

Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Atorvastatin Tedavisinin IL-6, IL-10, TNF- α ve TGF- β Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Effect of Atorvastatin Therapy on IL-6, IL-10, TNF- α and TGF- β in Chronic Hemodialysis Patients

ÖZ

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, atorvastatinin pro- ve anti-inflamatuar sistem üzerine etkisini kronik hemodiyaliz (HD) hastalarında immünolojik açıdan değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmamıza düzenli HD tedavisi altındaki yaş ortalaması 48,5 \pm 12,8 ve diyaliz yaşı 12,0 \pm 4,3 yıl olan 31 hasta (19 erkek, 12 kadın) alındı. Haftada 3 gün Fresenius 4008-B ile 4 saat hemodiyaliz tedavisi, Fx80 ile Kt/V >1.4 olacak şekilde planlandı. Prediyaliz ve postdiyaliz hasta serumlarında IL-6, IL-10, TNF- α , TGF- β sitokin düzeyleri atorvastatin tedavisinden önce ve 8 hafta 40 mg/gün tedavi aldıktan sonra ELISA yöntemi ile çalışıldı.

BULGULAR: HD girişte ve çıkışta; atorvastatin öncesi ile atorvastatin sonrası IL-6 ve IL-10 ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Hemodiyalize girişte; atorvastatin öncesi TNF- α ve TGF- β düzeyleri sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermektedir (p<0,01). HD çıkışta aynı şekilde atorvastatin öncesi TNF- α ve TGF- β düzeyleri sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermektedir (p<0,01). Atorvastatin tedavisi öncesinde hemodiyalize giriş ile çıkış IL-6 ve IL-10 ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01). Atorvastatin tedavisi öncesinde HD giriş- çıkış TNF- α ve TGF- β ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Atorvastatin tedavisi sonrasında HD giriş-çıkış IL-6 ve IL-10 ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01). Atorvastatin tedavisi sonrasında hemodiyalize giriş-çıkış TNF- α ve TGF- β ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

SONUÇ: Hemodiyaliz etkisi ile proenflamatuvar sitokinlerde (IL-6 ve TNF- α) ve antiinflamatuvar sitokinlerde (IL-10 ve TGF- β) istatistiksel olarak anlamlı artış meydana gelmesine rağmen atorvastatin kullanımı ile yalnızca TNF- α ve TGF- β 'daki hemodiyalize bağlı yükselme baskılanmıştır. Önemli bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α 'nın baskılanması, atorvastatinin anti-inflamatuar etkisini desteklemesi yönünden önem taşımaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hemodiyaliz, Atorvastatin, Sitokin

ABSTRACT

OBJECTIVE: We aimed to compare serum cytokine levels of IL-6, IL-10, TNF- α and TGF- β before and after atorvastatin therapy in chronic hemodialysis (HD) patients in order to detect inflammatory and anti-inflammatory effects of atorvastatin in this study.

MATERIAL and METHODS: Thirty-one patients (19 male, 12 female) undergoing continuous hemodialysis with a mean age 48.5 \pm 12.8 and dialysis age 12 \pm 4.3 years were included in our study. HD was planned as 3 days a week with Fresenius 4008-B during 4 hours, FX80 with Kt/V >1.4. We measured the serum cytokine levels of the patients with the ELISA technique, before atorvastatin therapy and after 40 mg/day atorvastatin administration during 8 weeks.

RESULTS: Hemodialysis leads to a statistically significant increase in proinflammatory cytokines (IL-6 and TNF- α) and antiinflammatory cytokines (IL-10 and TGF- β). However, atorvastatin therapy acts to increase IL-6 and IL-10 only due to hemodialysis.

Funda TÜRKMEN^{1,4}
Gülbu İŞİTMANGİL²
İbrahim BERBER³
Can SEVİNÇ¹
Emre ERİŞKON¹
Serdar DEMİRAL³
Ali ÖZDEMİR¹

- 1 Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Servisi, İstanbul, Türkiye
- 2 Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji Ünitesi, İstanbul, Türkiye
- 3 Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Transplantasyon Ünitesi, İstanbul, Türkiye
- 4 Fresenius Diamed Diyaliz Merkezi- İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi: 03.03.2010
Kabul Tarihi: 13.04.2010

Yazışma Adresi:
İbrahim BERBER
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Transplantasyon Ünitesi,
İstanbul, Türkiye
Gsm : 0532 411 51 49
E-posta : iberber@hotmail.com

CONCLUSION: Atorvastatin therapy suppressed the increase in TNF- α and TGF- β due to hemodialysis. Suppression of TNF- α , an important proinflammatory cytokine, is a valuable result to emphasize the anti-inflammatory effect of atorvastatin.

KEY WORDS: Hemodialysis, Atorvastatin, Cytokine

GİRİŞ

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında kardiyovasküler problemler nedeniyle ölüm insidansı hemodiyaliz (HD) hastalarında 10-20 kat yüksektir. Kardiyak hospitalizasyonların ve kardiyak ölümlerin major sebebi iskemik kalp hastalığıdır. Bu hastalarda klasik koroner arter risk faktörlerinin yanısıra üremi ile ilgili risk faktörleri de sorumludur. Son çalışmalarda böbrek yetmezliğinin bizzat kendisinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite nedeni olduğu, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskinin glomerul filtrasyon hızı (GFR) düştükçe arttığı gösterilmiştir. Kronik renal yetmezlik anormal endotelial vasküler reaktivitenin eşlik ettiği inflamatuvar bir durum olarak bilinmektedir. HD tedavisi mevcut inflamasyonu daha da artırır (1,2,3).

Aterosklerozun patogenezinde, profilaksi ve tedavisinde son yıllarda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler üzerinde durulmaktadır. İnflamatuvar sitokinler özellikle IL-1, IL-6 ve IL-18 ve TNF- α aterosklerozun gelişme ve progresyonuna katkıda bulunur (4,5,6,7).

C-reaktif protein (CRP) özellikle inflamatuvar cevabın amplifikasyonunda, doku makrofajlarından TNF- α ve IL 1 üretimini artırarak önemli rol oynar (8). Bundan dolayı CRP ile koroner arter hastalıklarındaki mortalite ilişkilendirilmiştir. CRP aynı zamanda fibrinolizi inhibe eden ve koroner arter hastalığı gelişmesinin prediktörü olan plasminojen aktivatör inhibitörü-1'i de uyarır (9,10,11,12). IL-18, IL-1, interferon gamma ve TNF gibi diğer inflamatuvar sitokinlerin üretimini indükler ve ayrıca endotelial hücre apoptozisi ile ilişkili olabilir.

Statinlerin lipid düşürücü etkileri dışında, trombozu önleyebilme, trombosit adezyonu ve aktivasyonunu inhibe edebilme, endotel fonksiyonunu tersine çevirme, monosit adezyonunu önleme, inflamatuvar sitokinlerin üretimini engelleme, antioksidan etki ve plak stabilizan etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Hiperlipidemiklerde artmış olan monositlerin endotel hücrelere bağlanma yetenekleri lovastatin ve simvastatin kullanımı ile azalmıştır. Diyabetik hastalarda lipid düşürücü tedavinin GFR'yi koruduğu ve proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir. Yine başka bir çalışmada 40mg simvastatinin diyabetli hastalarda major vasküler olayların oranını azalttığı ve GFR kötüleşmesini azalttığı, bunların kolesterol seviyelerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (13,14,15,16,17,18,19,20,21).

Bu çalışmada kronik HD hastalarında atorvastatin tedavisinin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sistem üzerine etkilerini immünolojik açıdan araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya alınan 31 hastanın (19 erkek, 12 kadın) yaş ortalaması $48,5 \pm 12,8$ ve diyaliz yaşı $12,0 \pm 4,3$ yıldır.

Prospektif olarak tasarlanan bu çalışma 1.05.2008 -1.07.2008 tarihleri arasında İstanbul Diamed Fresenius Diyaliz Merkezinde, haftada 3 gün, 4 saat düzenli HD tedavisi gören, önceden statin tedavisi almayan hastalarda yapıldı. Fresenius 4008-B ile cihazlarında, polisülfon Fx80 , renasol 40 kullanıldı. Diyalizat endotoksin düzeyi $<0,03\text{IU/ml}$, mikrobiyal kontaminasyon $<0,1\text{CFU /ml}$ olup, Avrupa Farmokopesi ultrasafsu standartlarına uygundu. Diyaliz dozu $\text{Kt/V} >1.4$ olacak şekilde planlandı. Hasta serumlarında atorvastatin tedavisi öncesi ve 8 hafta süre ile atorvastatin 40 mg/gün verildikten sonra, hastalar tedaviye devam ederken IL-6, IL-10, TNF- α , TGF- β sitokin düzeyleri prediyaliz ve postdiyaliz arteriyel kan hattından alınan serum örneklerinde ELISA yöntemi ile (Orgenium Laboratories, Finland) çalışıldı.

Hasta özellikleri, ferritin düzeyleri ve CRP değerleri (tedavi öncesi ve sonrası) Tablo I ve II ile verilmiştir.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. IL-6, IL-10 ve HsCRP ölçümlerinin normal dağılıma uymadıkları saptandı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı.

BULGULAR

Tedavi öncesinde ve sonrasında alınan biyokimyasal parametrelerden ALT, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserit ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Tedavi öncesi alınan HsCRP ölçümlerinde tedavi sonrasında görülen değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo II).

Tablo III ile hemodiyalize girişte atorvastatin tedavisi ile sitokin parametrelerin ilişkisi verilmiştir. Hemodiyalize girişte atorvastatin öncesi ile atorvastatin sonrası IL-6 ve IL-10 ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Hemodiyalize girişte atorvastatin öncesi TNF- α

Tablo I. Hasta özellikleri.

	Ortalama	Aralık	Median
Yaş	48,5 \pm 12,8	28 - 75	47
Diyaliz Yaşı	12,0 \pm 4,3	5 - 20	11
BMI	22,9 \pm 3,6	17,1 - 29,6	23,1
Ca	8,9 \pm 0,7	6,6 - 10,4	9,0
P	5,5 \pm 1,2	2,7 - 7,4	5,6
Ca x P	49,64 \pm 12,39	23,15 - 67,66	51,74
iPTH	956,8 \pm 645,2	118 - 2932	800
Ferritin	873,9 \pm 814,7	92 - 3145	551
Ürik Asit	5,6 \pm 0,8	4,0 - 7,1	5,5
Kt/V	1,73 \pm 0,29	1,27 - 2,44	1,77
Hgb	11,5 \pm 1,3	9,4 - 15,0	11,3
SBP	125,3 \pm 23,8	90 - 160	130
DBP	76,1 \pm 16,3	50 - 100	80
PP	49,0 \pm 10,9	30 - 70	45
IDWG	3,4 \pm 0,6	2 - 5	3,5
DBW	64,3 \pm 11,9	38 - 88	64,7

Tablo II: Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi.

	Tedavi						p
	Öncesi			Sonrası			
	Ort	\pm SD		Ort	\pm SD		
ALT	19,55	\pm	9,41	20,55	\pm	20,15	0,815
HDL Kolesterol	36,27	\pm	6,78	35,34	\pm	7,74	0,604
LDL Kolesterol	89,43	\pm	39,97	96,68	\pm	40,38	0,536
Total Kolesterol	163,58	\pm	47,06	163,27	\pm	48,05	0,892
Trigliserit	186,89	\pm	84,00	160,10	\pm	84,93	0,218
HsCRP	1,19	\pm	1,52 (0,60)	0,73	\pm	0,80 (0,47)	0,214

düzeyleri atorvastatin sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermektedir (p<0,01). Hemodiyalize girişte atorvastatin öncesindeki TGF- β düzeyleri de atorvastatin sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermektedir (p<0,01).

Tablo IV ile hemodiyaliz çıkışında atorvastatin tedavisi ile sitokin parametrelerin ilişkisi verilmektedir. Hemodiyaliz çıkışında atorvastatin öncesi ile atorvastatin sonrası IL-6 ve IL-10 ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Hemodiyaliz çıkışında atorvastatin öncesi TNF- α düzeyleri atorvastatin sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermektedir (p<0,01).

Hemodiyaliz çıkışında; atorvastatin öncesindeki TGF- β düzeyleri de atorvastatin sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermektedir (p<0,01).

Tablo V'de atorvastatin tedavi öncesi diyalize giriş ve çıkıştaki sitokin parametreleri değerlendirilmesi verilmektedir. Atorvastatin tedavisi öncesinde hemodiyalize giriş ile atorvastatin tedavi öncesi hemodiyalizden çıkış IL-6 ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01). Atorvastatin tedavisi öncesinde hemodiyalize giriş ile atorvastatin tedavisi öncesi hemodiyalizden çıkış IL-10 ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01). Atorvastatin tedavisi öncesinde hemodiyalize giriş ile atorvastatin tedavisi

Tablo III: Hemodiyalize girişte atorvastatin tedavisi ile sitokin parametrelerin ilişkisi.

Stokin Düzeyleri	Hemodiyaliz Girişi						p
	Atorvastatin Öncesi			Atorvastatin Sonrası			
	Ort \pm SD (Medyan)			Ort \pm SD (Medyan)			
IL-6 (pg/ml)	2,62	\pm	3,39 (1,99)	2,45	\pm	2,44 (1,71)	0,829
IL-10 (pg/ml)	2,83	\pm	4,44 (2,53)	3,02	\pm	1,42 (2,93)	0,290
TNF- α (pg/ml)	1,82	\pm	0,62	4,13	\pm	1,05	0,001
TGF- β (ng/ml)	0,02	\pm	0,01	0,09	\pm	0,05	0,001

Tablo IV: Hemodiyalize alınan hastalarda atorvastatin tedavisi ile sitokin parametrelerin ilişkisi.

Stokin Düzeyleri	Hemodiyaliz Çıkışı						p
	Atorvastatin Öncesi			Atorvastatin Sonrası			
	Ort \pm SD (Medyan)			Ort \pm SD (Medyan)			
IL-6 (pg/ml)	2,96	\pm	1,87 (2,87)	3,43	\pm	2,64 (3,18)	0,422
IL-10 (pg/ml)	5,28	\pm	2,42 (5,06)	4,37	\pm	1,68 (4,22)	0,060
TNF- α (pg/ml)	2,13	\pm	0,72	4,55	\pm	2,66	0,001
TGF- β (ng/ml)	0,02	\pm	0,01	0,10	\pm	0,98	0,001

öncesi hemodiyalizden çıkış TNF- α ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Atorvastatin tedavisi öncesinde hemodiyalize giriş ile atorvastatin tedavisi öncesi hemodiyalizden çıkış TGF- β ölçümleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo VI'da atorvastatin tedavi sonrası diyalize giriş ve çıkıştaki sitokin parametreleri değerlendirilmesi verilmektedir. Atorvastatin tedavisi sonrasında hemodiyalize giriş ile atorvastatin tedavi sonrası hemodiyalizden çıkış IL-6 ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Atorvastatin tedavisi sonrasında hemodiyalize giriş ile atorvastatin tedavisi sonrası hemodiyalizden çıkış IL-10 ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Atorvastatin tedavisi sonrasında hemodiyalize giriş ile atorvastatin tedavisi sonrası hemodiyalizden çıkış TNF- α ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). Atorvastatin tedavisi sonrasında hemodiyalize giriş

ile atorvastatin tedavisi sonrası hemodiyalizden çıkış TGF- β ölçümleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Hemodiyaliz etkisi ile proinflatuvar sitokinlerde (IL-6 ve TNF- α) ve anti-inflatuvar sitokinlerde (IL-10 ve TGF- β) istatistiksel olarak anlamlı artış meydana gelmektedir (Tablo V). Buna karşılık atorvastatin kullanımı ile hemodiyalize bağlı sitokinlerde artış sadece IL-6 ve IL-10'da istatistiksel olarak anlamlı olmaktadır (Tablo VI). Buna göre atorvastatin kullanımı ile TNF- α ve TGF- β daki hemodiyalize bağlı artış baskılanmıştır.

TARTIŞMA

Dislipidemi, kronik böbrek hastalığında yaygındır ve böbrek yetmezliğinin ilerlemesine yol açabilir; diğer taraftan kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Statinlerin renoprotektif etkileri lipidleri düşürerek ve renal interstitial inflamasyonu azaltarak meydana gelebilir. Bu amaçla statinler, kronik renal

Tablo V: Atorvastatin tedavisi öncesi diyalize giriş ve çıkıştaki sitokin parametreleri değerlendirmesi.

Stokin Düzeyleri	Atorvastatin Tedavisi Öncesi						p
	Hemodiyaliz Girişi			Hemodiyaliz Çıkışı			
	Ort \pm SD (Medyan)			Ort \pm SD (Medyan)			
IL-6 (pg/ml)	2,63	\pm	3,39 (1,99)	2,96	\pm	1,87 (2,87)	0,006
IL-10 (pg/ml)	2,84	\pm	2,44 (2,94)	5,28	\pm	2,42 (5,06)	0,001
TNF- α (pg/ml)	1,82	\pm	0,62	2,13	\pm	0,72	0,041
TGF- β (ng/ml)	0,02	\pm	0,011	0,002	\pm	0,015	0,015

Tablo VI: Atorvastatin tedavisi sonrası diyalize giriş ve çıkıştaki sitokin parametreleri değerlendirilmesi.

Stokin Düzeyleri	Atorvastatin Tedavisi Sonrası						p
	Hemodiyaliz Girişi			Hemodiyaliz Çıkışı			
	Ort \pm SD (Medyan)			Ort \pm SD (Medyan)			
IL-6 (pg/ml)	2,45	\pm	2,44 (1,71)	3,43	\pm	2,64 (3,18)	0,026
IL-10 (pg/ml)	3,02	\pm	1,42 (2,93)	4,37	\pm	1,68 (4,22)	0,001
TNF- α (pg/ml)	4,13	\pm	1,05	4,55	\pm	2,27	0,336
TGF- β (ng/ml)	0,09	\pm	0,05	0,10	\pm	0,98	0,192

yetmezliğin erken safhalarında kullanılmalıdır. Diğer taraftan statinlerin böbrek fonksiyonlarını koruyup korumadığını kesin olarak belirlemek için ileri çalışmalara gerek vardır (22).

Movbayed ve ark.ları, anti-inflamatuvar tedavilerin aterosklerotik hastalık üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Statinlerin anti-inflamatuvar etkileri, ateroskleroz ilerlemesi ve klinik sonuçlar üzerine olan yararlı etkileri ile retrospektif olarak ilişkilendirilmiştir (23).

HD hastalarında bakılan inflamasyon belirteçlerinden TNF- α , IL-6, sensitif CRP düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir. Statinler, HD hastalarında kardiyovasküler mortalite ve serum CRP düzeylerini azaltır. Periton diyalizli hastalarda statinlerin anti-enflamatuvar etkileri bilinmemektedir. Simvastatin periton diyalizli hastalarda serum TNF- α seviyesini azalttığı tespit edilmiştir. TNF- α seviyesindeki azalma, simvastatinin anti-aterojenik etkisindeki muhtemel mekanizmalardan biri olup kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği şeklinde değerlendirilmiştir (24,25).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda statinlerin immünomodülatör etkileri olduğu bildirilmektedir (26). Şöyle ki; statinlerin anti-inflamatuvar etkileri olduğu ve fare modellerinde Th1 cevabı baskılayıp Th2 cevabı arttırdığı belirtilmiştir. Başka bir çalışmada statin tedavisi, HD hastalarında Th1 ve Th2 farklılaşmasını etkilememiştir (27).

Fluvastatin tedavisi HD hastalarında inflamasyonu farklı yollarla kullanarak hızla düzene sokar. HD hastaları sıklıkla güçlü bir inflamatuvar fazda olması sebebiyle ateroskleroza bağlı morbidite ve mortaliteden sorumlu olabilir. Statinlerin antilipidemik etkilerinin yanı sıra antiinflamatuvar, immünomodülatör ve antioksidan özellikleri mevcuttur (28).

Bu bulgu statinlerin antiinflamatuvar etkileri olduğunu, HD işleminin uyardığı inflamasyonu baskılayabileceğini düşündürmektedir. Statin kullanımının, bu hastalardaki artmış kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi etkileyip etkilemeyeceği günümüzde açık değildir. Merkezimizin de katıldığı, sonuçları Nisan 2009'da açıklanan AURORA çalışmasında rosuvastatin kullanımının HD hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi etkilemediği sonucu çıkmıştır (29).

SONUÇ

Bu çalışmada, sitokin ölçümleri klinik infeksiyon bulgusu olmayan stabil HD hastalarında ELISA ile gerçekleştirildi. Atorvastatinin hangi yolağı kullanarak inflamasyonu düzene soktuğu araştırıldı. Bulgularımıza göre hemodiyaliz etkisi ile proenflamatuvar sitokinlerde (IL-6 ve TNF- α) ve antiinflamatuvar sitokinlerde (IL-10 ve TGF- β) istatistiksel olarak anlamlı artış meydana gelmektedir. Buna karşılık atorvastatin kullanımı ile hemodiyalize bağlı sitokinlerde artış sadece IL-6 ve IL-10'da istatistiksel olarak anlamlı olmaktadır. Yani çalışmamızda atorvastatin kullanımı, TNF- α ve TGF- β 'daki hemodiyalize bağlı yükselmeyi baskılamıştır. Önemli bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α 'nın baskılanması, atorvastatinin anti-enflamatuvar etkisini desteklemesi yönünden önem taşımaktadır. Statin kullanımının, bu hastalardaki artmış kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi etkileyip etkilemeyeceği günümüzde açık değildir. Bu bulgumuzun daha geniş serilerde değerlendirilmesinin uygun olduğu ve uzun takiplerle kardiyovasküler mortaliteye etkilerinin araştırılması gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, Lewis J, Rocco M, Toto R, Windus D, Ornt D, Levey AS; HEMO Study Group: Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Result of the HEMO study. *Kidney Int.* 2004; 65:2380-2389
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305
3. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Diseases in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(suppl.3):16-80
4. Lin J, Hu FB, Rimm EB, Rifai N, Curhan GC: The Association of serum lipids and inflammatory biomarkers with renal function in men with Type 2 Diabetes mellitus. *Kidney International* 2006; 69(2):336-342

5. Nahas AME: Growth factors and glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1992; 41: 15-20
6. Navarro-González JF, Mora-Fernández C: The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 433-442
7. Pickup JC, Crook MA. Is type II DM : A disease of innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41:1241-1248
8. Nesto R: C-reactive protein, its role in inflammation, type 2 diabetes and cardiovascular disease and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004; 21:810-7
9. Trøseid M, Lappegård KT, Claudi T, Damås JK, Mørkrid L, Brendberg R, Mollnes TE: Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:349-355
10. Funakoshi Y, Ichiki T, Shimokawa H, Egashira K, Takeda K, Kaibuchi K, Takeya M, Yoshimura T, Takeshita A: Rho-kinase mediates angiotensin II-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2001; 38:100-104
11. Pickup JC: Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:813-823
12. Mu W, Ouyang X, Agarwal A, Zhang L, Long DA, Cruz PE, Roncal CA, Glushakova OY, Chiodo VA, Atkinson MA, Hauswirth WW, Flotte TR, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ: IL-10 suppresses chemokines, inflammation and fibrosis in a model of chronic renal disease. *J. Am Soc Nephrol* 2005; 16:3651-3660
13. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T: Diabetic nephropathy: Diagnosis, treatment, prevention. *Diabetes Care* 2005; 28:164-176
14. Ascer E, Bertolami MC, Venturini ML, Buccheri V, Souza J, Nicolau JC, Ramires JA, Serrano CV Jr: Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 2004; 177(1):161
15. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP, Keane WF: Treatment of hyperlipidaemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int* 1988; 33:667-672
16. Grandaliano G, Biswas P, Choudhury GG, Abboud HE: Simvastatin inhibits PDGF-induced DNA synthesis in human glomerular mesangial cells. *Kidney Int* 1993; 44:503-508
17. Afzali B, Haydar AA, Vinen K, Goldsmith DJ: From Finland to fatland: Beneficial effects of statins for patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2161-2168
18. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Elisaf M: The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004; 57:728-734
19. Afzali B, Goldsmith DJ: Beneficial effects of statins on the kidney. *J Clin Pathol* 2004; 57:673-674
20. Hsu I, Spinler SA, Johnson NE: Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 1995; 29:743-759
21. Schönbeck U, Libby P: Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitor statins as anti-inflammatory agents? *Circulation* 2004;109(Suppl 2):II18-II26
22. Ozsoy RC, van Leuven SI, Kastelein JJ, Arisz L, Koopman MG: The dyslipidemia of chronic renal disease: Effects of statin therapy. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17:659-666
23. Moubayed SP, Heinonen TM, Tardif JC: Anti-inflammatory drugs and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18(6):638-644
24. Bahadır ÇH, Avcu TA, Tekçe H, Kürşat S: Kronik hemodiyaliz hastalarında TNF-a, IL-6, IGF-1, adiponektin, leptin, high sensitive CRP düzeylerinin 24 saatlik kan basıncı monitorizasyon sonuçları ile ilişkisi. 24. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, Antalya, 2007. Kongre Özet Kitabı, 55
25. Sezer MT, Katarci S, Demir M, Ertürk J, Adana S, Kaya S: Short-term effect of simvastatin treatment on inflammatory parameters in peritoneal dialysis patients. *Scand J Urol Nephrol* 2007; 41(5): 436-441
26. Koç M, Tulunay A, Arıkan H, Güven B, Dinç C, Kalaycı G, Ekşioğlu DE, Akoğlu E: Hemodiyaliz hastalarında statin tedavisinin monositler üzerinde CD86 ve HLA-DR ekspresyonuna etkileri. 24. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, Antalya, 2007. Kongre Özet Kitabı, 55
27. Koç M, Tolunay A, Arıkan H, Güven B, Morgül M, Odabaşı Z, Ekşioğlu DE, Akoğlu E: Hemodiyaliz hastalarında statin tedavisinin Th1/Th2 oranı üzerine etkileri. 24. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, Antalya, 2007. Kongre Özet Kitabı, 17
28. Tsiropanlis G, Boufidou F, Manganas S, Chantzis K, Bleta A, Stamatelou K, Psimenou E, Nicolaou C: Treatment with fluvastatin rapidly modulates, via different pathways, and in dependence on the baseline level, inflammation in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2004; 22(6):518-524
29. Felström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chvaile A, Cobbe SM, Grönhagen –Risk C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, Mc Mahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakins D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gotlow M, Johnsson E, Zannad F: AURORA study Group Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360 (14):1395-1407