunda tedavi yan etkilerine yönelik olarak hazırlanmış formlar (Tablo 3) ile hastalar sorgulandı.

Tablo 3. Statin yan etki formu

<u>Genel Semptomlar:</u>	<u>Kardiyovasküler Sistem</u>
Baş Ağrısı:	Taşikardi:
Sırt Ağrısı	Vazodilatasyon:
Flu Sendrom:	Hipertansiyon:
Asteni:	
<u>Gastrointestinal Sistem:</u>	<u>Metabolik:</u>
Şişkinlik:	Susama:
Konstipasyon:	Jeneralize Ödem:
Karın Ağrısı:	
İshal:	
Bulantı:	
Kusma:	
<u>Sinir Sistemi:</u>	<u>Kas İskelet Sistemi:</u>
Ağız Kuruması	Artralji:
Uykusuzluk:	Myalji:
Baş Dönmesi	
Anksiyete:	
Depresyon:	
Parestezi:	
<u>Solunum Sistemi:</u>	<u>Cilt:</u>
Rinit:	Raş:
Öksürük:	Terleme:

3.3.Çalışmada kullanılan laboratuvar yöntemleri:

Rutinde bakılan biyokimyasal parametreler ve lipit paneli Hitachi modular autoanalyzer isimli cihazda Roche Diagnostics orijinal kitleri kullanılarak çalışıldı. Çalışma metodu ve normal değer aralıkları Tablo 4’te gösterilmiştir. Serum CRP düzeyleri Dade Behring orijinal kitleri (Dade Behring- Marburg GmbH, Marburg, Germany) kullanılarak immünonefelometrik yöntemle ölçüldü. Sedimantasyon ise Greiner bio-one isimli cihazda ölçüldü.

Tablo 4. Laboratuvar parametrelerinin çalışıldığı metod ve normal değer aralıkları

Parametre	Kullanılan Metod	Normal Değer Aralığı
BUN	Kinetik Ultraviyole	6-20 mg/dl
Kreatinin	Kinetik Kolorimetrik	0,5-1,2 mg/dl
ALT	Enzimatik	5-40 U/L
AST	Enzimatik	5-48 U/L
CK	Enzimatik	0-170 U/L
Total kolesterol	Enzimatik kolorimetrik	120-200 mg/dl
LDL-kolesterol	Homogen enzimatik kolorimetrik	65-175 mg/dl
HDL-kolesterol	Enzimatik kolorimetrik	45-65 mg/dl
Trigliserid	Enzimatik kolorimetrik	50-150 mg/dl
hs-CRP	İmmünonefelometrik	0,5< mg/dl

3.4. Serum sitokin düzeyleri:

Çalışmaya alınan tüm hastaların serum sitokin düzeyleri Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında çalışıldı. Serum örnekleri sitokin ölçümleri yapılmadan hemen önce eritildi. Sitokin düzeyleri ticari kitler kullanılarak Anthos Reader 2001 (Anthos Labtec Instruments, Austria) isimli cihazda ELISA yöntemiyle ölçüldü. TGF- β 1 serum seviyelerinin ölçümünde TGF- β 1- ELISA (Cat no: EIA-1864. DRG international Inc. USA) kitleri kullanıldı. TNF- α seviyelerinin ölçümü için TNF- α ELISA (EIA-0976, DRG International Inc.USA) kitleri kullanıldı. TGF- β 1 için sensitivite sınırı 1,9 pg/ml, intra-assay varyasyon $\pm$ %1, inter assay varyasyon $\pm$ %7,5, TNF- α için sensitivite sınırı 8,43 pg/ml, intra-assay varyasyon $\pm$ %4,5, inter assay varyasyon $\pm$ %6 idi.

3.5.İstatiksel yöntemler:

Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu, her bir grupta Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir.

Her bir grupta zaman içindeki değişimi incelemek için normal dağılıma uyan değişkenlerin analizleri Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi (post hoc olarak Paired t testi), normal dağılıma uymayan değişkenlerin analizi ise Friedman testi (post hoc olarak Wilcoxon testi) ile yapılmıştır.

İki grup arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan veriler student t testi, normal dağılıma uymayan veriler Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

Her bir grupta başlangıç ile 8. haftanın farkı alınarak CRP ve TNF- α 'nın değişimi hesaplanmıştır. Bu dönemde eş zamanlı olarak diğer değişkenlerde de aynı işlem yapılarak bu değişimler arasındaki korelasyonlar, Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir.

Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir.

Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmış, çoklu karşılaştırmalarda (post hoc) ise “anlamlılık düzeyi $p < 0.05/\text{karşılaştırma sayısı}$ ” olarak alınmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların % 42,5'si (n:17) kadın, % 57,5'i (n:23) erkek olup, yaş ortalamaları $52,05 \pm 14$ (20-69) yıl idi. Hastaların ortalama diyaliz süreleri $2,35 \pm 1,34$ (1-6) yıl idi. Kronik böbrek yetmezliğinin etyolojisini hipertansiyon (n:14) başta olmak üzere, sırasıyla nedeni bilinmeyen grup (n:7), kronik glomerülonefrit (n:6), diyabet (n:6), polikistik böbrek hastalığı (n:4) ve pyelonefrit (n:3) oluşturmuyordu.

Sekizinci ve 4. haftada ki BUN düzeyleri ile başlangıç düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Sekizinci haftadaki BUN düzeyleri 4. haftadaki değerlerine göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 1). Sekiz haftalık takip süresince hastaların hiçbirinde atorvastatin kullanımının kesilmesini ya da doz azaltılmasını gerektirecek bir yan etki gözlenmedi. Hastaların çalışma başlangıcı, 4, 8. haftalardaki bakılan kreatinin, karaciğer enzimleri ve kreatin kinaz düzeylerini içeren metabolik parametrelerinde anlamlı değişiklik olmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Başlangıç, 4, 8. haftalardaki biyokimyasal parametreleri ve sitokin düzeyleri

	Başlangıç	4.Hafta	8. Hafta	<i>p</i>
BUN (mg/dl)	89±15	91±18,3	81±24,1 ^a	0,035
Kreatinin (mg/dl)	10,5±2,4	10,6±2,7	10,7±2,3	0,669
ALT (U/L)	15,5±5,4	15,6±6,1	15,7±7,3	0,961
AST (U/L)	14,4±4,1	14,5±3,9	14,9±6,3	0,901
CPK (U/L)	67,7±31	62,1±23	61,7±29	0,388
hs-CRP (mg/dl)	1,05±0,93	0,78±0,70 [†]	0,77±0,78 ^{††}	0,013
TGF-β1(pg/ml)	34,0±15	28,8±13	29,2±15	0,123
TNF-α (pg/ml)	78,8±51	46,6±35*	42,1±32**	0,0005

(Değerler aritmetik ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir)

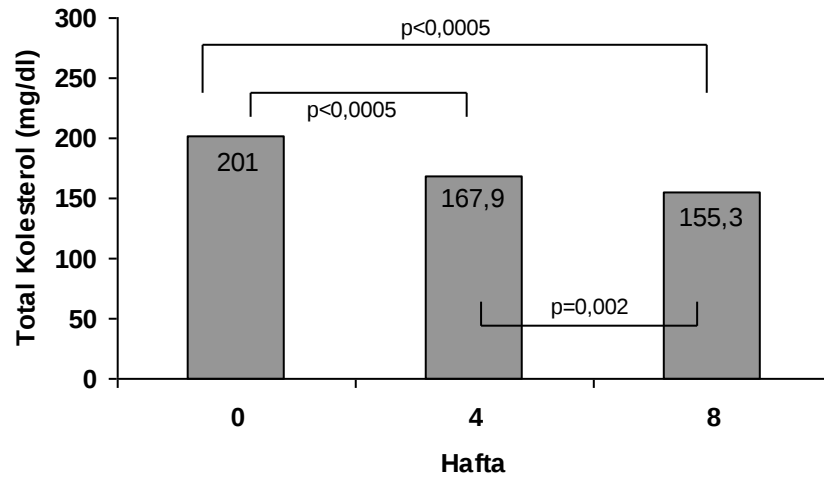
^a	<i>p</i> =0,029	8. hafta, 4. haftaya göre
[†]	<i>p</i> =0,006	4.hafta, başlangıç değerlerine göre
^{††}	<i>p</i> =0,004	8.hafta, başlangıç değerlerine göre
*	<i>p</i> <0,0005	4.hafta, başlangıç değerlerine göre
**	<i>p</i> <0,0005	8.hafta, başlangıç değerlerine göre

Çalışmanın 4. haftasının sonunda bazal değerlere göre total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeylerinde anlamlı azalma, HDL kolesterol düzeylerinde ise anlamlı artış izlendi (Tablo 2). Dördüncü ve 8. haftalar arasında total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı azalma devam etmesine karşın, trigliserid ve HDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı. Çalışma sonunda, başlangıç değerlerine göre total kolesterol düzeylerinde %22,8 (201 ± 35 ve $155,3 \pm 31$ mg/dl; $p < 0,0005$, sırasıyla başlangıç ve 8. hafta değerleri), LDL kolesterol düzeylerin de ise %25,5 ($135,7 \pm 27$ ve 101 ± 26 mg/dl; $p < 0,0005$ sırasıyla başlangıç ve 8. hafta değerleri) oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi. Çalışma sonunda trigliserid düzeylerinde bazal değerlere göre % 9,9 (197 ± 91 ve $177,4 \pm 70$ mg/dl; $p = 0,08$ sırasıyla başlangıç ve 8. hafta değerleri) oranında azalma, HDL kolesterol düzeylerinde % 2,4 ($37,5 \pm 6,5$ ve $38,4 \pm 8,9$ mg/dl; $p = 0,457$ sırasıyla başlangıç ve 8. hafta değerleri) artış tespit edilmesine rağmen bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2 ve Şekil 1,2,3,4).

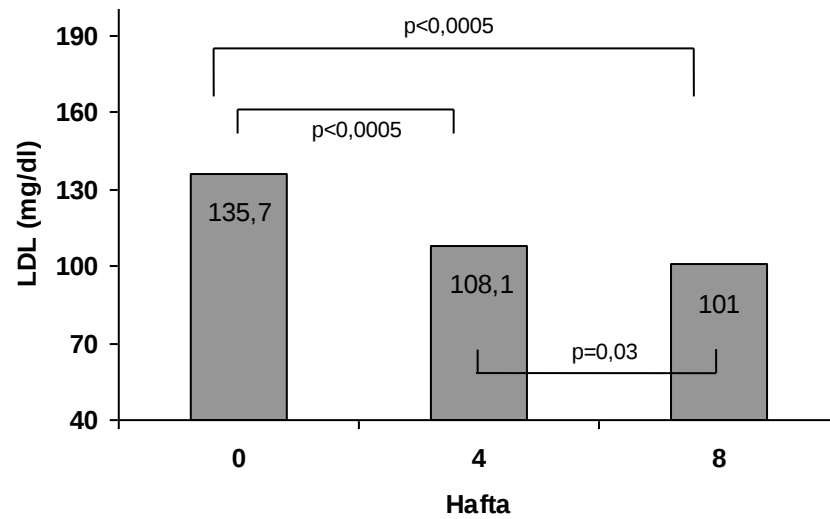
Tablo 2. Hastaların çalışma başlangıcı, 4, 8. haftalardaki lipid paneli

	Başlangıç	4.hafta	8.hafta	<i>p</i>		
				0-4.	0-8.	4-8. hafta
Total kolesterol	201±35	167,9±30	155,3±31	<0,0005	<0,0005	0,002
Trigliserid	197±91	170,8±57	177,4±70	0,01	0,08	0,377
HDL kolesterol	37,5±6	40± 6	38,4±8	0,001	0,457	0,108
LDL kolesterol	135,7±27	108,1±22	101±26	<0,0005	<0,0005	0,030

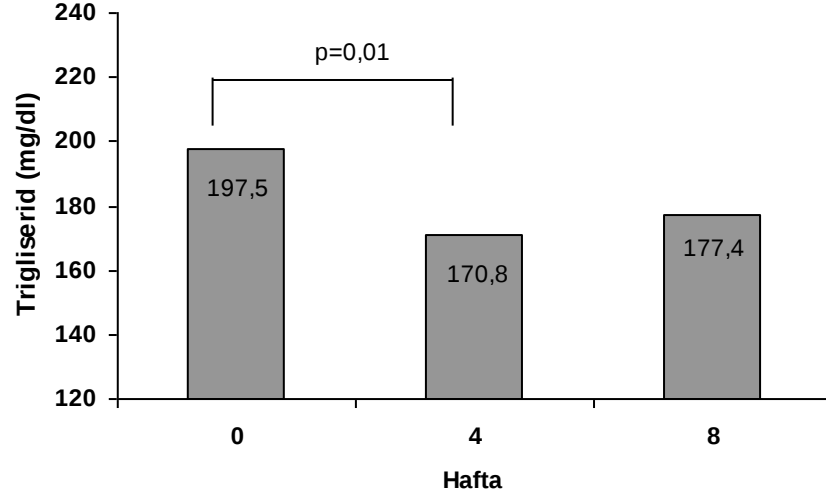
(Değerler aritmetik ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir)



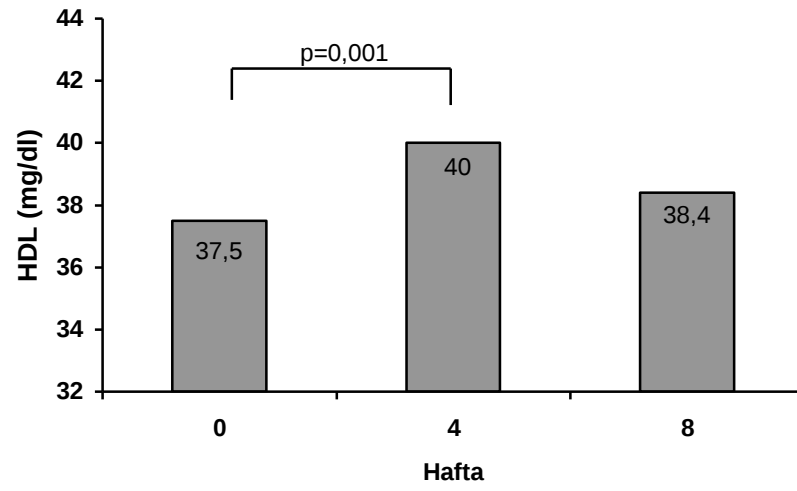
Şekil 1. Serum total kolesterol düzeylerinin zamanla değişimi



Şekil 2. Serum LDL kolesterol düzeylerinin zamanla değişimi

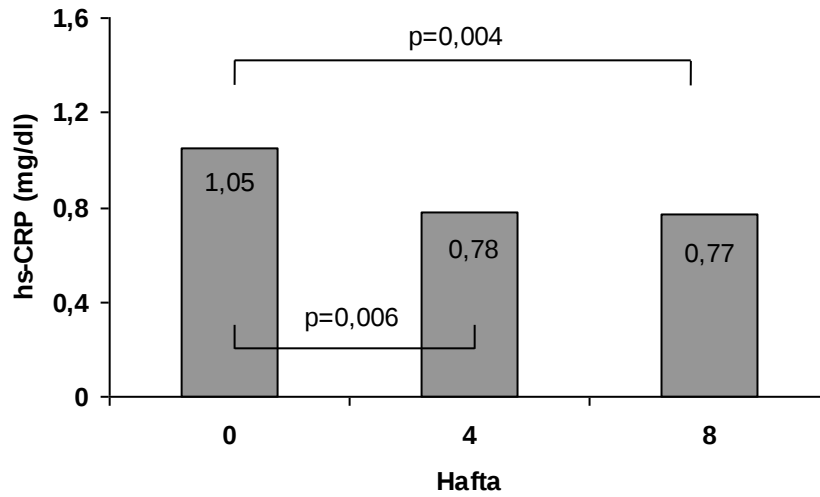


Şekil 3. Serum trigliserid düzeylerinin zamanla değişimi



Şekil 4. Serum HDL düzeylerinin zamanla değişimi

Hastaların başlangıç, 4, 8. haftalardaki hs-CRP seviyeleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Çalışma sonunda hs-CRP düzeyleri bazal değerlere göre 4. hafta ($1,05 \pm 0,93$ ve $0,78 \pm 0,7$ mg/dl; $p=0,006$ sırasıyla başlangıç ve 4. hafta değerleri) ve 8. hafta sonunda ($1,05 \pm 0,93$ ve $0,77 \pm 0,78$ mg/dl; $p=0,004$ sırasıyla başlangıç ve 8. hafta değerleri) anlamlı olarak azaldı. Dördüncü ve 8. hafta değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1, Şekil 5). Çalışma sonunda yapılan korelasyon analizlerinde hs-CRP değişimi ile lipid paneli, TNF- α ve TGF- β 1 değişimleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo 3).

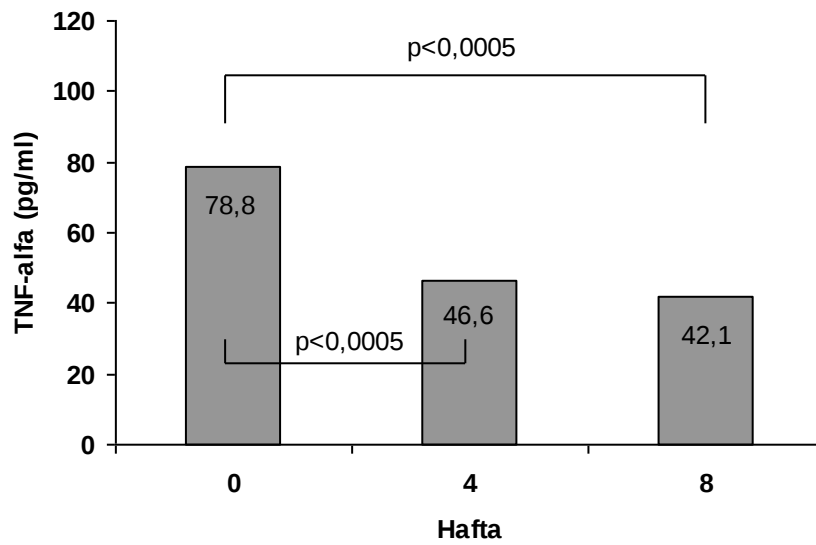


Şekil 5. Serum hs- CRP düzeylerinin zamanla değişimi

Tablo 3. Başlangıç ve 8. hafta sonundaki hs-CRP düzeylerindeki değişim ile lipid parametreleri, TNF- α ve TGF- β 1 düzeylerindeki değişim korelasyonu

	Korelasyon (r^2)	p
Total kolesterol(mg/dl)	0,025	0,879
Trigliserid (mg/dl)	0,042	0,796
HDL kolesterol (mg/dl)	-0,178	0,273
LDL kolesterol (mg/dl)	0,063	0,698
TNF- α (pg/ml)	0,012	0,940

Hastaların başlangıç, 4, 8. haftalardaki TNF- α seviyeleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Çalışma sonunda TNF- α düzeyleri bazal değerlere göre 4. hafta ($78,8 \pm 51$ ve $46,6 \pm 35$ pg/ml; $p < 0,0005$ sırasıyla başlangıç ve 4. hafta değerleri) ve 8. hafta sonunda ($78,8 \pm 51$ ve $42,1 \pm 32$ pg/ml; $p < 0,0005$ sırasıyla başlangıç ve 8. hafta değerleri) anlamlı olarak azaldı. Dördüncü ve 8. hafta değerleri arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 1, Şekil 6). Çalışma sonunda yapılan korelasyon analizlerinde TNF- α değişimi ile lipid paneli, CRP ve TGF- β 1 değişimleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo 4).



Şekil 6. Serum TNF- α düzeylerinin zamanla değişimi

Tablo 4. Başlangıç ve 8. hafta sonundaki TNF- α düzeylerindeki değişim ile Lipid parametreleri, hs-CRP ve TGF- β 1 düzeylerindeki değişim korelasyonu

	Korelasyon (r^2)	p
Total kolesterol(mg/dl)	-0,066	0,685
Trigliserid (mg/dl)	0,071	0,664
HDL kolesterol (mg/dl)	0,059	0,716
LDL kolesterol (mg/dl)	-0,051	0,753
hs-CRP (mg/dl)	0,012	0,940
TGF- β 1 (pg/ml)	0,312	0,051

Hastaların başlangıç, 4, 8. haftalardaki serum TGF- β 1 seviyeleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Çalışma sonunda TGF- β 1 düzeylerinde bazal değerler ve 4. hafta değerlerine göre anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 1).

Polietherosulfan diyalizör kullanılan (n:21) hasta grubu ve sentetik modifiye selülöz diyalizör kullanılan (n:19) hasta grubunun başlangıç, 4. ve 8. hafta değerlerinin karşılaştırılması Tablo 5’de gösterilmiştir. Çalışma başlangıcında hs-CRP düzeyleri polieterosulfan diyalizör kullananlarda anlamlı olarak daha düşüktü ($1,39\pm1,1$ ve $0,75\pm0,4$ mg/dl; $p=0,039$ sırasıyla sentetik modifiye selülöz ve polietherosulfan diyalizör kullanılan grupların değerleri). (Şekil 7, Tablo 5). İki grup arasında başlangıç TNF- α ve TGF- β 1 düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Statin tedavisinin 4. haftasında iki grup arasında hs-CRP, TNF- α ve TGF- β 1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışma sonunda ise hs-CRP, TNF- α değerleri bakımından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamasına karşın, TGF- β 1 düzeyleri polieterosulfan diyalizör kullananlarda anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 5, Şekil 8).

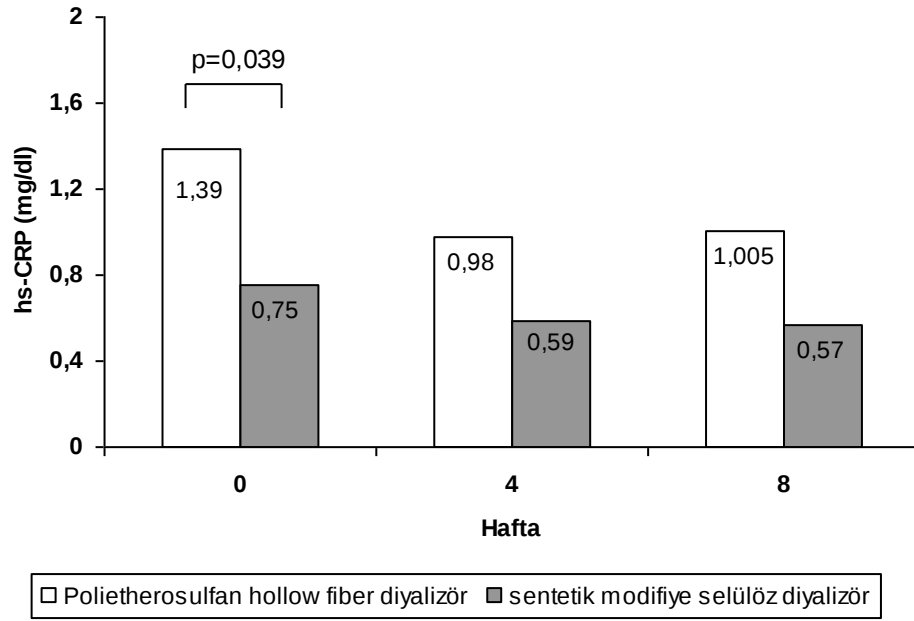
Tablo 5. İki diyalizör grubu arasında başlangıç, 4. ve 8. haftalarda serum hs-CRP, TNF- α ve TGF- β 1 düzeylerinin karşılaştırması

	Başlangıç		4. Hafta		8. Hafta		<i>p</i>		
	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II	0.hafta	4.hafta	8.hafta
hs-CRP (mg/dl)	1,39 $\pm$ 1	0,75 $\pm$ 0,4	0,98 $\pm$ 0,9	0,59 $\pm$ 0,3	1,0 $\pm$ 0,9	0,57 $\pm$ 0,5	0,039	0,093	0,90
TNF- α (pg/ml)	88,2 $\pm$ 53	70,3 $\pm$ 49	46,0 $\pm$ 38	47,1 $\pm$ 34	38,1 $\pm$ 27	45,7 $\pm$ 37	0,282	0,923	0,470
TGF- β 1 (pg/ml)	36,9 $\pm$ 10	31,4 $\pm$ 17	30,8 $\pm$ 12	27 $\pm$ 14	31,7 $\pm$ 10	26,9 $\pm$ 18	0,252	0,384	0,019

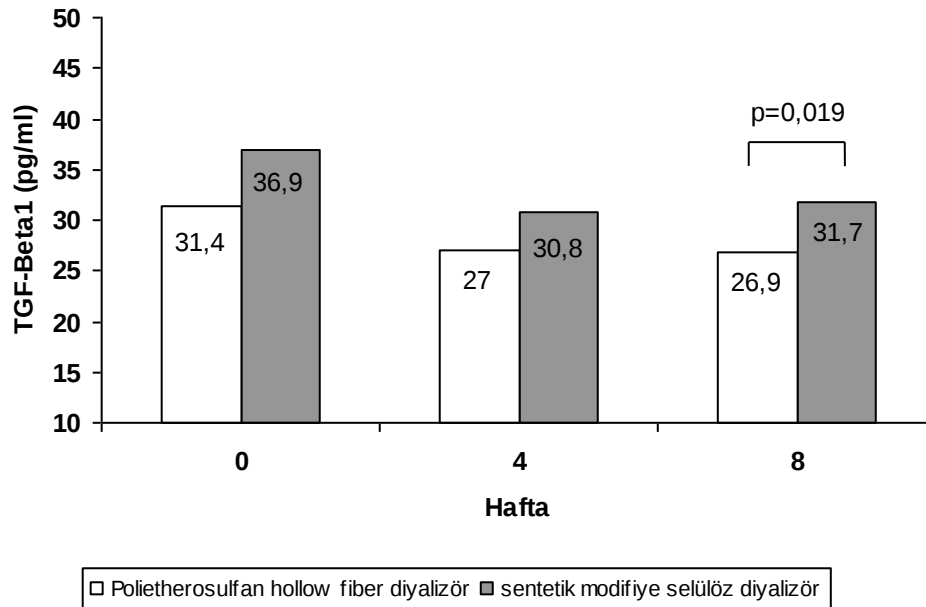
(Değerler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir)

Grup I: Sentetik modifiye selülöz diyalizör

Grup II: Polietherosulfan diyalizör



Şekil 7. İki diyalizör grubu arasında başlangıç, 4. ve 8. haftadaki serum hs-CRP değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 8. İki diyalizör grubu arasında başlangıç, 4. ve 8. haftadaki serum TGF-β1 değerlerinin karşılaştırılması

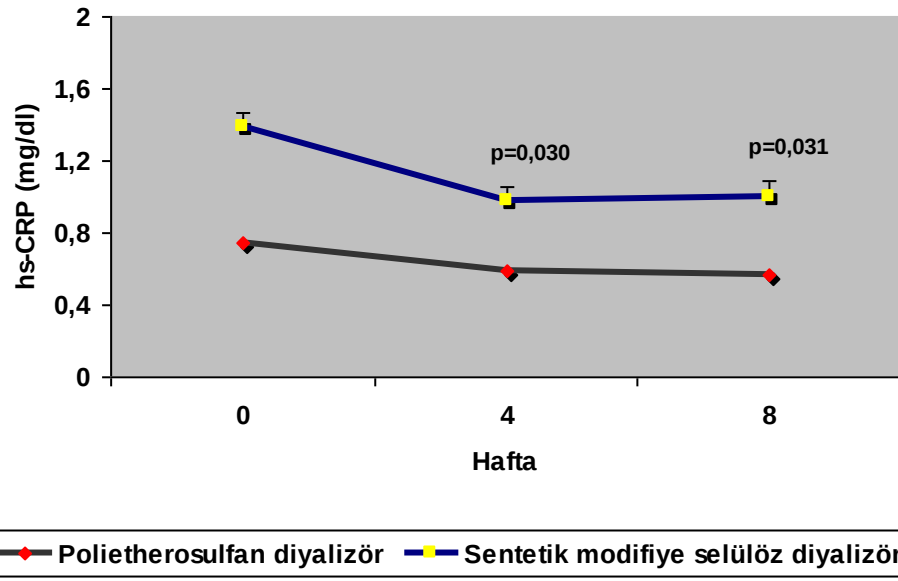
Sentetik modifiye selüloz diyalizör kullanılan (n:19) hasta grubunun başlangıç, 4. ve 8. hafta hs-CRP, TNF- α ve TGF- β 1 değerlerinin zamanla değişimi Tablo 6'da gösterilmiştir. Çalışma başlangıcına göre 4.hafta ($1,39 \pm 1,1$ ve $0,98 \pm 0,9$ mg/dl; $p=0,03$ sırasıyla başlangıç ve 4. hafta değerleri) ve 8. hafta sonunda ($1,39 \pm 1,1$ ve $1,0 \pm 0,9$ mg/dl; $p=0,031$ sırasıyla başlangıç ve 8. hafta değerleri) hs-CRP düzeyleri anlamlı olarak azaldı. Dördüncü ve 8. hafta değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 6, Şekil 9). Benzer olarak TNF- α düzeyleri başlangıca göre 4.hafta ($88,2 \pm 53$ ve 46 ± 38 pg/ml; $p=0,007$ sırasıyla başlangıç ve 4. hafta değerleri) ve 8. hafta sonunda ($88,2 \pm 53$ ve $38,1 \pm 27$ pg/ml; $p=0,002$ sırasıyla başlangıç ve 8. hafta değerleri) anlamlı olarak azaldı (Tablo 6, Şekil 10). Dördüncü ve 8. hafta TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışma sonunda TGF- β 1 düzeylerinde bazal değerler ve 4. hafta değerlerine göre anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Sentetik modifiye selüloz diyalizör kullanılan hastaların çalışma başlangıcı, 4, 8. haftalardaki hs-CRP, TNF- α ve TGF- β 1 düzeylerinin zamanla değişimi

	0 hafta	4.hafta	8.hafta	<i>p</i>		
				0-4.	0-8.	4-8.hafta
hs-CRP (mg/dl)	$1,39 \pm 1,1$	$0,98 \pm 0,9$	$1,005 \pm 0,9$	0,030	0,031	AD
TNF- α (pg/ml)	$88,2 \pm 53$	$46,03 \pm 38$	$38,1 \pm 27$	0,007	0,002	AD
TGF- β 1 (pg/ml)	$36,9 \pm 10$	$30,8 \pm 27$	$31,7 \pm 10$	AD	AD	AD

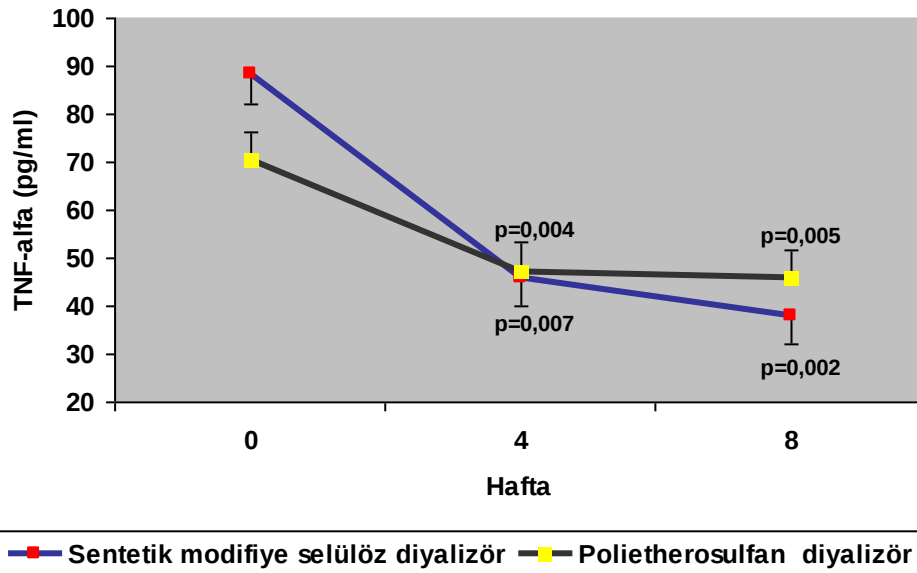
(Değerler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir)

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil



P değerleri başlangıç değerlerine göredir.

Şekil 9. Sentetik modifiye selülöz ve Poliethersulfan diyalizör kullanılan hastalarda hs-CRP düzeylerinin zamanla değişimi.



P değerleri başlangıç değerlerine göredir.

Şekil 10. Sentetik modifiye selülöz ve Poliethersulfan diyalizör kullanılan hastalarda TNF-α düzeylerinin zamanla değişimi.

Polietherosulfan diyalizör kullanılan hastaların (n:21) başlangıç, 4. ve 8. hafta hs-CRP, TNF- α ve TGF- β 1 değerlerinin zamanla değişimi Tablo 7’de gösterilmiştir. TGF- β 1 ve hs-CRP düzeylerinde bazal değerler 4. ve 8.hafta değerlerinde anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışma başlangıcına göre 4.hafta ($70,3 \pm 49$ ve $47,15 \pm 34$ pg/ml; $p=0,004$ sırasıyla başlangıç ve 4. hafta değerleri) ve 8. hafta sonunda ($70,3 \pm 49$ ve $45,7 \pm 37$ pg/ml; $p=0,005$ sırasıyla başlangıç ve 8. hafta değerleri) TNF- α düzeyleri anlamlı olarak azaldı. TNF- α ’nın 4. ve 8. hafta değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 7, Şekil 10).

Tablo 7. Polietherosulfan diyalizör kullanılan hastaların çalışma başlangıcı, 4, 8. haftalardaki hs-CRP, TNF- α ve TGF- β 1 düzeylerinin zamanla değişimi

	Başlangıç	4.hafta	8.hafta	<i>p</i>		
				0-4.	0-8.	4-8. hafta
hs-CRP (mg/dl)	$0,75 \pm 0,4$	$0,59 \pm 0,3$	$0,57 \pm 0,5$	AD	AD	AD
TNF- α (pg/ml)	$70,3 \pm 49$	$47,15 \pm 34$	$45,7 \pm 37$	0,004	0,005	AD
TGF- β 1 (pg/ml)	$31,4 \pm 17$	27 ± 14	$26,9 \pm 18$	AD	AD	AD

(Değerler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir)

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil

Polietherosulfan diyalizör (n:21) ve sentetik modifiye selülöz diyalizör kullanılan (n:19) hastalarda bazal değerlere göre 4. ve 8.haftadaki hs-CRP ve TNF- α değişimi iki diyalizör grubu arasında karşılaştırıldığında farklı diyalizör kullanılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Polietherosulfan diyalizör (n:21) ve sentetik modifiye selülöz diyalizör kullanılan (n:19) hastalarda bazal değerlere göre 4. ve 8.haftadaki hs-CRP ve TNF- α değişiminin karşılaştırılması.

Δ	Grup I (n:19)	Grup II (n:21)	<i>p</i>
Δ 0-4. hafta hs-CRP (mg/dl)	$0,40 \pm 0,74$	$0,16 \pm 0,43$	0,21
Δ 0-4. hafta TNF- α (pg/ml)	$42,1 \pm 60,6$	$23,2 \pm 32,5$	0,23
Δ 0-8. hafta hs-CRP (mg/dl)	$0,38 \pm 0,72$	$0,18 \pm 0,39$	0,27
Δ 0-8. hafta TNF- α (pg/ml)	$50 \pm 60,6$	$24,6 \pm 35,6$	0,11

(Değerler belirtilen zamanlar arasındaki farkın aritmetik ortalaması $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir)

Grup I: Sentetik modifiye selülöz diyalizör

Grup II: Polietherosulfan diyalizör

5.TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastalarında aterosklerotik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar oldukça sık olarak görülmektedir (1,36). Üremik hastalarda dislipidemi sık görülen bir durum olup bu hastalardaki aterosklerozun esas nedeni olduğu düşünülmektedir (36). Hemodiyaliz hastalarında sıklıkla görülen dislipidemi şekli orta derecede hipertrigliseridemi ve HDL kolesterol düzeylerindeki azalmadır (14,15). Kasiske ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hemodiyalize giren hastaların %38’de LDL kolesterol düzeyleri 130 mg/dl’nin üzerinde olduğu bulunmuştur (37). Harris ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise hemodiyalize giren hastaların %44’de LDL kolesterol düzeyleri 116 mg/dl’nin üzerinde olduğu bulunmuştur (38). Bizim çalıştığımız merkezlerdeki hemodiyaliz hastalarının %37,5’da LDL kolesterol düzeyleri 100 mg/dl’nin üzerindeydi.

Böbrek yetmezlikli hastalarda dislipidemi sıklıkla görülmesine karşın bu hastalarda statinlerin etkinliği ve güvenliği konusunda az sayıda çalışma bulunmaktadır. Muhtemelen bunun nedeni bu hastalardaki rabdomiyoliz riskinin yüksek olmasıdır. Fakat bu hastalarda fizik muayene ve biyokimyasal parametrelerin yakın takip edilmesinden dolayı rabdomiyoliz erken dönemde saptanıp buna yönelik önlem alınabilmektedir.

Hemodiyaliz hastalarında dislipidemi tedavisi ile aterosklerotik kalp ve periferik arter hastalıklarının gelişiminin azalacağı düşünülmektedir (39). Böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda statinlerin kardiyovasküler olay sıklığında, kardiyovasküler ve total mortalite de belirgin azalmaya yol açtığı bilinmektedir (40). Benzer sonuçlar diyaliz hastalarında da gösterilmiştir (39). Diyaliz hastalarında statin tedavisinin kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı ile ilgili büyük çaplı çalışmalar olmamakla beraber, bu hastalarda dislipidemi tedavisinde statinlerin etkin ve güvenli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (14,36,39). Seliger ve arkadaşlarının diyalize giren böbrek hastalarında statin kullanımı ile ilgili yaptığı bir metaanalizde, kullanılan ilaç ve doza bağlı olarak statinlerin total kolesterolde %20- 33 oranında, LDL kolesterolde ise %20-40 oranında bir azalmaya yol açtıkları bildirilmiştir (14). Bu metaanalizde 11 çalışmanın sadece 2’sinde HDL kolesterolde % 7-18 oranında anlamlı yükselme

bulunmuştur. Yedi çalışmada ise trigliserit düzeylerinde %14-34 oranında azalma bulunmuştur (14). Ikejiri ve arkadaşlarının hemodiyalize giren hastalarda yaptığı bir çalışmada atorvastatin 10 mg/gün tedavisi ile çalışmanın 4. haftasında total kolesterolde %27, LDL kolesterolde %40, trigliserid düzeylerinde ise %14 oranında azalma olduğunu göstermişlerdir (41). Aynı çalışmada HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı farklılık bulunamamıştır (41). Navarro ve arkadaşlarının hemodiyalize giren diyabetik hastalarda yaptığı 16 haftalık bir çalışmada ise atorvastatin 10 mg/gün tedavisi ile total kolesterolde %18,5, LDL kolesterolde %22, trigliserid düzeylerinde ise %19 oranında azalma olduğunu göstermişlerdir (15). Aynı çalışmada HDL kolesterol düzeylerinde ise anlamlı farklılık bulunamamıştır (15).

Bizim yaptığımız çalışmada ise diyaliz hastalarında 8 haftalık Atorvastatin 10 mg/gün tedavisi ile total kolesterolde %22,8, LDL kolesterolde ise %25,5 oranında anlamlı düzeyde bir azalma oldu. Trigliserid düzeylerinde %9,9 oranında azalma, HDL kolesterol düzeylerinde %2,4 oranında bir artış tespit etmemize rağmen bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda total kolesterol ve LDL kolesterolün başlangıç düzeylerine göre 4. haftadaki düşüşün 8. haftada da anlamlı olarak devam etmesi, zamanla bu parametrelerin daha da düşebileceğini düşündürmektedir.

Üremik hastalarda genel popülasyona göre önemli derecede artmış kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye bu hastalardaki hızlanmış ateroskleroz ve üremi ile ilişkili metabolik değişikliklerin önemli etkisi vardır. Aterosklerotik vasküler hastalıkların patogenezinin anlaşılmasındaki ilerlemelerden sonra inflamasyonun aterogeneizde merkezi rol oynadığı görülmüştür (4). Ateroskleroz tek bir hastalık antitesi olmayıp damar duvarındaki düz kas hücreleri ve endotele karşı çok çeşitli etkilerle oluşan bir süreçtir. İnsan ve hayvanlardaki çok sayıdaki gözlemlerle 'hasar-yanıt' hipotezi ortaya atılmıştır. Farkedilebilen en erken lezyondan, fibröz plak oluşumuna kadar ki tüm bu süreç inflamatuvar yanıtla sıkı bağlantılıdır (4).

İnflamasyonun aterosklerozdaki anahtar rolü ilgili kanıtları göz önünde bulundurursak, vasküler hastalık ya da vasküler olay risk faktörlerinin varlığını göstermek için dolaşan inflamasyon markerleri potansiyel araçlardır (34). CRP; IL-6, IL-1, ve TNF- α gibi değişik proinflamatuvar sitokinlerin kontrolünde karaciğerde üretilen akut faz proteinlerinin prototipidir (42). Doku hasarı, infeksiyon ve inflamasyona

bağlı sitokin aracılı cevap sonrası dolaşımdaki konsantrasyonları hızlı ve dramatik olarak artar (42) Klinik ve eksperimental çalışmalardan elde edilen kanıtlar CRP'nin ateroskleroz patogenezinde; kompleman sisteminin aktivasyonu, monositlerden doku faktörü üretiminin uyarılması gibi çeşitli mekanizmalarla ateroskleroz komplikasyonlarına direkt katkıda bulunabileceğini ortaya koymuştur (42). CRP son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda infeksiyon markeri veya devam eden inflamatuvar hastalığın aktivite parametresi olarak kullanılabilir (42). Yapılan çalışmalarda hemodiyalize giren hastalarda normal popülasyona göre CRP düzeyleri belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (43). Prediyaliz, hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarının yaklaşık %30-50'de yükselmiş CRP düzeyleri ile beraber inflamatuvar yanıt aktivasyonu tanımlanmıştır (20). Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda yapılan prospektif çalışmalarda, yüksek CRP düzeyleri ile kardiyovasküler mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (42,44).

Son zamanlarda statinlerin renal ve nonrenal hastalarda CRP seviyelerini azalttığı ve önemli anti-inflamatuvar özellikleri olduğu gösterilmiştir (45,46). Hemodiyaliz hastalarında statinlerin CRP düzeylerine etkisi ile ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Van den Akker ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yaptığı 18 haftalık bir çalışmada atorvastatin ve simvastatin tedavisi ile lipid panelinde anlamlı düşüklük görülmesine rağmen, hs-CRP düzeylerini anlamlı olarak azaltmadıklarını rapor etmişlerdir (47). Bunun aksine Vernaglion ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yaptığı 6 aylık randomize, prospektif bir çalışmada atorvastatin 10 mg/gün tedavisi ile total kolesteroldeki düşüklükten bağımsız olarak hs-CRP düzeylerinde anlamlı azalma olduğunu rapor etmişlerdir (48). Benzer olarak Chang ve arkadaşlarının 62 hemodiyaliz hastasında yaptığı 8 haftalık bir çalışmada 20 mg/gün dozunda simvastatin tedavisi ile hs-CRP'de %47,9 oranında anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir (46).

Bizim yaptığımız çalışmada ise literatüre benzer olarak hs-CRP düzeyleri, lipid düzeylerinden bağımsız olarak çalışmanın 4. ve 8. haftasında başlangıç düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı. Yapılan çalışmalarda biouyumsuz membran kullanılan hemodiyaliz hastalarında, biouyumlu membran kullanılanlara göre daha fazla CRP artışı görülmüştür (49). Bizim çalışmamızda da benzer olarak çalışma başlangıcında, sentetik modifiye selülöz diyalizör kullanan hastaların hs-CRP düzeyleri, polietheorsulfan diyalizör kullananlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Fakat

çalışmanın 4 ve 8. haftasında, farklı diyalizör kullanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Böylece atorvastatinin sentetik modifiye selülöz diyalizör kullanan hastalarda başlangıçta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olan hs-CRP değerlerini, 4 ve 8. haftada poliethersulfan diyalizör kullanan hastaların değerlerine indirdiğini gördük. Bu sonuç hemodiyaliz hastalarında statinlerin lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak yüksek hs-CRP düzeylerini azaltabileceğini göstermektedir.

Son zamanlarda yapılan çeşitli eksperimental çalışmalarda aterosklerozda sitokinlerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Aterosklerotik değişikliklerin kısmen anti-aterojenik, aterojenik sitokinler ve büyüme faktörleri arasındaki dengesizlikler sonucunda oluşabileceği düşünülmektedir (6). İnflamasyonun primer mediatörlerinden birisi olan TNF- α aterojenik bir proinflamatuvar sitokindir. Statin tedavisi sırasında TNF- α 'nın erken dönemde ve sensitif olarak inflamatuvar durumun göstergesi olarak kullanılabileceğini destekleyen yayınlar bulunmaktadır (50). Solheim ve arkadaşları hiperkolesterolemik hastalar üzerinde yaptığı plasebo kontrollü sekiz haftalık bir çalışmada, 40 mg/gün pravastatinin plasebo ile karşılaştırıldığında TNF- α düzeylerini anlamlı ölçüde azalttığını göstermişlerdir (50). Benzer olarak Rosenson ve arkadaşları bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan hiperkolesterolemik hastalarda yaptığı yedi haftalık bir çalışmada, 40 mg/gün pravastatinin TNF- α düzeylerini %21 oranında anlamlı ölçüde azalttığını göstermişlerdir (43). Elia Ascer ve arkadaşları tarafından hiperkolesterolemik hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise 8 haftalık 20-40 mg/gün dozunda atorvastatin tedavisi ile lipid düzeylerinden bağımsız olarak TNF- α düzeylerinde anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (51).

Hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda sitokin transkripsiyonu ve/veya üretiminin esas nedenleri olarak; periferik mononükleer hücrelerin diyaliz membranı ile direkt teması, hemodiyaliz sırasında kompleman aktivasyonu gelişmesi ve diyalizattan kan kompartmanına bakteri kaynaklı ürünlerin transportunun olduğu düşünülmektedir (23). Ayrıca bu hastalarda sitokin klirensinin azalması, oksidatif ve karbonil stres üretimindeki artış, kanın ekstrakorpeal dolaşımı, hipervolemi, biouyumsuz membran ve/veya nonsteril diyalizat kullanımı serum proinflamatuvar sitokin düzeylerinde artışa yol açabilmektedir (22,44). Artan TNF- α düzeyleri

adezyon moleküllerinin ekspresyonunu stimüle etmekte ve böylece nötrofillerin inflamasyon bölgesine göçünü artırmaktadır. Ayrıca TNF- α subendotelyal alandaki makrofajların ve düz kas hücrelerinin apoptozuna neden olarak aterosklerotik nekrotik çekirdeğin oluşmasına katkıda bulunmaktadır.

Hemodiyalize giren hastalarda inflamasyon ve proinflamatuvar sitokin seviyelerinin arttığı (39) düşünülür ise bu hastalarda statinlerin antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle daha da faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Bizim bilgilerimize göre literatürde hemodiyaliz hastalarında statin tedavisinin TNF- α düzeylerine etkisi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada ise hemodiyaliz hastalarında atorvastatin 10 mg/gün tedavisi ile TNF- α düzeyleri 4. haftada bazal değerlere göre %40 oranında anlamlı düzeyde azaldı. Çalışma sonunda ise bazal değerlere göre %46 oranında anlamlı düzeyde bir azalma olduğunu gösterdik. TNF- α düzeylerindeki azalma statin tedavisi sonrası LDL kolesteroldeki azalma ile kolaylıkla açıklanabilir. Azalmış LDL kolesterol seviyelerine bağlı olarak daha az okside LDL oluşmakta ve bu durum makrofaj, endotelyal hücreler ve düz kas hücrelerinden TNF- α üretimini azaltmaktadır (50). Bizim çalışmamızda TNF- α düzeylerindeki bu azalma lipid düzeylerindeki azalma ile korele değildi. Fakat TNF- α 'daki bu düşüş okside LDL seviyesindeki düşüş ile ilgili olabilir. Ancak çalışmamızda okside LDL düzeylerini ölçmediğimiz için TNF- α 'daki bu düşüşün nedeni belirleyebilmek olası değildir. Eksperimental modellerde statinler ile kolesterolün azaltılması sonucu aterosklerotik plak içindeki inflamatuvar hücrelerin miktarında azalma saptanmıştır (8). Ayrıca hiperkolesterolemik hastalarda statin tedavisi ile monositlerin endotele adhezyonunda azalma görülmüştür (8). Statin tedavisi sonucu aterosklerotik lezyonlarda inflamatuvar hücrelerin azalması, bu hücrelerden salınan TNF- α 'daki düşüşü açıklayabilir. Aynı zamanda statinlerin monosit ve makrofajlardan TNF- α sekresyonunu azalttığı düşünülmektedir (33,34). Diğer taraftan statinler tarafından mevolonat yolundan oluşan nonsterol bileşiklerin sentezinin azaltılması, inflamatuvar sitokin düzeylerinde azalmaya yol açabilir (33). Ayrıca statinlerin T ve B lenfosit aktivasyonlarını inhibe ederek inflamatuvar yanıt oluşumunu azaltabilmektedirler (8,33). Statinlerin lipid düzeylerine olan olumlu etkisinin ötesinde trombüs formasyonu, plak

stabilitesi, endotel fonksiyonlarının düzenlenmesi üzerine de olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir (50). Bu bakımdan TNF- α düzeylerinde ki bu azalma atorvastatinin lipid düşürücü etkisinin ötesinde pleotropik etkilerine bağlı olabilir.

Yapılan çalışmalarda TNF- α , interlökin-1 beta (IL-1 β) ve IL-6 gibi bazı sitokinlerin karaciğerden VLDL ve trigliserid sekresyonunu uyararak ve lipolizi artırarak dolaşan serbest yağ asiti ve serum trigliserid düzeylerinde hızlı bir artışa yol açtığı gösterilmiştir (5). Diğer taraftan artmış TNF- α 'nın; apolipoprotein E sekresyonunda azalma, in vitro ortamda vasküler hücrelerin kalsifikasyonunda ilerleme, insülin rezistansı ve endotelial disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (45). TNF- α hepatosit, endotelial hücreler ve adipoz dokuda plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) ekspresyonunu etkileyerek prokoagulan duruma yol açabilir. Ayrıca akut koroner olay sonrası, koroner olayın tekrarlama ihtimalinin artmış TNF- α düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52). Hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda TNF- α ve IL-6 gibi dolaşan proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin yükselmesi mortalite ile ilişkili bulunmuştur (26). Bu hastalarda dolaşan proinflamatuvar sitokin seviyelerinin azaltılması, surveyin düzeltilmesine katkıda bulunmaktadır (23).

TGF- β 1 aterosklerotik plaklarda yaygın olarak eksprese edilen antiinflamatuvar bir sitokindir (28). Aterosklerotik proseste TGF- β 1'in rolü ile ilgili araştırmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Grainger ve arkadaşları ilerlemiş koroner ateroskleroza olan hastalarda, koroner ateroskleroza olmayanlara göre aktif TGF- β 1 düzeylerinin daha düşük seviyelerde olduğunu göstermiştir (53). Sonradan Erren ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada şiddetli iskemik kalp hastalığı olan hastalarda serum TGF- β 1 seviyelerinin düşük olduğu doğrulanmıştır (54). Karşıt olarak bazı makalelerde ise vasküler hasarda özellikle restenotik lezyonlarda TGF- β 1'in yüksek olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (55). Bununla beraber ilerlemiş aterosklerotik lezyonların gelişiminde TGF- β 1'nin direkt rolü ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Hemodiyalize giren hastalarda yapılan çalışmalarda ise sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum TGF- β 1 düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (6,56).

Statinlerin TGF- β 1 düzeylerine olan etkisi ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda olup, çelişkili sonuçlar vermektedir. Sung ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diabetik ratlarda lovastatinin glomerular TGF- β 1 mRNA ekspresyonunu suprese ederek diabetik nefropati gelişim ve progresyonunu geciktirdiği gösterilmiştir (57). Benzer olarak yapılan başka bir çalışmada ise subtotal nefrektomi yapılmış ratlarda 12 haftalık atorvastatin tedavisinin, renal TGF- β 1 gen ekspresyonunu lipid düzeylerinden bağımsız olarak azalttığı gösterilmiştir (58). Karşıt olarak başka bir çalışmada balon ile koroner hasar oluşturulan tavşanlarda dört haftalık statin tedavisi ile TGF- β 1 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (59). Porreca ve arkadaşlarının hiperkolesterolemik hastalarda yaptığı 6 haftalık bir çalışmada ise pravastatinin plazma TGF- β 1 düzeylerini lipid düzeylerinden bağımsız olarak artırdığı gösterilmiştir (60).

Bizim bilgilerimize göre literatürde hemodiyaliz hastalarında statin tedavisinin TGF- β 1 düzeylerine etkisi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda atorvastatin tedavisi sonrası 4. ve 8. haftada serum TGF- β 1 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Statinlerin TGF- β 1 düzeylerine olan etkisi ile ilgili bulgular farklı çalışma protokolü ve hücreye spesifik olarak değişiyor gibi görünmektedir. Ayrıca böbrek yetmezliğinin kendisi ve/veya hemodiyaliz tedavisinin, serum TGF- β 1 düzeylerini etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak hemodiyaliz hastalarında 8 haftalık 10 mg/gün atorvastatin tedavisi ile total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. Trigliserit düzeylerinde düşme, HDL kolesterol düzeylerinde artış olmasına rağmen bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnflamatuar markerlerden hs-CRP ve TNF- α düzeyleri lipid parametrelerinden bağımsız olarak azaldı. Bu azalmanın klinik önemi ile ilgili yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

- Hemodiyaliz hastalarında 8 haftalık atorvastatin tedavisi ile başlangıç düzeylerine göre, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde sırasıyla %22,8 ve %25,5 oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma oldu.
- Çalışma sonunda trigliserid düzeylerinde bazal değerlere göre %9,9 oranında azalma, HDL kolesterol düzeylerinde %2,4 artış tespit edilmesine rağmen bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Çalışma sonunda bazal değerlere göre hs-CRP ve TNF- α düzeyleri sırasıyla %26,6 ve %46,5 oranında anlamlı olarak azaldı. TGF- β 1 düzeylerinde ise çalışma sonunda, bazal değerler ve 4. hafta değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
- Çalışma sonunda yapılan korelasyon analizlerinde hs-CRP değişimi ile lipid paneli, TNF- α ve TGF- β 1 değişimleri arasında korelasyon bulunmadı.
- Yapılan korelasyon analizlerinde TNF- α değişimi ile lipid paneli, CRP ve TGF- β 1 değişimleri arasında korelasyon bulunmadı.
- Çalışma başlangıcında hs-CRP düzeyleri polieterosulfan diyalizör kullananlarda sentetik modifiye selülöz diyalizör kullananlara göre anlamlı olarak daha düşüktü. TNF- α ve TGF- β 1 düzeylerinde ise anlamlı farklılık yoktu.
- Hastaların çalışma başlangıcı, 4 ve 8. haftalardaki bakılan karaciğer enzimleri ve kreatin kinaz düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadı.
- Hastalarda statin kullanımı ile ilgili bir yan etki izlenmedi.
- Hiperlipidemik hemodiyaliz hastalarında ateroskleroz ve komplikasyonlarının önlenmesinde statinler etkili ve güvenli olarak kullanılabilirler.
- Hemodiyaliz hastalarında statin tedavisi ile hs-CRP ve TNF- α 'daki düşüşün klinik anlamı ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.TÜRKÇE ÖZET

HEMODİYALİZ HASTALARINDA ATORVASTATİNİN LİPİD PANELİ VE İNFLAMATUAR SİTOKİNLERE ETKİSİ

Hemodiyaliz hastalarında hızlanmış ateroskleroz sonucu yaygın olarak kardiyovasküler hastalıklar görülmektedir. Bu hastalarda sıklıkla görülen dislipidemi ve inflamasyon, hızlanmış aterosklerozun başlıca nedenleridir. Son yıllarda statinlerin lipid düşürücü etkilerine ilave olarak immünmodülatör ve anti-inflamatuvar özelliklerinin olduğu da bilinmektedir.

AMAÇ: Hemodiyalize giren hastalarda atorvastatinin lipid profili ve çeşitli inflamatuvar sitokinelere etkisini araştırmak.

YÖNTEM: Çalışmaya haftada üç defa hemodiyalize giren, altı haftalık diyet ve egzersiz tedavisine rağmen düşük yoğunluklu kolesterol (LDL-kolesterol) düzeyleri 100 mg/dl'den yüksek olan hemodiyaliz hastaları alındı. Lipid profili ve inflamatuvar sitokin düzeylerini etkileyebilecek hastalığı olanlar ve/veya ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma başlangıcında hastalara atorvastatin 1x10 mg/gün verildi. Tedavi öncesi, tedavinin 4. ve 8. haftasında rutin biyokimyasal parametreler, lipid profili, yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hs-CRP) ve sitokin (tümör nekrozis alfa (TNF- α), transforming growth faktör beta-1 (TGF- β 1)) düzeyleri çalışıldı.

BULGULAR: Çalışmaya %42,5'si (n:17) kadın, %57,5'i (n:23) erkek toplam 40 hasta alındı. Hastaların yaş ortalamaları 52,05 $\pm$ 14 (20-69) yıl idi. Çalışma sonunda, başlangıç düzeylerine göre Trigliserit (-22,8 %, $p<0,0005$), LDL kolesterol (-25,5 %, $p<0,0005$), TNF- α (-46,5 %, $p<0,0005$) ve hs-CRP (-26,6 %, $p=0,004$) düzeylerinde belirgin azalma tespit edildi. HDL kolesterol, TG and TGF- β 1 düzeylerinde ise anlamlı değişiklik izlenmedi. Çalışma süresince karaciğer fonksiyon testleri, CPK düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadı. Statin kullanımına bağlı yan etki izlenmedi.

SONUÇ: Hemodializ hastalarında 8 haftalık atorvastatin tedavisi ile serum lipid profilinde oluşan olumlu değişikliklerin yanı sıra inflamasyon belirteçlerinde gerileme saptanmıştır. Bu hastalarda atorvastatin tedavisi güvenli olarak kullanılabilir.

8.SUMMARY

THE EFFECT OF ATORVOSTATIN ON THE LIPID PROFILE AND INFLAMMATORY CYTOKINES IN HEMODIALYSIS PATIENTS.

Cardiovascular disease as a result of accelerated atherogenesis is common in long-term hemodialysis (HD) patients. Dyslipidemia and chronic low-grade inflammation may be a major contributor in this process. Recently, statins have shown a modulation of the immune system and anti-inflammatory properties in addition to their lipid-lowering effect.

OBJECTIVE: The aim of our study was to evaluate the effects of atorvastatin on lipid profile and plasma levels of several mediators of inflammation in end-stage renal disease under HD therapy.

METHODS: Hemodialysis patients who underwent hemodialysis three times a week and had low-density cholesterol (LDL-cholesterol) levels higher than 100 mg / dl despite diet and exercise therapy for six weeks were included in the study. Patients with diseases that could affect lipid profile and inflammatory cytokine levels and / or patients using drugs were excluded from the study. At the beginning of the study, atorvastatin 1x10 mg / day treatment was initiated. Routine biochemical parameters, lipid profile, high sensitivity C reactive protein (hs-CRP) and cytokine (tumor necrosis alpha (TNF- α), transforming growth factor beta-1 (TGF-1)) levels were measured before treatment and at the 4th and 8th weeks of treatment.

RESULTS: A total of 40 patients (42.5% (n: 17) female and 57.5% (n: 23) male) were included in the study. The mean age of the patients was 52.05 ± 14 (20-69) years. Atorvastatin administration for 8 weeks significant decreases of TC (-22,8 %, $p < 0,0005$), LDL-C (-25,5 %, $p < 0,0005$), TNF- α (-46,5 %, $p < 0,0005$) and hs-CRP (-26,6 %, $p = 0,004$) were observed. No significant changes were observed in HDL-C, TG and TGF- β 1 levels. Atorvastatin treatment did not affect the creatinine kinase level, and no classical adverse effects were observed during the study

CONCLUSION: These results suggest that administration of atorvastatin is safe in patients on long-term HD therapy and, in addition to the lipid-lowering effect, atorvastatin had an antiinflammatory effect in HD patients.

9.KAYNAKLAR

1. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*, 290: 667-671, 1974.
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 9 (suppl 12): 16-23, 1998.
3. Santoro A and Mancini E: Cardiac effects of chronic inflammation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 17 (Suppl 8): 10–15, 2002.
4. Ross R: Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Eng J Med* 340:115-126.1999.
5. Tzanatos HA., Agroyannis B, Chondros C, Kapetanaki A, Fourtounas C, Soubassi L and Kopelias I. Cytokine Release and Serum Lipoprotein (a) Alterations During Hemodialysis. *Artificial Organs*. 24: 329, 2000.
6. Stefoni S, Cianciolo G, Donati G, Dormi A, Silvestri MG, Coli L, Pascalis AD and Iannelli S. Low TGF- β serum levels are a risk factor for atherosclerosis disease in ESRD patients. *Kidney Int*. 61(1): 324, 2002.
7. Robertson AK, Rudling M, Zhou X, Gorelik L, Flavell RA, Hansson GK. Disruption of TGF-beta signaling in T cells accelerates atherosclerosis. *J Clin Invest*. 112(9):1342-50, 2003.
8. Ferro D, Parrotto S, Basili S, Alessandri C, Violi F: Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 36: 427–431, 2000.
9. Marcello Rattazzi, Massimo Puato, Elisabetta Faggin, Barbara Bertipaglia, Franco Grego, Paolo Pauletto. New markers of accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. *J Nephrol* 16: 11-20,2003.

10. J. Galle and C. Wanner. Oxidative stress and vascular injury-relevant for atherogenesis in uraemic patients? . *Nephrol Dial Transplant*, 12: 2480–2483,1997.
11. Köken T, Kahraman A, Serteser M, Gökçe Ç. Hemodiyaliz ve Oksidatif Stres. *Kocatepe Tıp Dergisi* 5; 9-13, 2004.
12. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, et al. Oxidative stress and hemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 16:335-340. 2001.
13. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Tanaka M, Kawasaki K, Tabata T, Inoue T, Morii H. Atherogenic lipoprotein changes in the absence of hyperlipidemia in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Atherosclerosis* 131; 229–236,1997.
14. Stephen L. Seliger and Catherine O. Stehman-Breen. Are HMG-CoA Reductase Inhibitors Underutilized in Dialysis Patients?. *Seminars in Dialysis*. 16(3);179,2003.
15. Juan F. Navarro, Carmen Mora, Mercedes Muros, Gabriela García-Idoate. Effects of Atorvastatin on Lipid Profile and Non-Traditional Cardiovascular Risk Factors in Diabetic Patients on Hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 95:128–135,2003.
16. Mustafa Şan. Anti-Oksidanlar ve Koroner Kalp Hastalığı. *Lipid Gündemi*. Ocak 2002.
17. Guttormsen AB, Ueland PM, Svarstad E, Refsum H. Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure. *Kidney Int*. 52(2):495-502. 1997.
18. Massy ZA, Ceballos I, Chadeaux-Vekemens B, Nguyen-Khoa T, Descamps-Latscha B, Drueke TB, Jungers P.: Homocyst(e)ine, oxidative stress, and endothelium function in uremic patients. *Kidney Int Suppl*. 78:243-5. 2001.
19. Vanholder R, Van Biesen W. Incidence of infectious morbidity and mortality in dialysis patients. *Blood Purif*. 20(5):477-80, 2002.

20. George A. Kaysen. The Microinflammatory State in Uremia: Causes and Potential Consequences. *J Am Soc Nephrol* 12:1549-1557, 2001.
21. Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation* 100(4):20-8,1999.
22. George A. Kaysen and Jason P. Eiserich. Characteristics and Effects of Inflammation in End-Stage Renal Disease. *Seminars in Dialysis*. 16: 438–446,2003.
23. Pertosa G, Grandaliano G, gesualdo L, and Schena PF. Clinical revelence of cytokine productionin hemodialysis. *Kidney Int*, 58. (Suppl.76) :104-111,2000.
24. Walter H. Hörl. Hemodialysis Membranes: Interleukins, Biocompatibility, and Middle Molecules *J Am Soc Nephrol* 13: 62–71, 2002.
25. Hakim RM, Held FJ, Stannard DC, Wolfe RA, Port FK, Daugirdas JT, Agodoa L: Effects of dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 50:566-570, 1996.
26. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, Cruz I, Yanovski JA, Veis JH: Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 236–244, 1998.
27. Eren Erken. Sitokinler. *Aktüel Tıp Dergisi*. Cilt 3. Sayı 2. sayfa 107. Şubat 1998.
28. Mallat Z, Gojova A, Fournigault CM, Esposito B, Kamaté C, Merval R, Fradelizi D, Tedgui A. Inhibition of Transforming Growth Factor- β Signaling Accelerates Atherosclerosis and Induces an Unstable Plaque Phenotype in Mice. *Circulation Research* 89:930-934. 2001.
29. S.Özbek, E. Erken, R. Güneşçar, A. Canataroğlu. Ailesel akdeniz ateşli hastalarda tümör nekroz faktör. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* sayfa: 106-108, cilt: 21, sayı: 2, 1996.

30. Eren Erken. Sitokinler. Aktüel Tıp Dergisi. Cilt 3. Sayı 2. s 99. Şubat 1998.
31. Bernhard Schieffer, MD, and Helmut Drexler, MD. Role of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Cyclooxygenase-2 Inhibitors, and Aspirin in Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Treatment of Cardiovascular Diseases. The American Journal of Cardiology. vol. 91 (12a) June 19, 2003
32. Gabriele Weitz-Schmidt. Statins as anti-inflammatory agents Trends in Pharmacological Sciences Vol.23 No.10 October 2002.
33. Gavin J Blake and Paul M Ridker. Are statins anti-inflammatory? Curr Control Trials Cardiovasc Med 1:161–165,2000.
34. Gavin J. Blake, Paul M. Ridker. Novel Clinical Markers of Vascular Wall Inflammation. Circulation. October 26, 763-771, 2001.
35. V. Clinical algorithms on cardiovascular risk factors in renal patients: Nephrol Dial Transplant 15(Suppl 5):123-154, 2000.
36. Nishikawa O, Mune M, Miyano M, Nishide T, Nishide I, Maeda A, Kimura K, Takahashi T, Kishino M, Tone Y, Otani H, Ogawa A, Maeda T, Yukawa S: Effect of simvastatin on the lipid profile of hemodialysis patients. Kidney Int 56(suppl 71):219-221, 1999.
37. Kasiske B: Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. Am J Kidney Dis 32(suppl 3):S142-S156, 1998.
38. Harris K, Thomas M, Short C, Moore R: Assessment of the efficiency of treatment of dyslipidaemia in renal outpatients. J Nephrol 15: 263-269, 2002.
39. Seliger S L., Weiss NS, Gillen DL, Kestenbaum B, Ball A, Sherrard DJ and Catherine O. Stehman-Breen . HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. Kidney Int. 61 (1): 297- January 2002.

40. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344: 1383-1389, 1994.

41. Ikejiri A, Hirano T, Murayama S, Yoshino G, Gushiken N, Hyodo T, Taira T and Adachi M. Effects of Atorvastatin on Triglyceride-Rich Lipoproteins, Low-Density Lipoprotein Subclass, and C-Reactive Protein in Hemodialysis Patients. *Metabolism*. 53(9); 1113-1117, September 2004.

42. Arici M, Walls J: End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 59:407-414, 2001.

43. Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet*. 353:983–984. 1999.

44. Jane Y. Yeun, MD, Richard A. Levine, PhD, Viput Mantadilok, MD, and George A. Kaysen, MD, PhD. C-Reactive Protein Predicts All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 35, No 3 (March); 469-476,2000.

45. Stenvinkel P and Alvestrand A. Inflammation in End-stage Renal Disease: Sources, Consequences, and Therapy. *Seminars in Dialysis*. 15. No 5:329-337 (September-October) 2002.

46. Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Kim SB. Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 39;1213-1217. 2002

47. Van den Akker JM, Bredie SJ, Diepenveen SH, van Tits LJ, Stalenhoef AF, van Leusen R. Atorvastatin and simvastatin in patients on hemodialysis: effects on lipoproteins, C-reactive protein and in vivo oxidized LDL. *J Nephrol*. 16(2):238-44. 2003.

48. Vernaglione L, Cristofano C, Muscogiuri P, Chimienti S. Does atorvastatin influence serum C-reactive protein levels in patients on long-term hemodialysis? *Am J Kidney Dis*.; 43(3):471-8. 2004.

49. Schouten WEM, Grooteman MPC & van Houte A-J. Effects of dialyser and dialysate on the acute phase reaction in clinical bicarbonate dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15: 379-384, 2000.
50. S. Solheim, I. Seljeflot, H. Arnesen, J. Eritsland, L. Eikvar. Reduced levels of TNF α in hypercholesterolemic individuals after treatment with pravastatin for 8 weeks. *Atherosclerosis*. 157: 411–415, 2001.
51. Ascer E, Bertolami MC, Venturinelli ML, Buccheri V, Souza J, Nicolau JC, Ramires JAF and Serrano CV. Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 177(1):161-166, November 2004.
52. P.M. Ridker, N. Rifai, M. Pfeffer, F. Sacks, S. Lepage and E. Braunwald, Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction, *Circulation* 101: 2149–2153, 2000.
53. Grainger DJ, Kemp PR, Metcalfe JC, et al: The serum concentration of active transforming growth factor β is severely depressed in advanced atherosclerosis. *Nat Med* 1:74-79, 1995.
54. Erren M, Reineke H, Junker R, et al: Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:2355-2363, 1999.
55. Nikol S, Isner JM, Pickering JG, et al: Expression of transforming growth factor β 1 is increased in human vascular restenosis lesions. *J Clin Invest* 90:1582-1592, 1992.
56. Paczek L, Gomolka M, Niemczyk S, Bartłomiejczyk I, Gerwatowska D, Sebekova K, Heidland A. Serum growth factors in hemodialyzed patients. *Artif Organs*.;28(3):314-6. 2004.
57. Kim SI, Kim HJ, Han DC, Lee HB. Effect of lovastatin on small GTP binding proteins and on TGF-beta1 and fibronectin expression. *Kidney Int Suppl*. 77: 88-92. 2000.

58. Karin Jandeleit-Dahm, Zemin Cao, Alison J. Cox, Darren J. Kelly, Richard E. Gilbert and Mark E. Cooper. Role of hyperlipidemia in progressive renal disease: Focus on diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 56 Issue S71 Page 31 - July 1999.
59. Kitahara M, Kanaki T, Toyoda K, Miyakoshi C, Tanaka S, Tamaki T, Saito Y. NK-104, a newly developed HMG-CoA reductase inhibitor, suppresses neointimal thickening by inhibiting smooth muscle cell growth and fibronectin production in balloon-injured rabbit carotid artery. *Jpn J Pharmacol.* 77(2):117-28. 1998.
60. Porreca E, Di Febbo C, Baccante G, Di Nisio M, Cuccurullo F. Increased transforming growth factor-beta(1) circulating levels and production in human monocytes after 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme a reductase inhibition with pravastatin. *J Am Coll Cardiol.* 5;39(11):1752-7. 2002.