



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

FARKLI KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRÜ KULLANAN BÖBREK NAKLİ
HASTALARINDA OKSİDATİF STRES ÜZERİNE STATİN TEDAVİSİNİN
ETKİNLİĞİ

Dr. Abdülmecit YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2006



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**FARKLI KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRÜ KULLANAN BÖBREK NAKLİ
HASTALARINDA OKSİDATİF STRES ÜZERİNE STATİN TEDAVİSİNİN
ETKİNLİĞİ**

Dr. Abdülmecit YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ

BURSA 2006

İÇİNDEKİLER

| | |
|------------------------|----------|
| Türkçe Özet..... | ii – iii |
| İngilizce Özet..... | iv – v |
| Giriş..... | 1 – 15 |
| Gereç ve Yöntem..... | 16 – 21 |
| Bulgular..... | 22 – 27 |
| Tartışma ve Sonuç..... | 28 – 37 |
| Kaynaklar..... | 38– 52 |
| Teşekkür..... | 53 |
| Özgeçmiş..... | 54 |

ÖZET

Böbrek nakli (BN) hastalarında kardiyovasküler (KV) hastalıklar en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. BN hastalarında artmış oksidatif stres'in, KV hastalık oluşumunda rol alabileceği öne sürülmüştür. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) olmayan kişilerde yapılan çalışmalarda KV koruyucu etkileri gösterilemeyen antioksidan maddelerin, BN hastalarında yapılmış sınırlı sayıda çalışmada olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Antioksidanların yanı sıra statinlerin de lipid düşürücü etkileri yanında oksidatif stresi azaltabileceklerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak statinlerin antioksidan etkileri BN hastalarında net değildir. Bu nedenle çalışmamızda, böbrek fonksiyonları stabil BN hastalarında statin tedavisinin; oksidatif stres, paraoksonaz 1(PON1) aktivitesi ve lipid profiline etkisini araştırmayı planladık. Ayrıca takrolimus ve siklosporin'in oksidatif stres ve PON1 aktivitesi üzerine olan etkilerini karşılaştırdık.

Çalışmaya toplam 18 BN hastası alındı. Statin olarak fluvastatin 80 mg/gün kullanıldı. Hastaların yarısı (n=9) takrolimus, diğer yarısı (n=9) siklosporin kullanmaktaydı. Hastaların plazma lipid, lipoprotein, malondialdehit (MDA), eritrosit glutasyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD), apolipoprotein B-içeren lipoproteinlerin oksidasyon duyarlılıkları, Total antioksidan kapasite (TAK), paraoksonaz (PON) ve arilesteraz aktiviteleri statin öncesi 4. ve 0. haftalar ile statin sonrası 4. haftada değerlendirildi.

Grupların demografik, klinik ve lipid profilleri benzerdi. PON, Eritrosit GPx aktivitesi takrolimus grubunda, Eritrosit SOD aktivitesi siklosporin grubunda daha yüksek bulundu. Diğer parametrelerde fark yoktu. Statin sonrası her iki grupta T.Kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri belirgin olarak düştü, PON ve arilesteraz aktiviteleri arttı, takrolimus grubunda Apo-B oksidasyon duyarlılığı belirgin olarak azaldı. Tedavi sonrası diğer parametrelerde anlamlı değişiklik saptanmadı.

Sonuç olarak, bu çalışmada 1 aylık fluvastatin tedavisinin BN hastalarında antihiperlipidemik etkileri gösterildi. PON1 enzim aktivitesini belirgin olarak arttıran fluvastatin tedavisinin, oksidatif stres üzerine olumlu etkileri net değildi. Siklosporin kullanan hastalarda PON1 aktivitesinde azalma, bu ilacın

takrolimus ile karşılaştırıldığında olumsuz yönlerinden biri olabilir. Bu savları desteklemek amacı ile BN hastalarında randomize, çift kör ve uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, oksidatif stres, paraoksonaz, statin, kardiyovasküler risk

SUMMARY

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of morbidity and mortality in renal transplant recipients (RTRs). It was suggested that oxidative stress may play in the development of CVD in RTRs. Although recent studies do not support the use of antioxidant supplements as a cardioprotectant in the general population, a few studies suggest that RTRs would benefit from this therapy. It was shown that statins, in addition to their lipid-lowering ability, can also decrease oxidative stress. The effects of statins on oxidative stress in RTRs are relatively scarce. The aim of the present study is to observe the effect of statins on lipid profile, oxidative stress and PON1 activities in RTRs. In addition, we compared the effects of cyclosporine and tacrolimus on oxidative stress and PON1 activities

18 RTRs were included in the study. Half of them were on a cyclosporine based regime, another part of them on tacrolimus. Fluvastatin, 80mg/day has been used as a statin. In all patients, Plasma lipids, lipoproteins, malondialdehyde (MDA), erythrocyte GPx and SOD, oxidizability of apolipoprotein B containing lipoproteins, total antioxidant capacity (TAC), paraoxonase (PON) and arylesterase activities were studied before statin on 4th, 0th weeks and on the 4th weeks after statin.

There were no significant differences between demographical, clinical features and serum lipids of groups. PON, GPx were higher in tacrolimus and SOD was higher in cyclosporine group. There were no differences between groups regarding with other parameters. After statin therapy, there were significant decrease in cholesterol and LDL cholesterol and an increase in PON and arylesterase activities in both groups. Apo-B oxidizability was decreased significantly only in tacrolimus group. There were no changes in other parameters after fluvastatin.

In conclusion, The result indicate that 1-month treatment of fluvastatin improves profile of lipids in RTRs. Fluvastatin that increased significantly PON1 activity had no beneficial effect on oxidative stress. Reduced serum PON1 activity in cyclosporine treated patients may be one of negative properties of it

compared with tacrolimus. Randomised, double-blind, long-term studies should be made to support those ideas in RTRs

Key words: Renal transplant, Oxidative stress, Paraoxonase, Statin, Cardiovascular disease

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH); National Kidney Foundation 'ın (NKF) yapmış olduğu tanıma göre, GFR de (Glomerül filtrasyon hızı) azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden; idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması veya GFR'nin 3 aydan uzun bir sürede 60 mL/dk/1.73 m²'den düşük olması şeklinde tanımlanır (1). NKF'in sınıflamasına göre, KBH böbrek fonksiyonlarının derecesine göre 5 evreye ayrılmıştır (1) (Tablo 1).

| Evre | Tanım | GFR mL/dk/1,73m ² |
|------|---|---------------------------------|
| 1 | Böbrek hasarı(Normal veya artmış GFR ile) | ≥90 |
| 2 | Hafif GFR azalması | 60–89 |
| 3 | Orta derecede GFR azalması | 30–59 |
| 4 | Ağır GFR azalması | 15–29 |
| 5 | Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) | <15 |

Tablo1: Kronik böbrek hastalığının evreleri

KBH değişen süreler içerisinde ilerleyici nefron kaybı sonucu son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleyebilir. Böbrek nakli (BN) olmuş tüm hastalar böbrek fonksiyonlarına bakılmaksızın KBH'lı olarak kabul edilirler. Evre 1–4 KBH'lı hastaların sayısı SDBY'li hastalardan yaklaşık 50 kat daha fazladır (2). SDBY'ne ulaşmadan önce alınacak tedbirler ve tedavi stratejileriyle hastalığın ilerleyici seyri yavaşlatılabilir, hatta SDBY'ne ulaşması önlenir. [Tansiyon Arteriyal (TA) kontrolü, kan şekeri kontrolü, renin anjiyotensin sistemi (RAS) blokajı, nefrotoksik ajanlara dikkat edilmesi...](3) KBH'ın en ciddi formu SDBY'dir. Bu aşamaya gelmiş hastaların tek yaşam şansı organ nakli veya diyaliz tedavisidir (4).

A.B.D'de (Amerika Birleşik devleti) 372.000 hasta SDBY (Evre 5) tanısı ile izlenmekte ve 2010 yılında 661.000 SDBY'li hasta olacağı tahmin edilmektedir (5). Değişik coğrafyalarda SDBY etyolojisi ve sıklığı değişmektedir (Tablo2). Gelişmiş toplumlarda böbrek yetmezliğinin en önemli iki nedeni HT ve Diyabetes Mellitus'tur (2,3,6). Günümüzde 154 milyonu bulan diyabetli hasta sayısının 20 yıl içerisinde iki katına çıkacağı düşünülmektedir. Buna paralel olarak diyabetik nefropati sıklığında belirgin olarak artma beklenmektedir (7).

| | SDBY İnsidans (Milyon başına) | SDBY Prevelans (Milyon başına) |
|-------------------|--|---|
| İngiltere | 101 | 626 |
| Rusya | 15 | 79 |
| Avustralya | 94 | 608 |
| A.B.D | 336 | 1403 |
| Nijerya | ? | 2,5 |

Tablo 2:Değişik ülkelerde SDBY'nin insidans ve prevelansı

Ülkemizde Türk Nefroloji derneğinin 2005 kayıtlarına göre 41.000 hasta SDBY tanısı ile renal replasman tedavisi görmektedir. Ülkemizde SDBY'nin etyolojisinde; diyabet %22,8' lik oranla birinci sırada, kronik glomerülofritler %15 oranla ikinci sırada yer almaktadır (8).

KBH'da (Evre1–5) en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). Diyaliz hastalarında benzer yaş ve cinsteki KBH olmayan toplumla karşılaştırıldığında KVH riski 10–30 kat daha yüksek olup, bu fark genç popülasyonda daha belirgindir (9). KBH'lı hastalarda GFR azalması ile KVH arasında negatif ilişki bildirilmiştir (10). BN yapılan hastalarında %50'sinde ölüm nedeni KVH'dır (11). KBY'li ve BN hastalarında normal topluma göre belirgin olarak artmış KVH riski, klasik kardiyovasküler (KV) risk faktörleri ile açıklanamamaktadır(12). Nonkonvansiyonel risk faktörleri olarak adlandırılan ve bazıları üremiye bağlı olarak gelişen anormallikler hızlanmış ateroskleroz ve KVH'dan sorumlu tutulmaktadır. (Tablo4) (12–13)

| <i>Konvansiyonel</i> | <i>Nonkonvansiyonel</i> |
|-----------------------------|--|
| İleri yaş | Albüminüri |
| Erkek cinsiyet | Hiperhomosisteinemi |
| Hipertansiyon | Anemi |
| Yüksek LDL Kolesterol | Anormal kalsiyum-fosfor metabolizması |
| Düşük HDL Kolesterol | Sıvı yüklenmesi ve elektrolit anormallikleri |
| Diyabet | Oksidatif stres |
| Sigara | İnflamasyon |
| Fiziksel inaktivite | Malnütrisyon |
| Menapoz | Trombojenik faktörler |
| Aile öyküsü | Bozulmuş Nitrik oksit-endotelin dengesi |

Tablo 3: KBY’de konvansiyonel ve nonkonvansiyonel kardiovasküler risk faktörleri

Böbrek nakli:

SDBY gelişen hastalarda uygulanan iki tedavi yöntemi vardır: **Diyaliz ve böbrek nakli.**

Diyaliz yöntemleri (hemodiyaliz ve periton diyalizi), böbreğin tüm fonksiyonlarını yerine getirememektedir ki buda zaman içinde hasta morbidite ve mortalitesinde önemli rol oynamaktadırlar. Ayrıca ömür boyu süren uygulamalar yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve ciddi sosyo-ekonomik sorunlar yaratmaktadır.

Başarılı yapılmış BN’de ise hasta normal sağlıklı yaşama geri dönecektir. Diyalize giren SDBY hastaları ile BN olmuş hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada BN’in 4 yılın sonunda tüm sebeplere bağlı ölüm oranını %68 oranında azalttığı gösterilmiştir (14–15). Uzun vadede BN, diyaliz ile karşılaştırıldığında maliyet oranı daha düşük bulunmuştur (16). Günümüzde BN’in en önemli dezavantajı, organ reddinin önlenmesi için verilen immünbaskılayıcı ilaçların neden olduğu komplikasyonlardır.

Nakil sonrası erken dönemde akut rejeksiyon (doku reddi) riski nedeniyle yüksek doz immünbaskılayıcı ajanlarla tedaviye başlanır, idamede ilaçların

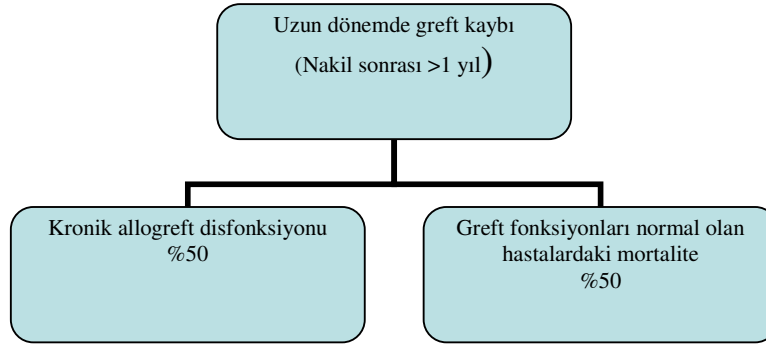
dozları azaltılır. İmmünbaskılayıcı tedavide en önemli amaç, rejeksiyonun orkestra şefi olan CD4 T hücrelerinin baskılanmasıdır. Bu amaçla glukokortikoidler, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus) ve antiproliferatif ajanlar (azatiyoprin, mikofenolat mofetil) kombine şekilde verilirler (14–17). Son yıllarda ise, bir makrolid antibiyotik olan ve takrolimus ile yapısal benzerliği olan, fakat farklı etki mekanizmasına sahip sirolimus'un kullanımı yaygınlaşmaktadır (Tablo5).

| İlaç | Mekanizma | Yan etki |
|----------------------------|--|---|
| Glukokortikoidler | Sitokin gen transkripsiyonunu immün sistem hücrelerinde bloke etme | Glukoz intoleransı, hipertansiyon, hiperlipidemi, osteoporoz, osteonekroz, miyopati, kozmetik defektler, çocuklarda büyüme geriliği |
| Siklosporin | Kalsinörin inhibisyonu ile lenfositlerde IL–2 yapımının blokajı | Nefrotoksisite (akut ve kronik), hiperlipidemi, hipertansiyon, glukoz intoleransı , hirsutizm |
| Takrolimus | Kalsinörin inhibisyonu ile lenfositlerde IL–2 yapımının blokajı | Genel olarak siklosporin ile aynı fakat diyabet daha sık iken diğer yan etkiler daha nadir |
| Azatiyoprin | Lökosit proliferasyonunun inhibisyonu | Kemik ilgi baskılanması, nadiren hepatit ve pankreatit |
| Mikofenolat mofetil | Lökosit proliferasyonunun inhibisyonu azotioprin'e göre lenfositlere daha selektif | Kemik ilgi baskılanması, bulantı-kusma, karın ağrısı, diyare, CMV enfeksiyon riski azotioprin'e göre daha fazladır |
| Sirolimus | Lökosit proliferasyonunun inhibisyonu | Kemik ilgi baskılanması, Hiperlipidemi, diyare, intertisyel pnömoni |

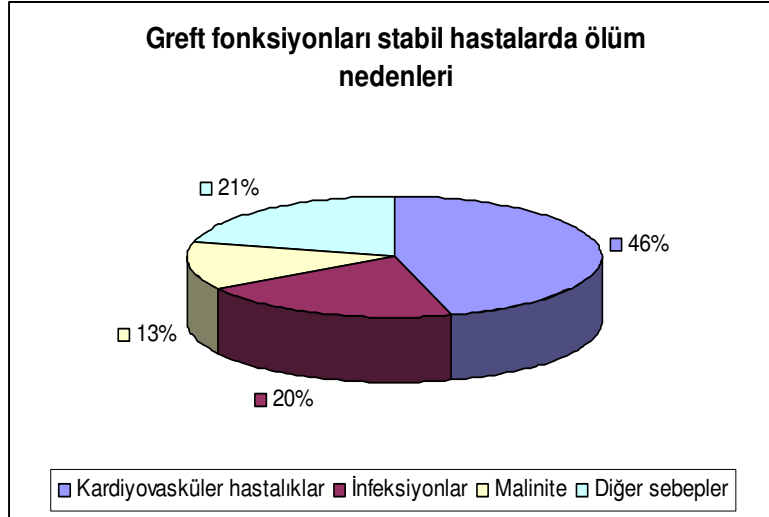
Tablo4: Böbrek nakli sonrası kullanılan immünbaskılayıcı ilaçlar

Böbrek nakli sonrası uzun dönem komplikasyonlar:

Greft yetmezliği; çoğunlukla hasta ölümü ya da SDBY için hastanın yeni bir tedaviye (kronik diyaliz veya yeni organ nakli) başlama gereksinimi şeklinde tanımlanmaktadır. BN yapılmış hastalarda geç dönemde (>1 yıl) en önemli greft kaybı sebepleri; kronik allogreft nefropatisi (KAN), greft fonksiyonları normal iken gelişen KVVH, enfeksiyonlar ve neoplastik hastalıklardır(18,20) (şekil1,2).



Şekil 1: Greft kaybı sebepleri



Şekil 2: Greft fonksiyonları normal hastalarda mortalite nedenleri

a) Kronik allogreft nefropatisi:

Geç dönem greft yetmezliğinin en sık rastlanan nedeni KAN dır. KAN oluşumunda; akut rejeksiyon, doku tipi uyumsuzluğu, önceden oluşmuş duyarlılık, yetersiz immünbaskılama en önemli immünolojik nedenlerdir (18–20). Günümüzde KAN'de hiçbir immünbaskılayıcı tedavinin etkinliği gösterilememiştir (18). İmmünolojik olmayan nedenler arasında iskemik zedelenme ve gecikmiş greft işlevi, ileri donör yaşı, kalsinörin inhibitör nefrotoksitesisi, sigara, hiperhomosisteinemi, oksidatif stres suçlanmaktadır (19). Klasik KV risk faktörleri olan hipertansiyon (HT) ve hiperlipideminin KAN ile ilişkisi bildirilmiştir (21–23).

b) Böbrek nakli sonrası kardiyovasküler hastalıklar:

BN hastalarında da uzun dönemde en önemli morbidite ve mortalite nedeni KVH dır (24–28). Diyabetik olmayan, böbrek fonksiyonları normal BN hastalarında KV nedenlere bağlı mortalite, sağlıklı toplumla karşılaştırıldığında 6,4 kez yüksek iken, bu oran diyabetik BN hastalarında 20,8'e çıkmaktadır (26).

BN hastalarında; prematür iskemik kalp hastalığı (İKH), yaş, HT, sigara, lipid anormallikleri ve DM gibi klasik KV risk faktörleri artmış KV ölüm oranı ile ilişkili bulunmuştur (27,28). Kasiske ve ark BN hastalarında klasik risk faktörleri'nin artmış KV riski açıklamada yetersiz kaldığını gözlemlemişlerdir (29). Bu gözlem nakil sonrası artmış KV riskin klasik olmayan [Homosistein, C-Reaktif protein, Asimetrik Dimetil Arjinin, oksidatif stres...] risk faktörleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (28,29).

KBH ve BN hastaları, yüksek KV ölüm oranı nedeniyle koroner arter hastalığı (KAH) yönünden risk skorlamasında böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak yüksek riskli veya KAH eş değeri olarak kabul edilirler (13, 14).

b.1) Klasik kardiyovasküler risk faktörleri

I. Hipertansiyon:

Normal toplumda en önemli KV mortalite nedeni olan HT, BN hastalarında siklosporin'in kullanıma girmesi ile birlikte görülme sıklığı %50'den %70-90'lara çıkmıştır. Bu hasta grubunda HT; KV mortalite ve greft yetmezliği ile ilişkili

bulunmuştur (30–32). Takrolimus ve siklosporin'in HT üzerine etkilerini karşılaştıran çalışmalarda HT sıklığı takrolimus grubunda daha düşük bulunmuştur (33).

BN hastalarında yüksek KV mortalite nedeniyle Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi, Saptanması, Değerlendirilmesi ve Tedavisi ile İlgili Ortak Ulusal Komite'nin yedinci bildirisini (JNC7) ve Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) tedavi kılavuzlarında hedef TA değeri <130/80 mmHg olarak belirlenmiştir (34).

II. BN sonrası Diyabetes Mellitus:

BN yapılan hastalarda SDBY'nin en önemli nedeni diyabettir. Nakil öncesi diyabeti olmayan hastalarda steroid ve kalsinörin inhibitörü kullanımına bağlı nakil sonrası diyabetes mellitus (NSDM) gelişimi %10 oranında bildirilmiştir (34). NSDM KV mortalite ve greft kaybı ile ilişkili bulunmuştur (33,35). Karşılaştırmalı çalışmalarda takrolimus'un diyabetojenik etkisi siklosporin'e göre daha yüksek bulunmuştur (33). Sirolimus'un NSDM gelişimi üzerine olumsuz etkisi bildirilmemiştir (35). BN yapılmış Tip1DM hastalarında sıkı glisemik kontrolün böbrek histopatolojisi üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (36). BN sonrası enfeksiyöz komplikasyonlar kötü glisemik kontrollü hastalarda daha sıktır(37). Günümüzde tüm bulgulara rağmen iyi glisemik kontrolün nakil sonrası yaşam süresine olan olumlu etkileri gösterilememiştir (34).

III.Sigara ve obezite:

Normal toplumda KV riskini arttıran sigaranın, BN hastalarında KV ölüm oranını arttırdığı bildirilmiştir (38,39). Nakil sonrası erken dönem komplikasyonlar; NSDM gelişimi, KV ölüm oranı obez hasta grubunda obez olmayan grupla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur (27).

IV. Dislipidemi

Epidemiyolojik çalışmalar, normal toplumda kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyi ile KV hastalık riski arasında sıkı ilişki olduğunu göstermektedir (40). LDL kolesterol düzeyinin tedavi ile azaltılmasının

KV mortalite ve morbiditede olumlu etkileri nedeni ile KAH risk profiline göre düşük LDL kolesterol düzeylerini hedefleyen tedavi kılavuzları yayınlanmıştır (41).

BN sonrası lipid anormallikleri sık görülen metabolik bozukluklardır (14,35). Hastaların %60'da total ve LDL kolesterol düzeylerinde yükseklik, %35'de hipertrigliseridemi ve %15'de ise düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyleri bildirilmiştir (42). BN hastalarında hiperlipidemi etyolojisini açıklayacak birçok faktör ileri sürülmüştür (35). Bunlar;

- Hiperlipidemi ile ilişkili olan yaş, HT ve diyabet'in BN hastalarındaki yüksek prevalansı
- BN sonrası obezite sıklığının artması
- Allogreft fonksiyonlarının bozulması sonucu gelişen böbrek yetmezliği ve proteinürinin lipid profili üzerine olumsuz etkileri
- Lipoprotein partiküllerinin klirensinin azalması
- İmmünbaskılayıcı ilaçlar, β bloker ve diüretik gibi ilaçların lipid profili üzerine olumsuz etkileridir.

BN sonrası kullanılan azatiyoprin ve mikofenolat mofetil'in lipid profili üzerine olumsuz etkileri bildirilmemiştir (14). Kalsinörin inhibitörleri, kortikosteroidler ve özellikle sirolimus BN sonrası hiperkolesteroleminin en önemli nedenleridir (33,35). Prospektif randomize ve çapraz karşılaştırmalı çalışmalarda takrolimus'un lipid profili üzerine olan olumsuz etkileri siklosporin ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur (43).

Hiperlipidemi ve özellikle hiperkolesterolemi'nin BN sonrası, İKH, diğer tüm vasküler hastalıklar ve KAN için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki düşük HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri için gösterilememiştir (11,44). Tüm bu bulgulara rağmen, son zamanlarda yayınlanan, 733 BN hastasının incelendiği prospektif bir çalışmada dislipidemi ile mortalite ve rejeksiyon arasında ilişki gösterilememiştir (45). Hiperlipidemi'nin böbrek histolojisi ve fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerini gösteren birçok deneysel çalışma mevcuttur, fakat bu konu ile ilgili insan çalışması sonuçları çelişkilidir (46).

b. 2) Klasik olmayan kardiyovasküler risk faktörleri:

Framingham kalp çalışmasında tanımlanmayan, böbrek fonksiyonlarının bozulması ve immünbaskılayıcı ilaçlarla prevelansı artan; inflamasyon ve oksidatif stres markırları, hiperhomosisteinemi, KBY ile ilişkili olan kalsiyum-fosfat anormallikleri ve anemi klasik olmayan KV risk faktörleri olarak tanımlanırlar (13,47) (Tablo3).

I. Oksidatif stres:

Organizmada serbest oksijen radikallerinin (SOR) aşırı miktarda üretildiği ya da antioksidan mekanizmaların yetersiz kaldığı durumlarda; oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidan maddeler lehine bozulması oksidatif stres olarak adlandırılır (48).

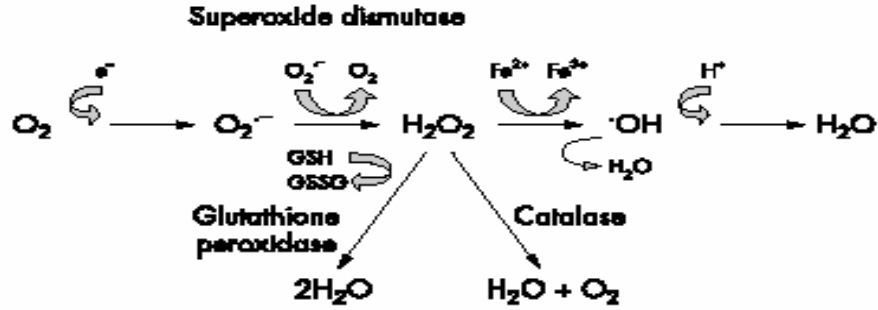
I. a) SOR oluşumu:

Mitokondride oksidatif fosforilasyon sırasında oksijen'in (O_2) %95-98'lik kısmı 4 elektron alarak suya indirgenir. Geri kalan %2-3 O_2 tek elektron alarak yüksek reaktiviteye sahip bir radikal olan süperoksit (O_2^-)'e indirgenir. Süperoksit yüksek reaktivitesi nedeniyle diğer oksijen radikallerinin (OH^- , H_2O_2 , $ONOO^-$, $HOCl^-$) oluşumuna neden olur (49).

Mitokondri gibi, mikrozomal ve nükleer membranlar da taşıdıkları elektron transfer proteinleri ile süperoksit oluşumuna katılırlar [Nikotinamid dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH), xantine oksidaz, lipooksijenaz, hem oksijenaz, sitokrom p450, Nitrik Oksit (NO) sentetaz enzimleri]. Normal şartlarda antioksidan enzimler, endojen ve diyetsel antioksidan maddelerle dengelenen, SOR'nin aşırı üretimi doku zedelenmesi ve fonksiyon bozukluklarına neden olur.

O_2^- oluştuktan sonra antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) 'ın katalizlediği reaksiyon ile Hidrojen Peroksit (H_2O_2)'e dönüşür. H_2O_2 antioksidan enzimlerden katalaz veya glutatyon peroksidaz (GPx) ile H_2O 'ya indirgenir. Normalde H_2O 'ya indirgenen H_2O_2 , GPx veya katalaz aktivitesinin azaldığı veya SOD aktivitesinin bu enzimlere göre arttığı durumlarda, iyonik

metallerin (Fe^{2+} , Cu^{2+}) varlığında sitotoksik olan SOR'nin oluşumuna neden olur (49–52). (Şekil 3, Fenton reaksiyonu)



Şekil 3: Moleküler O_2 bir e^- alarak O_2^- anyona indirgenir. Süperoksit, SOD enzimi ile hidrojen H_2O_2 'e indirgenir. H_2O_2 yüksek reaktiviteye sahip hidroksil (OH^\cdot) radikaline dönüşür veya glutatyon peroksidaz ve katalaz enzimleri ile H_2O 'ya detoksifiye edilir

SOR'nin diğer önemli reaksiyonu, yüksek miktarda O_2^- 'in detoksifiye edilememesi veya aşırı üretimi sonucunda endotel ilişkili vazodilatasyon'dan sorumlu NO ile reaksiyona girmesidir. Bu reaksiyon sonucu NO 'in biyoyararlılığı azalır ve $\text{NO} + \text{O}_2^- \rightarrow \text{ONOO}^-$ reaksiyonu ile toksik bir reaktif nitrojen türü olan peroksinitrit (ONOO^-) oluşur. NO sentetaz enzimi aynı zamanda NO sentezi için gerekli olan tetrahidrobiopterin ve L-arginine gibi kofaktörlerin yokluğunda veya eksikliğinde süperoksit oluşumunu neden olur (50,51).

I. b) Oksidatif stres ve vasküler hasar:

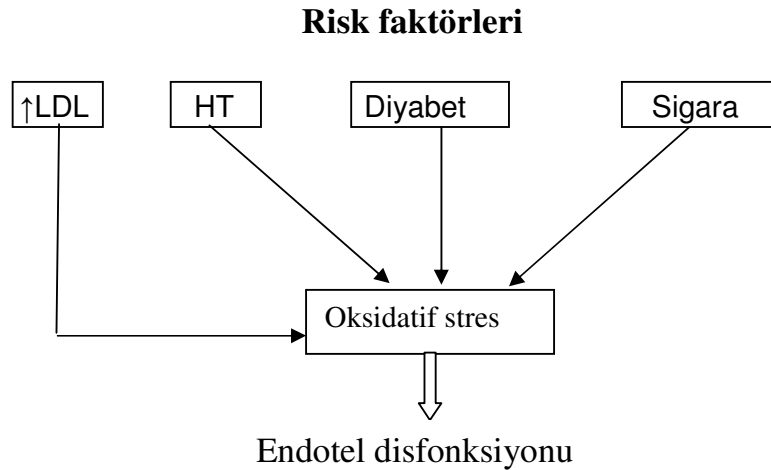
Vasküler yatakta süperoksit oluşumundan sorumlu temel yapı NADPH oksidaz enzim kompleksidir. Bu enzim kompleksi, NADPH'ı elektron donörü olarak kullanarak moleküler oksijenin indirgenmesi ile süperoksit oluşumunu katalize eder(51).

Aterosklerotik hastalıkların patofizyolojisinde rol alan birçok sitokin ve mediyatörün (Anjiyotensin II, trombin, tümör nekroz faktör α ...) yanında; HT, sigara ve dislipidemi gibi klasik KV risk faktörlerinin de vasküler yatakta NADPH oksidaz aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (52).

Damar yatağında oluşan SOR'leri vasküler tonusun düzenlenmesinde rol alan, antiaterosklerotik (trombosit kümeleşmesinin önlenmesi, lökositlerin damar

duvarına yapışmasının azaltılması, antikoagülan özellikler...) özelliklere sahip NO'nun biyoyararlılığını azaltır.

NO üretimini arttıran uyarılar, insanda endotel bağımlı vazodilatasyonun değerlendirilmesinde etkinliği kanıtlanmış yöntemlerin temelini oluşturur. NO ilişkili vazodilatasyonun yetersiz olduğu durumlar Endotel Disfonksiyonu (ED) olarak adlandırılır (52). ED, KV riskin belirlenmesinde prognostik öneme sahiptir. Koroner anjiyografisi normal olan fakat ED saptanan olgularda KAH gelişimi iki yıllık takibin sonunda ED olmayan olgulara göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (53). Günümüzde birçok deneysel ve klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, ED altında yatan temel mekanizmanın oksidatif stres olduğunu desteklemektedir (49).



Oksidatif modifikasyona uğrayan düşük dansiteli lipoprotein (OxLDL) partikülleri ateroskleroz patogenezinde aktif rol alır (54). OxLDL, normal LDL partiküllerinin aksine monosit-makrofaj sistemi tarafından negatif feed back 'e uğramadan alınır ve köpük hücresi oluşumuna neden olurlar.

Birçok deneysel çalışmada OxLDL'nin, prokoagülan ve proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (55).

I. c) Paraoksonaz:

Paraoksonaz (PON) gen ailesi insanlarda 7. kromozom üzerinde olup, üç farklı üyesi bulunur; *PON1*, *PON2*, *PON3* (56). PON1 karaciğerde sentezlenen

ve serumda büyük oranda apolipoprotein A1 aracılığıyla HDL'ye bağlanan bir enzimdir. PON1, organofosfat bileşiği olan paraoxon'ı hidrolize ederek PON, fenilasetat gibi aromatik karboksi asit esterlerini hidrolize ederek arilesteraz aktivitesi gösterir. PON1 iki yaygın genetik polimorfizme sahiptir; 55. pozisyondaki (lösin-metiyonin değişimi) ve 192. pozisyondaki (glutamin-arjinin değişimi) (57). Genetik polimorfizim nedeni ile toplumda enzim aktiviteleri (PON aktivitesi) farklı üç grup bulunur; AA (düşük aktiviteli), AB (orta aktivite), BB (yüksek aktivite) (56). Polimorfizim, PON1'in arilesteraz aktivitesini etkilemez. Arilesteraz aktivitesi, PON1 enzim kitle indeksi göstergesi olarak değerlendirilir. PON1 enzim aktivitesinin; diyabet, ailesel hiperkolesterolemi ve KBY gibi hızlanmış ateroskleroz ile ilişkili durumlarda azaldığı gösterilmiştir (57,58). Bu hasta grubunda hızlanmış aterosklerozun nedeni azalmış PON1 aktivitesi olabileceği öne sürülmüştür (56). PON1'in aterosklerozu önleyici temel mekanizması LDL oksidasyonunu engelleyerek OxLDL oluşumunu azaltmasıdır. Statin tedavisinin serum PON1 aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (59).

SOR kaynaklı oksidatif stres en çok protein, lipid ve nükleik asit gibi biyomolekülleri etkiler. Oksidatif stresin gösterilmesinde, genellikle bu biyomoleküllerin oksidatif ürünlerine yönelik testler kullanılmaktadır. Antioksidan enzim ve moleküller oksidatif stresin indirekt göstergesi olarak kullanılmaktadır. Lipid oksidasyonunu yansıtan malondialdehit (MDA) ölçümleri, plazmada bulunan antioksidanlar ayrı ayrı ölçülebilse de; çok sayıda antioksidan olması ve birbiriyle *in vivo* etkileşimleri nedeniyle, oksidatif stresin ortaya konulmasında, serum Total Antioksidan Kapasite (TAK) ölçümleri, oksidatif strese direnci belirlemek amacıyla, Apo B-içeren lipoproteinlerin oksidasyonu sırasında biriken MDA düzeyleri'nin ölçümü kantitatif oksidasyon testi olarak kullanılmaktadır. KBH hastalarında plazma antioksidanlarının düştüğü ve biyomoleküllerin oksidasyona duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (48).

BN hastalarında oksidatif stres:

KBH'li hastalarda ateroskleroz'dan sorumlu temel mekanizma oksidatif stres olduğu öne sürülmüştür (60).

Normal toplumda antioksidan tedavinin KV olaylar üzerine etkisi çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarda gösterilememiştir (60). SDBY hastalarında yapılan randomize plasebo kontrollü, Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE) çalışmasında antioksidan tedavinin, çalışmanın birincil sonlanım noktası olan ölümcül olan ve olmayan kalp krizi riskini azalttığı gösterilmiştir (61).

KAN nedeniyle böbrek fonksiyonları bozulmuş ve greft fonksiyonları normal BN hastalarında oksidatif strese artış bildirilmiştir (62). BN hastalarında artmış oksidatif stres immün baskılayıcı ilaçlar, bozulmuş greft fonksiyonları, soğuk iskemi ile ilişkilendirilmiştir (62). Siklosporin'in diğer immünbaskılayıcı ilaçlarla karşılaştırıldığında oksidatif stresi arttırdığı gösterilmiştir (62). Siklosporin ile ilişkili oksidatif stresin, ilacın metabolize edildiği sitokrom p450 sistemi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (62). Antioksidan tedavinin BN hastalarında klinik olarak olumlu etkilerini gösteren çalışmalar sınırlıdır (62). BN hastalarında yapılan sınırlı sayıda çalışmada, PON1 aktivitesi sağlıklı kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (63).

Statin tedavisi:

3-hydroxy-3methyl glutaryl-coenzyme A (HMGCoA) redüktaz inhibitörleri'nin (Statinler) büyük randomize kontrollü çalışmalarda KAH saptanmış veya KAH gelişimi için yüksek riski olan hastalarda 4–5 yılın sonunda ölümcül KV olayları %25 oranında azalttığı gösterilmiştir. Statinlerin KV mortalite üzerine olumlu etkileri nedeniyle National Cholesterol Education Program (NCEP) hedef kolesterol düzeyleri için tedavi kılavuzları yayınlamıştır (55). Statinler doz ilişkili olarak T.kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeylerini düşürürler. Birçok statin'in HDL düzeyini yükseltici etkisi mevcuttur. Kullanılmakta olan statinlerin LDL kolesterol düzeylerini düşürücü etkileri birbirlerinden farklıdır (rosuvastatin>atorvastatin>simvastatin>lovastatin>pravastatin ve fluvastatin) (64).

KBY hastalarında statinlerin KV mortalite üzerine etkisini araştıran randomize kontrollü çalışmalar sınırlıdır (64). Yeni yayınlanan 4D çalışmasında

SDBY hastalarında atorvastatin'in KV mortalite üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir (65).

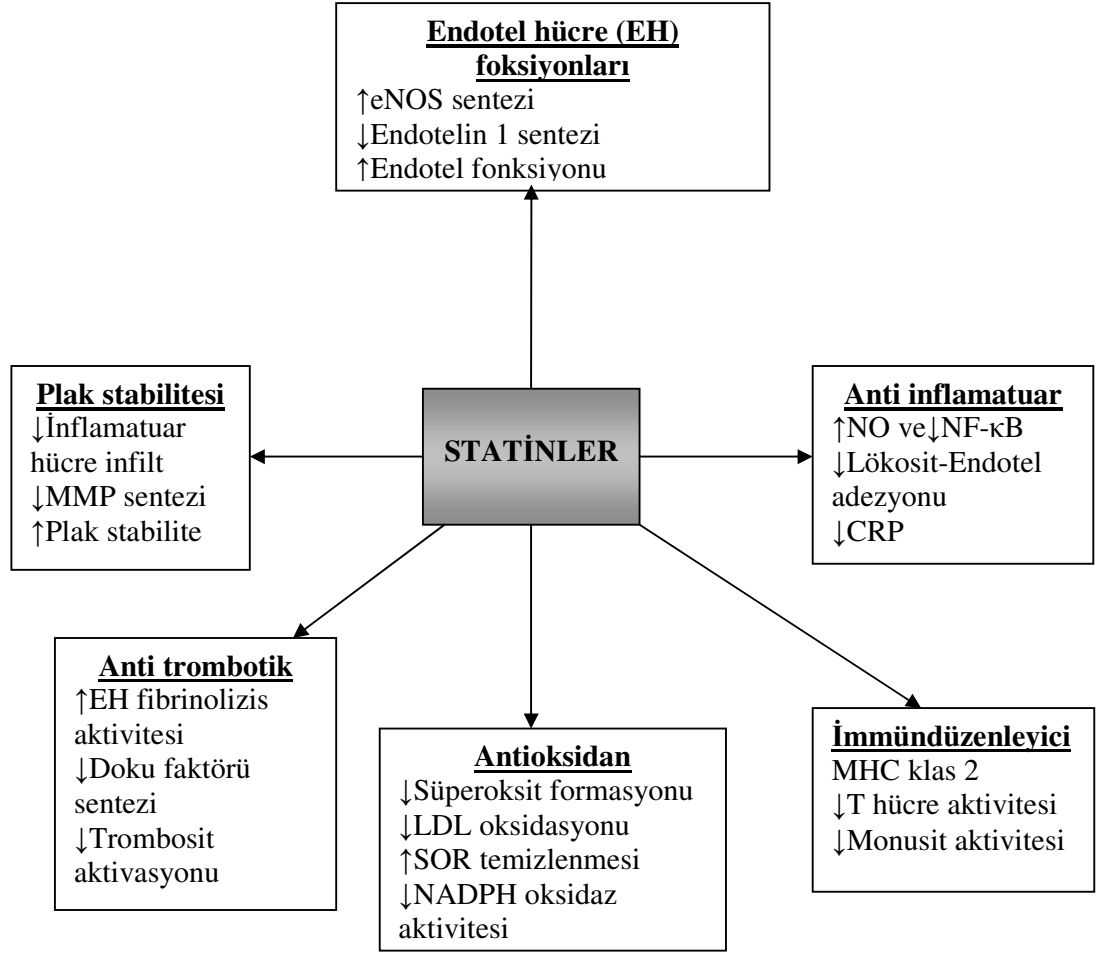
BN hastalarında 2102 hastanın yer aldığı, fluvastatin ve plasebonun karşılaştırıldığı, The Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) çalışmasında, 5 yılın sonunda kardiyak ölüm ve ölümcül olmayan kalp krizi fluvastatin grubunda sırasıyla %38 ve %35 daha düşük bulunmuştur. ALERT çalışmasında statin tedavisi böbrek fonksiyonları üzerine etkili bulunmamıştır (66). Normal toplumda yapılan büyük statin çalışmalarının analizinde, statinlerin böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (67).

KDOQI tedavi kılavuzu KBY ve BN hastalarını KV hastalık için yüksek riskli grupta kabul edip hedef LDL kolesterol düzeylerini <100mg/dl olarak belirlemiştir. Bu düzeyin üstünde LDL kolesterole sahip hastalara statin ve diyet tedavisi önerilmiştir (64).

Statin tedavisi ile sağlanan KV olaylardaki azalmanın, LDL kolesteroldeki düşme ile ilişkisinin zayıf olması üzerine, bunu etkileyen başka mekanizmaların da olabileceği düşünülerek birçok yeni klinik ve laboratuvar çalışma başlatılmıştır. Klinik çalışmalarda, etkilerin 1ay, 2ay, 3ay, gibi kısa sürelerde ortaya çıkması da kolesterol düşürücü etkiden bağımsız bazı etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur (68). Günümüzde statinlerin lipid düşürücü etkiden bağımsız; antiinflamatuvar, immüdüzenleyici, plak stabilizasyonu, antioksidan, antitrombotik, endotel fonksiyonlarını düzeltici etkileri gösterilmiştir (68)(şekil 5).

Statinlerin immüdüzenleyici ve antiinflamatuvar etkileri dikkate alınarak kalp nakli hastalarında yapılan çalışmada, statin tedavisinin rejeksiyon üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (69). BN hastalarında ise 13 çalışmanın meta analizi sonucunda statinler rejeksiyon üzerine etkili bulunmamıştır (70).

Statinlerin oksidatif stres üzerine olumlu etkilerini gösteren birçok deneysel çalışma ve sınırlı sayıda klinik gözlem mevcuttur (55). Artmış oksidatif stres ile karakterize BN hastalarında antioksidan tedavinin etkisi bazı çalışmalarda değerlendirilse de antioksidan etkilere sahip statinler'in BN hastalarında antioksidan etkinliğini gösteren çalışma bulunmamaktadır (62).



Şekil 5: Statinlerin kolesterol düşürücü etkiden bağımsız pleiotropik etkileri. (Am J Kidney Dis 2005;45,2-14'den uyarlandı)

MMP: Matriks metalloproteinaz

eNOS: Endotelial nitrik oksit sentetaz

CRP: C reaktif protein

NF-κB: Nükleer faktör kappa B

MHC: Majör histokompatibilite antijeni

Biz bu çalışmamızda KV risk profilleri benzer olan takrolimus ve siklosporin kullanan BN hastalarında çeşitli parametrelerle oksidatif stresi değerlendirip karşılaştırmayı ve bir statin olan fluvastatin tedavisinin bu parametreler üzerine olan etkisini araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular:

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı transplantasyon polikliniğinde takip ve tedavi edilmekte olan toplam (n=18) olgu alındı. Hastalar siklosporin (n=9) ve takrolimus (n=9) kullananlar olmak üzere iki guruba ayrıldı. Tüm hastalar kalsinörin inhibitörü (Takrolimus ve siklosporin), mikofenolat mofetil veya azotiyoprin ve steroid'ten oluşan üçlü immünbaskılayıcı tedavi almaktaydı. Etik kurul onayı alındıktan sonra tüm hastalara çalışma ile ilgili bilgiler verilerek bilgilendirilmiş olur formları dolduruldu ve imzaları alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri

1. Nakil tarihi en az 6 ay olması
2. Kan kreatinin düzeyinin < 2 mg/dl olması
3. Statin tedavisi almamış olmak veya en az üç ay önce kesilmiş olması
4. Antioksidan vitamin kullanım öyküsü olmaması
5. Aktif karaciğer hastalığı ve kronik hepatit öyküsü olmaması
6. Konjestif kalp yetmezliği, KAH öyküsü olmaması
7. 5mg/gün dozunda steroid kullanan hastalar
8. Diyet tedavisine rağmen LDL kolesterol düzeyi ≥ 100 mg/dl olan hastalar.
9. Nakil öncesi ve sonrası Tip 2 diyabet öyküsü olmaması

Çalışmaya alınan hastalar -4, 0 ve +4. haftalar olmak üzere toplam üç kez görüldü. İlk vizite sırasında primer hastalık öyküsü, HT ve antihipertansif ilaç kullanımı, donör ve diyaliz süreleri ile ilgili bilgiler kaydedildi.

-4. haftadan 0. Haftaya kadar hastaların almakta olduğu tedavi protokollerinde herhangi bir değişiklik yapılmadan izlendi. Her iki gruptaki hastalara 0. haftada 80 mgr/gün dozunda, yavaş salınımlı fluvastatin tedavisi başlandı. Fluvastatin sonrası +4. haftada çalışma sonlandırıldı. Tüm vizitelerde (-4, 0, +4.haftalar) hastalardan bir gecelik açlığı takiben kan örnekleri alındı ve aşağıdaki parametreler belirtildiği şekilde çalışıldı.

Biyokimyasal parametreler [glukoz, üre, kreatinin, albümin, ürik asit, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT) , kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol] Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde

(Aeroset, A.B.D) ölçüldü. Hematolojik parametreler otomatik kan sayım cihazında çalışıldı. (Abbott CELL-DYN 3500R, A.B.D) Siklosporin ve takrolimus düzeyleri 0. ve fluvastatin sonrası +4. haftada değerlendirildi. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verildi. Tüm tetkikler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı.

Serum MDA Düzeyi Ölçümü:

Serum MDA düzeyi ölçümü Young ve arkadaşlarının tanımladığı yöntemle yapıldı. Yöntem, tiyobarbiturik asit ile lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'nın asidik ortamda yüksek ısının etkisi ile pembe renkli kompleks oluşturması prensibine dayanır. Analiz Shimadzu LC-10AT model yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) cihazı ile yapıldı. Plazma MDA analizinde aşağıdaki özellikler kullanıldı.

Mobil faz bileşimi: % 50 metanol (HPLC grade), % 50 25 mM fosfat tamponu (pH:6.5), mobil faz akış hızı: 0.8 mL/dk

Kolon: 10 cm uzunluğunda, 10 mm çapında C18 kolon kullanıldı. Dalga boyu: 532 nm

Deneyin yapılışı:

Kör, numune ve standart tüplerin her birine 500 μ L 0.36 M fosforik asit (H_3PO_4), 500 μ L 0.44 M tiyobarbitürik asit (TBA), 900 μ L distile su ve 50 μ L sırasıyla, distile su, serum veya standart eklendi. Reaksiyon karışımı 100° C' de 1 saat inkübe edildi. Su banyosundan çıkarıldıktan sonra 10 dk 4° C' de soğutuldu. Bu reaksiyon karışımından 400 μ L alınarak üzerine 720 μ L metanol (HPLC grade) ve 80 μ L 1 M sodyum hidroksit eklendi. 1500 xg' de 10 dk santrifüj edildikten sonra metanol fazından 50 μ L alınarak HPLC' ye enjekte edildi.

Hesap:

0.5, 1, 2, 4 nmol/mL' lik konsantrasyonlarda hazırlanan 1,1',3,3'-tetraetoksipropan standartları ile çalışılarak standart eğri grafiği çizildi. Yaklaşık 4.dakikada görülen MDA pikinin alanına karşılık gelen değer standart eğri

grafiğinden bulunarak konsantrasyon hesaplandı ve serum MDA düzeyi nmol/mL şeklinde ifade edildi.

Apolipoprotein B-içeren Lipoprotein Fraksiyonunun Oksidasyona Duyarlılığının Ölçümü (Apo B-MDA):

Apo B-içeren lipoprotein fraksiyonunun oksidasyona duyarlılığının ölçümü Zhang ve tanımladığı yöntemle göre yapıldı (71). Yöntem; çöktürme yoluyla ayrılan apo B-içeren lipoprotein fraksiyonunun kolesterol konsantrasyonu 200 µg/mL' ye ayarlandıktan sonra bakır sülfat ile 3 saat inkübe edilerek oluşan MDA miktarının ölçümü prensibine dayanır.

Deneyin Yapılışı:

EDTA içeren tüplere alınan kan örnekleri 1500 xg' de 10 dk santrifüj edilerek plazması ayrıldı. 1 mL plazma 1 mL distile su ile sulandırıldı, üzerine 0.2 mL çöktürücü (20 g/dL dekstran sülfat: 2 mol/L magnezyum klorür, 1:1) eklendi ve 1 dakika karıştırıldı. 10 dk beklendikten sonra 1500 xg' de 10 dk santrifüj edildi. Süpernatant atıldıktan sonra pellet, EDTA' yı uzaklaştırmak amacıyla 2 mL pH:7.0' de % 0.9' luk fosfat tamponu (PBS) ile çözüldü. 0.1mL çöktürücü eklenip karıştırıldıktan sonra tekrar 1500 xg' de 10 dk santrifüj edildi. Süpernatant atılıp pellet % 4'lük PBS ile çözüldü. Elde edilen apo B-içeren lipoproteinlerin kolesterol miktarı spektrofotometrik yöntemle ölçüldü ve kolesterol konsantrasyonu 200 µg/mL olacak şekilde % 4'lük PBS ile sulandırıldı. Kolesterol ölçümünde enzimatik kit kullanıldı. Hazırlanan çözeltiden iki tüpe 0.5' er mL kondu, üzerlerine 50 µL 0.5 mmol/L bakır sülfat eklendi. Tüplerden biri 37° C' de 3 saat inkübe edildi. Reaksiyonun durdurulması amacıyla su banyosundan çıkartılan tüp 4° C' ye soğutuldu ve üzerine 25 µL %1'lik EDTA eklendi. Tüplerdeki MDA içeriğini saptamak için her bir tüpe 2 mL tiyobarbitürik asit (TBA) ayıracı (26 mmol/L 2-tiyobarbitürik asit, 920 mmol/L triklorasetik asit) koyduktan sonra 15 dk 100° C' de inkübe edildi. Tüpler buzlu suda soğutulduktan sonra 2,5 mL n-butanol eklenip karıştırıldı ve 1500 xg' de 15 dk santrifüj edildi. Pembe organik fazın absorbansı 532 nm'de okundu.

Sonuçlar mg kolesterol başına nmol MDA olarak ifade edildi (nmol MDA/ mg kolesterol)

Serum PON Aktivitesinin Ölçümü:

PON aktivitesi ölçümü Eckerson ve arkadaşlarının tanımladığı yöntemle yapıldı (72). PON aktivitesinin saptanması amacıyla pH:10.5'da 0.05 M glisin-sodyum hidroksit tamPONu içinde 1.0 mM CaCl₂ ve 1.0 mM paraokson içeren 2,5 ml'lik karışıma 15,62 µL serum eklendi. Paraoksona PON'un etki etmesi sonucu açığa çıkan p-nitrofenol, 25 °C'de spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda (Molar absorbtivite katsayısı=18,290 M⁻¹ cm⁻¹) ölçüldü. Paraokson'un non-enzimatik kendiliğinden hidroliz oranı ayıraç körü kullanılarak saptandı ve bu değer düşülerek gerçek absorbands değeri elde edildi. Bir ünite paraoksonaz aktivitesi 1 dakikada 1 µmol p-nitrofenol oluşturan enzim aktivitesi olarak tanımlandı ve serum PON aktivitesi ünite/litre (Ü/L) şeklinde ifade edildi. Ortama tuz ilave edilmesi ile yüksek aktiviteli B izoenziminin aktivitesi artarken A izoenzim aktivitesi sabit kalır. Çift substrat metodu adı verilen bu yöntemle ile farklı genotipik varyantlar genetik test duyarlılığında belirlenir.

Serum Arilesteraz Aktivitesinin Ölçümü:

Arilesteraz aktivitesi ölçümü Eckerson ve ark.'nın yöntemine göre yapıldı (72). Reaksiyon karışımı pH:8.0'de 9.0 mM tris (hidroksimetil) aminometan/HCl tamPONu içinde 0.9 mM CaCl₂ ve 1.0 mM fenilasetat içeriyordu. Reaksiyon 2.5 mL tamPON/substrat ayıracına 1:3 oranında tamPONla sulandırılmış 16,66 µL numune eklenmesiyle başlatıldı. Fenilasetat'ın hidrolizi ile açığa çıkan fenol oluşumu 270 nm dalga boyunda saptandı. 10. ve 70. saniyede absorbandslar kaydedildi ve böylece bir dakikada açığa çıkan fenol miktarı saptandı (Molar absorbtivite katsayısı=1310 M⁻¹cm⁻¹) Bir ünite arilesteraz aktivitesi; 1 dakikada 1 µmol fenol açığa çıkaran enzim aktivitesi olarak tanımlandı ve serum arilesteraz aktivitesi Ü/L olarak ifade edildi.

Eritrosit GPx Aktivitesinin Ölçümü:

GPx aktivitesi kit (Ransel) kullanılarak ölçüldü. GPx enzimi, glutatyonun (GSH) kümenhidroperoksit tarafından oksidasyonunu katalizlemektedir. Meydana gelen okside glutatyon, glutatyon redüktaz (GR) ve NADPH varlığında hızla redükte olurken aynı anda NADPH okside olarak NADP^+ ' ye dönüşmektedir. Bu esnada 340 nm deki absorbans azalması (ΔAbs) GPx aktivitesi ile doğru orantılıdır. Hesaplama kit kataloğunda tarif edildiği gibi yapıldı. Sonuçlar gram hemoglobin başına ünite olarak verildi (Ü/g Hb).

Eritrosit SOD Aktivitesinin Ölçümü:

SOD aktivitesi kit (Ransod) kullanılarak ölçüldü. Bu yöntemde ksantin, ksantin oksidaz (XO) enziminin katalizi ile O_2^- radikali oluşturur. Oluşan radikal 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-feniltetrazolyumklorid (İNT) ile reaksiyona girer ve pembe renkli bir bileşik oluşturur veya SOD enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile dismutasyona uğrayarak H_2O_2 ve O_2 meydana gelir. Böylece İNT ile reaksiyona giren O_2^- miktarı azaldığı için reaksiyon inhibe olur. Burada SOD aktivitesinin ölçümü, yukarıdaki reaksiyonun inhibisyon derecesinin ölçülmesine dayanmaktadır. Açığa çıkan pembe renk SOD aktivitesi ile ters orantılıdır.

SOD aktivitesi, iki seri standart çözeltisi hazırlanarak elde edilen standart eğri grafiği üzerinden kit kataloğunda tarif edildiği gibi hesaplandı. Sonuçlar gram hemoglobin başına ünite olarak verildi (Ü/g Hb).

Serum TAK Ölçümü:

Serum TAK kit kullanılarak ölçüldü. Bu yöntemde ABTS (2,2,-Azino-di-[3-etilbenziazolin sülfonat]), peroksidaz ve hidrojen peroksit ile inkübe edildiği zaman 600 nm. de absorbans veren mavi-yeşil renkli ABTS radikali oluşur. Numuneni içeriğindeki antioksidan kapasite ile doğru orantılı olarak renkte meydana gelen azalma spektrofotometrik olarak ölçülür. Hesaplama kit kataloğunda tarif edildiği gibi yapıldı. Sonuçlar mmol/L olarak verildi.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel değerlendirme SSPS 13 paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verildi. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar için Wilcoxon ve Mann-Whitney-U testleri kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Demografik veriler:

Çalışmaya alınan 18 hastanın demografik ve klinik özellikleri Tablo 1’de özetlendi. Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri benzerdi. Vücut Kitle İndeksi (VKİ), Bel/Kalça oranları her iki grupta benzerdi. Bel çevresi ölçümü siklosporin grubunda belirgin olarak daha fazlaydı ($p<0.05$). Nakil öncesi diyaliz süresi siklosporin grubunda, nakil sonrası izlem süresi takrolimus grubunda daha uzundu, fakat her iki süre gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi. HT ve aile öyküsü siklosporin grubunda oransal olarak daha fazla saptandı, fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Sigara kullanım oranları her iki grupta benzer olarak bulundu. Antihipertansif ilaç sayısı siklosporin grubunda belirgin olarak daha fazlaydı ($p<0.05$).

Tablo 1:Grupların demografik ve klinik özellikleri

| | Siklosporin n=9 | Takrolimus n=9 |
|--------------------------|--------------------|-------------------|
| Yaş | 38 ± 3.2 | 38 ± 3.5 |
| Cinsiyet | | |
| Erkek | 6 | 3 |
| Kadın | 3 | 6 |
| VKİ (kg/m ²) | 27 ± 1.1 | 25.5 ± 1.1 |
| Bel | 98.2 ± 2.7* | 87.3 ± 4.2 |
| Kalça | 107 ± 3.2 | 96.2 ± 4.1 |
| Bel/kalça | 0.9 ± 0.1 | 0.9 ± 0.2 |
| Antihipertansif ilaç | 1.7 ± 0.3* | 0.5 ± 0.2 |
| Diyaliz süresi (ay) | 15.7 ± 2.7 | 21 ± 3.9 |
| Nakil süresi (ay) | 78 ± 24 | 34 ± 10 |
| Hipertansiyon | 7 (%38) | 4 (%22) |
| Sigara | 2 (%11) | 2 (%11) |
| Aile öyküsü | 3 (%16) | 1 (%6) |

* $p< 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi

Hematolojik ve biyokimyasal veriler:

Grupların hematolojik ve biyokimyasal parametreleri Tablo 2’de sunuldu. Her iki grupta fluvastatin kullanılmadığı -4 ve 0.haftalarda karaciğer

enzimleri, albümin, ürik asit düzeyleri ve hemoglobin değerleri grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada benzerdi. Fluvastatin verilmediği -4. hafta ile 0. haftalar arasında ve tedavinin başlandığı 0. hafta ve tedavinin sonlandırıldığı +4. haftalar arasında bu parametrelerde grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada istatistiki farklılık gözlenmedi. Siklosporin ve takrolimus ilaç düzeyleri her iki grupta fluvastatin öncesi normal sınırlarda olup, tedavi sonrası ilaç düzeyelerinde belirgin değişiklik saptanmadı.

Tablo 2:Hematolojik ve biyokimyasal parametreler

| Parametre | Siklosporin n =9 | | | Takrolimus n =9 | | |
|--------------------------|---------------------|------------|------------|--------------------|------------|------------|
| | -4 | 0 | +4 | -4 | 0 | +4 |
| Kreatinin (mg/dL) | 1.3 ± 0.1 | 1.3 ± 0.1 | 1.3 ± 0.1 | 1.2 ± 0.1 | 1.3 ± 0.1 | 1.3 ± 0.1 |
| Hemoglobin (g/dL) | 14.1 ± 0.5 | 14.2 ± 0.5 | 14.5 ± 0.5 | 12.7 ± 0.3 | 12.7 ± 0.3 | 12.4 ± 0.3 |
| Ürik asit (mg/dL) | 6.1 ± 0.5 | 6.2 ± 0.5 | 6 ± 0.5 | 5.6 ± 0.6 | 5.7 ± 0.6 | 5.7 ± 0.6 |
| Albümin (g/dL) | 4.6 ± 0.1 | 4.6 ± 0.1 | 4.6 ± 0.1 | 4.4 ± 0.1 | 4.6 ± 0.1 | 4.5 ± 0.1 |
| AST (Ü/L) | 22 ± 2 | 18 ± 2 | 19 ± 3 | 18 ± 2 | 17 ± 2 | 18 ± 2 |
| ALT (Ü/L) | 15 ± 2 | 18 ± 4 | 18 ± 3 | 19 ± 3 | 17 ± 2 | 16 ± 3 |

Serum lipid ve apolipoprotein düzeyleri:

Grupların lipid ve apolipoprotein düzeyleri Tablo 3'de sunuldu. Gruplar arası karşılaştırmada, fluvastatin öncesi -4 ve 0. haftalarda T.kolesterol, LDL ve HDL kolesterol, trigliserit ve apolipoprotein düzeyleri her iki grupta benzerdi. Grup içi karşılaştırmada fluvastatin sonrası (+4. hafta) her iki grupta T.kolesterol, LDL kolesterol ve apolipoprotein B düzeyleri 0. hafta ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşmüştü ($p<0,05$). Takrolimus grubunda HDL kolesterol düzeyi 0. haftada -4. hafta ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu($p<0,05$). Fluvastatin sonrası +4. haftada 0. hafta ile karşılaştırıldığında HDL düzeyinde belirgin değişiklik gözlenmedi. Apolipoprotein A ve trigliserit düzeylerindeki azalma anlamlı değildi.

Tablo 3:Serum lipid ve apolipoprotein düzeyleri

| Parametre | Siklosporin n =9 | | | Takrolimus n =9 | | |
|---------------------------|---------------------|----------|-----------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|
| | -4 | 0 | +4 | -4 | 0 | +4 |
| Total kolesterol (mg/dl) | 211 ± 14 | 212 ± 13 | 183 ± 10 ^b | 201 ± 20 | 200 ± 15 | 164 ± 12 ^b |
| HDL kolesterol | 49 ± 4 | 51 ± 5 | 50 ± 4 | 47 ± 4 | 52 ± 5 ^a | 50 ± 5 |
| LDL Kolesterol | 128 ± 11 | 126 ± 11 | 101 ± 9 ^b | 121 ± 15 | 121 ± 13 | 91 ± 12 ^b |
| Trigliserit (mg/dl) | 190 ± 32 | 173 ± 30 | 154 ± 28 | 161 ± 23 | 141 ± 16 | 143 ± 18 |
| Apolipoprotein A1 (mg/dl) | 155 ± 12 | 161 ± 13 | 149 ± 11 | 163 ± 9 | 154 ± 10 | 143 ± 17 |
| Apolipoprotein B (mg/dl) | 113 ± 10 | 105 ± 11 | 87 ± 7,5 ^b | 96 ± 9 | 99 ± 9 | 77 ± 10 ^b |

İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi: P<0.05

^a:0. hafta ile-4. hafta karşılaştırıldı (Grup içi)

^b:+4. hafta ile 0. hafta karşılaştırıldı (Grup içi)

Serum Apolipoprotein B-içeren lipoprotein fraksiyonu MDA düzeyi, PON ve Arilesteraz aktivitesi:

Grupların serum, apolipoprotein B-içeren lipoprotein fraksiyonu MDA düzeyi, PON ve Arilesteraz aktivitesi, HDL kolesterole göre standardize edilmiş PON/HDL oranı Tablo 4' te sunuldu. Gruplar arası karşılaştırmada lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA ve Apo B içeren lipoprotein fraksiyonlarının oksidasyon duyarlılığını gösteren Apo B-MDA -4 ve 0. haftalarda her iki grupta benzerdi. Arilesteraz aktivitesi gruplar arası benzerken, PON aktivitesi takrolimus grubunda daha yüksek bulundu (p<0.05). Grup içi karşılaştırmada her iki grupta, MDA düzeyinin fluvastatin verilmediği dönemde (-4, 0.hafta arasında) belirgin olarak düştüğü görüldü (p<0.05). Fluvastatin tedavisinin MDA üzerine her iki grupta etkisi gözlenmedi. Apo B-MDA düzeyi takrolimus grubunda fluvastatin sonrası düştüğü (p<0.05) gözlenirken siklosporin grubunda değişiklik gözlenmedi. Fluvastatin sonrası PON aktivitesi ve HDL kolesterole göre standardize edilmiş PON/HDL kolesterol oranı her iki grupta arttığı görüldü. Siklosporin grubunda PON aktivitesindeki artış istatistiki anlamlılığa ulaştı (p<0.05). Her iki grupta -4 ile 0. haftalar arasında PON aktivitesi değişmedi. Arilesteraz aktivitesi'nin her iki grupta fluvastatin

verilmediği dönemde(-4_0.hafta) azaldığı görüldü. Bu azalma siklosporin grubunda anlamlı bulundu ($p<0.05$). Takrolimus grubunda fluvastatin sonrası arilesteraz aktivitesindeki artış anlamlı idi. ($p<0.05$).

Tablo 4: Serum, apolipoprotein B-içeren lipoprotein malondialdehit düzeyleri ve PON, Arilesteraz aktiviteleri

| Parametre | Siklosporin n =9 | | | Takrolimus n =9 | | |
|---------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| | -4 | 0 | +4 | -4 | 0 | +4 |
| Serum MDA (nmol/mL) | 1.8 ± 0.7 | 1.4 ± 0.4 ^a | 1.5 ± 0.5 | 1.6 ± 0.1 | 1.3 ± 0.5 ^a | 1.3 ± 0.9 |
| Apo B-MDA (nmol/mg koles) | 50 ± 5.1 | 50.5 ± 5.1 | 52.3 ± 5.1 | 46.2 ± 3.8 | 50.7 ± 6.6 | 36 ± 4.2 ^b |
| PON (Ü/L) | 145 ± 17 | 141 ± 21 | 166 ± 18 ^b | 262 ± 44 ^c | 307 ± 34 ^d | 313 ± 40 |
| Arilesteraz(Ü/L) | 86 ± 6 | 77 ± 5 ^a | 78 ± 5 | 83 ± 6 | 80 ± 6 | 94 ± 7 ^b |
| PON/HDL-K | 3.1 ± 0.5 | 2.9 ± 0.6 | 3.5 ± 0.5 | 5.5 ± 0.8 ^c | 6.2 ± 0.8 ^d | 6.5 ± 0.8 |

İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi: $P<0.05$

^a: 0. hafta ile -4. hafta karşılaştırıldı (Grup içi)

^b:-4. hafta ile 0. hafta ile karşılaştırıldı (Grup içi)

^c: Aynı tarihli diğer grupla karşılaştırma

^d: Aynı tarihli diğer grupla karşılaştırma

Apo B-MDA: Apolipoprotein B-içeren lipoprotein fraksiyonunun kolesterol konsantrasyonu 200µg/ml' ye ayarlandıktan sonra CuSO4 ile 3 saat inkübe edilerek ölçülen MAD düzeyi

Antioksidan enzim aktiviteleri ve serum TAK düzeyleri:

Grupların antioksidan enzim aktiviteleri ve serum TAK düzeyleri Tablo 5'de sunuldu. GPx, SOD aktivitesi ve TAK düzeyleri'nin siklosporin grubunda (-4, 0) ve (0, +4) haftaları arasında yükseldiği görüldü. TAK düzeyinde 0. haftada saptanan yükselme istatistiki anlamlılığa ulaştı($p<0.05$). Takrolimus grubunda GPx, SOD aktivitesi ve TAK düzeyi tedavi öncesi 0.haftada -4 hafta ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada GPx aktivitesi -4 ve 0. haftalarda takrolimus grubunda siklosporin grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). SOD aktivitesi -4. haftada, TAK düzeyi 0. haftada takrolimus grubunda siklosporin grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0.05$).

Tablo 5:Antioksidan enzim aktiviteleri ve serum total antioksidan kapasite düzeyleri

| Parametre | Siklosporin | | | Takrolimus | | |
|------------------------|-------------|--------------------------|-------------|------------------------|--------------------------|-------------|
| | -4 | 0 | +4 | -4 | 0 | +4 |
| Eritrosit GPx (Ü/g Hb) | 14.4 ± 1.3 | 19.2 ± 2.5 | 21.2 ± 2.1 | 22. ± 1.8 ^c | 34 ± 4.3 ^{a,d} | 27.4±2.8 |
| Eritrosit SOD (Ü/g Hb) | 935 ± 85 | 1012 ± 85 | 1272 ± 169 | 638 ± 58 ^c | 897 ± 66 ^a | 1005 ± 78 |
| Serum TAK (mmol/L) | 1.17 ± 0.04 | 1.33 ± 0.07 ^a | 1.33 ± 0.06 | 1.03 ± 0.07 | 1.08 ± 0.05 ^d | 1.04 ± 0.05 |

İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi: P<0.05 ,

^a:0. hafta ile -4. hafta karşılaştırıldı. (Grup içi)

^b: +4. hafta ile 0. hafta karşılaştırıldı (Grup içi)

^c:Aynı tarihli diğer grupla karşılaştırma

^d: Aynı tarihli diğer grupla karşılaştırma

GPx: Glutasyon peroksidaz, SOD: Süperoksit dismutaz, TAK: Total Antioksidan Kapasite

Tüm grupta lipid ve oksidatif stres parametreleri:

Tüm grupta fluvastatin verilmediği dönemde ve 4 haftalık tedavi sonrası lipid ve oksidatif stres parametrelerinde saptanan değişiklikler Tablo 6 ve 7 de sunuldu. — 4. ve 0 haftalar arasında T.kolesterol, HDL ve LDL kolesterol düzeylerinde değişiklik saptanmadı. Fluvastatin sonrası +4. haftada T.Kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri belirgin olarak düştü (P<0.001). HDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı.

Tablo 6:Tüm grupta lipid parametreleri

| Parametre | Tüm grup (n=18) | | |
|--------------|-----------------|----------|-----------------------|
| | -4 | 0 | +4 |
| T.Kolesterol | 206 ± 12 | 206 ± 10 | 173 ± 8 ^{b*} |
| HDL | 48 ± 2 | 52 ± 3 | 50 ± 3 |
| LDL | 124 ± 10 | 124 ± 8 | 101 ± 9 ^{b*} |
| Trigliserit | 176 ± 20 | 157 ± 17 | 149 ± 16 |

^b:+4. hafta 0. hafta ile karşılaştırıldı, ^{*}:Anlamlılık düzeyi: p<0.001

Fluvastatin sonrası +4. haftada PON ve arilesteraz aktivitesinde artış saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 0. hafta -4. hafta ile karşılaştırıldığında MDA düzeyi ve arilesteraz aktivitesi anlamlı olarak düşük, GPx, SOD aktiviteleri ve TAK düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05).

Tablo 7:Oksidatif stres parametreleri

| Parametre | Tüm grup (n=18) | | |
|----------------------|--------------------|--------------------------|-------------|
| | -4 | 0 | +4 |
| Serum MDA | 1.67 ± 0.07 | 1.36 ± 0.05 ^a | 1.49 ± 0.16 |
| Apo B-MDA | 48.2 ± 3.2 | 50.1 ± 4 | 44.4 ± 3.8 |
| PON | 204 ± 27 | 224 ± 28 | 240 ± 28 |
| Arilesteraz | 85 ± 4 | 79 ± 4 ^a | 86 ± 5 |
| Eritrosit GPx | 18.4 ± 1.5 | 26.8 ± 3 ^a | 24.3 ± 1.9 |
| Eritrosit SOD | 787 ± 62 | 955±54 ^a | 1138 ± 96 |
| Serum TAK | 1.10 ± 0.04 | 1.21 ± 0.05 ^a | 1.18 ± 0.05 |

^a: 0. hafta -4. hafta ile karşılaştırıldı, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda her iki gruptaki hastaların ortalama T.Kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri KDOQI'nın BN hastaları için önerdiği hedef değerlerden daha yüksekti (64). Gruplar arası karşılaştırmada T.Kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid bazal kabul ettiğimiz -4. haftada siklosporin grubunda daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı. HDL kolesterol ve apolipoprotein düzeyleri her iki grupta benzer bulundu. Fluvastatin 80mgr/gün tedavisi sonrası her iki grupta 4.hafta sonunda T.Kolesterol LDL kolesterol ve trigliserid hedef düzeylere düştü. T.Kolesterol ve LDL kolesteroldeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HDL kolesteroldeki hafif yükselme ve trigliserid düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi.

BN sonrası lipid anormallikleri sık karşılaşılan metabolik bozukluklardır. Çeşitli serilerde %60–70 oranında lipid anormallikleri bildirilmiştir (35). En sık karşılaşılan anormallikler T.Kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde yükseklik şeklindedir (33,35). BN hastalarında lipid anormallikleri, KV hastalık riskini ve oluşumunda birçok faktörün suçlandığı KAN riskini artırdığı öne sürülmüştür (45). İmmün baskılayıcı etki mekanizmaları aynı olan(kalsinörin inhibisyonu) siklosporin ve takrolimus'un yan etki profilleri farklıdır. Bu iki ilacın organ reddi üzerine olan etkilerini karşılaştıran çalışmalarda, siklosporin'in HT ve dislipidemi etkisi takrolimus'a göre daha yüksek bulunmuştur (73, 74). Bu çalışmalarda steroid ve böbrek fonksiyonlarının farklı olması bulguların güvenilirliği sınırlamıştır. Takrolimus ve siklosporin'in çapraz karşılaştırıldığı çalışmalarda, siklosporin sonrası lipid profilinin bozulduğu bildirilmiştir (75, 76). Çalışmamızda siklosporin grubunda lipid profilinin daha bozuk olması; kullanılan antihipertansif ilaçlar, VKİ'nin daha yüksek olması veya sikloporin'in lipid profili üzerine olan olumsuz etkileri ile açıklanabilir. Antihipertansif ilaçların ve VKİ'nin lipid profili üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir (27). Tüm hastaların ortalama apolipoprotein B düzeyleri, böbrek fonksiyonları normal BN hastalarında bildirilen düzeyler ile benzer bulundu. ApolipopoteinB düzeyinin KAH risk belirlemede önemi bir çok klinik çalışmada gösterilmiştir (77). Kanada kardiyoloji cemiyeti KAH eşdeğeri kabul edilen yüksek riskli hastalarda

apolipoproteinB için tedavi hedefini <90mg/dl olarak belirlemiştir (77). BN hastalarında apolipoprotein B düzeyinin KAH ile ilişkisi bildirilmemiştir. BN hastalarında yüksek apolipoprotein düzeyleri; bozulmuş lipid metabolizması, kalsinörin inhibitörlerinin lipoproteinlerle olan etkileşimleri ile açıklanabilir (35).

Büyük çalışmaların metaanalizi sonucunda, statinlerin normal toplumda (Orta ve ileri yaş) KV hastalıklardan birincil ve ikincil korumada etkinlikleri gösterilmiştir (78). BN hastalarında yüksek KV hastalık riski nedeni ile hedef LDL kolesterol düzeyi ≤ 100 mg/dl olarak belirlenmiştir (64). Çalışmamızda bir aylık izlem sonrasında lipid profili hedef değerlerin üzerinde olan BN hastalarına statin tedavisi başlandı. Tedavide yavaş salınımlı fluvastatin preparatı 80 mg/gün dozunda kullanıldı. Fluvastatin kalsinörin inhibitörleri ile en az etkileşen ve BN hastalarında en sık kullanılan sentetik statin olması nedeniyle seçildi (79). Çalışma sonunda bakılan takrolimus ve siklosporin ilaç düzeyleri her iki grupta başlangıç seviyesi ile benzer bulundu. Siklosporin kullanan BN hastalarında fluvastatin 80 mg/gün ile yapılan farmakokinetik çalışmada ilaç etkileşimi olmadığı gösterilmiştir (80). ALERT çalışmasında 80mgr/gün dozunda kullanılan fluvastatin ile yan etki bildirilmedi (66). Çalışmamızda kreatin kinaz düzeyi ve lokomotor sistem yakınmaları açısından izlenen hastalarda herhangi bir yan etki izlenmedi. 1050 hastanın 3 yıl süresince 80mg/gün dozunda fluvastatin aldığı ALERT çalışmasında statin ilişkili yan etki ile karşılaşılmamıştır (66) .

BN hastalarında yapılan plasebo kontrollü randomize çalışmalarda 40 mg/gün fluvastatin tedavisi ile 12 ve 24. haftaların sonunda lipid profilinde belirgin düzelme bildirmişlerdir (81–83). Çalışmamızda 4. haftanın sonunda lipid profilinde her iki grupta sağlanan belirgin düzelme kullandığımız yüksek doz fluvastatin ile açıklanabilir. Literatürde kullanılan fluvastatin dozu büyük ölçüde 20_40mgr/gün ile sınırlandırılmıştır(81–83). BN hastalarında yapılan bir çalışmada, 4. haftanın sonunda 10 mg/gün atorvastatin tedavisi ile lipid profilinde belirgin düzelme bildirilmiştir (84). BN hastalarında statinlerin, antihiperlipidemik etkileri ile KV morbidite ve mortalite üzerine olan olumlu etkileri yanında böbrek fonksiyonlarını düzeltici etkileri bildirilmiştir (70). Tuncer ve ark. (85) yaptıkları randomize çalışmada simvastatin ve provastatin kullanan BN hastalarında akut rejeksiyon riskinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Bununla birlikte simvastatin 10mg/gün ve Fluvastatin 40mg/gün ile yapılan çok merkezli randomize çalışmalarda statin tedavisinin rejeksiyon üzerine etkisi gösterilememiştir (86,87). ALERT çalışmasında 5 yılın sonunda fluvastatin ile böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etki bildirilmemiştir (66). Çalışmamızda kreatinin düzeyi ile takip ettiğimiz böbrek fonksiyonlarında fluvastatin sonrası düzelme veya kötüleşme saptamadık. Apolipoprotein B düzeyleri her iki hasta grubunda hedef değeri olan <90mg/dl'ye gerilediği görüldü. Bu düşüş apolipoprotein B'nin temel taşıyıcısı olan LDL düzeylerindeki azalma ile uyumlu bulundu. Temel olarak HDL ile ilişkili olan apolipoprotein A düzeyindeki değişim HDL kolesterol ile uyumlu bulundu.

Çalışmamızda oksidatif stresi, lipid peroksidasyon'un son ürünü olan MDA düzeyi ve apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin oksidasyona duyarlılığı ile değerlendirdik. Antioksidan sistemi GPx, SOD ve PON1 gibi antioksidan enzimler ve TAK düzeyi ile değerlendirdik. Serum MDA düzeyleri takrolimus ve siklosporin grubunda fluvastatin başlanmadan önce benzer bulundu. Statin tedavisinin verilmediği 4. haftanın sonunda her iki grupta MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme görüldü. Statin tedavisinin MDA üzerine etkisi gösterilemedi. Takrolimus grubunda Apo B içeren lipoproteinlerin (LDL, VLDL, LipoproteinA) oksidasyon duyarlılığını gösteren Apo MDA, fluvastatin tedavisi sonrası düştüğü görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Siklosporin grubunda antioksidan enzimler olan Eritrosit GPx ve PON aktiviteleri takrolimus grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük, SOD aktivitesi ve TAK düzeyleri ise yüksek bulundu. Her iki grupta fluvastatin tedavisinin Eritrosit SOD, GPx aktivitesi ve TAK düzeyleri üzerine etkisi gösterilemedi. Takrolimus grubunda, fluvastatin verilmediği dönemde SOD ve GPx aktivitelerinde artış saptandı ve istatistiksel anlamlılığa ulaştı. Fluvastatin sonrası her iki grupta gözlenen SOD ve GPx aktivitesindeki artış anlamlı değildi. Takrolimus grubunda PON aktivitesi ve HDL kolesterole göre standardize edilen PON/HDL-K oranı daha yüksek bulundu. Farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. Fluvastatin sonrası PON aktivitesi her iki grupta artmakla birlikte siklosporin grubundaki artış istatistiksel olarak anlamlı idi. Fluvastatin sonrası arilesteraz aktivitesinde artış yalnızca takrolimus grubunda anlamlı idi.

Oksidatif stres 50'den fazla hastalığın patofizyolojisinde suçlanmıştır. (Yaşlılık, demans, nörolojik hastalıklar, kanser, ateroskleroz patofizyolojisi...) Ateroskleroz patofizyolojisinde oksidatif stres; naif LDL'nin oksidasyonu sonucu oluşan OxLDL'nin aterosklerotik lezyonların belirleyicisi olan köpük hücre oluşumuna neden olması, OxLDL'nin inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin transkripsiyonunu arttırması ve SOR'nin NO aracılı endotel fonksiyonlarını bozarak ateroskleroz sürecinde rol aldığı öne sürülmüştür (49–52,55). Higashi ve ark. (88) renal arter darlığı olan hastalarda ED'un oksidatif stresle olan ilişkisini göstermişlerdir. Antioksidan sistemle oksidan maddelerin zararlı etkilerinden korunan organizmada, hücre içi antioksidan enzimler gelişmişken (SOD, GpX, katalaz) hücreler arası intertisyel alanda ve plazmada antioksidan enzim ve moleküller sınırlıdır (60). Bu alanlarda oksidan maddelerin zararlı etkilerine karşı koruyucu mekanizmalar albümin ve vitaminler gibi diyetset antioksidan maddeler ile sağlanır (60). Organizmada antioksidan sistem içerisinde yer alan, HDL kolesterol üzerinde taşınan ve apoB içeren lipoproteinleri oksidasyondan koruyarak ateroskleroza önleyici etkilere sahip bir enzim olan PON'ın önemi son yıllarda giderek artmaktadır (56).

SDBY hastalarında hipoalbüminemi ile mortalite arasındaki negatif ilişki, antioksidan sistemin yetersizliği nedeni ile artmış oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir (60). SDBY hastalarında oksidatif stres parametreleri ile inflamasyon göstergesi olan C-Reaktif protein (CRP) arasında pozitif ilişki saptanmıştır (89,90). Bu bulguların ışığında SDBY hastalarında normal topluma göre 30–40 kat artmış olan aterosklerotik olaylarda oksidatif stres ve ilişkili olduğu inflamasyon suçlanmaktadır (60). BN hastalarında KV hastalıklarının oluşumunda oksidatif stres suçlanmakla birlikte kanıtlar SDBY hastalarında olduğu kadar belirgin değildir (62). BN hastalarında oksidatif stresi değerlendirmek için yapılan çalışmalarda birçok yöntem kullanılmıştır. Bu çalışmalarda en çok LDL oksidasyon duyarlılığı, prostaglandin oksidasyon ürünleri ve MDA düzeyleri değerlendirilmiştir. Campise ve ark. (91) kontrol grubu içermeyen 112 BN hastasında yaptıkları kesitsel çalışmada, ROT ile değerlendirdikleri oksidatif stresin arttığını ve TAK düzeyinin düştüğünü bulmuşlar. Bu çalışmada artmış TAK düzeyi, artmış oksidatif strese karşı yanıt

olarak değerlendirilmiştir. Ghanem ve Sutherland çalışmalarında, LDL oksidasyon duyarlılığının böbrek fonksiyonları normal BN hastalarında kontrol gurubu ile karşılaştırdıklarında artmış olduğunu gösterdiler (92,93). Bu iki çalışmada hastalar kalsinörün inhibitörü olarak yalnızca siklosporin kullanılmaktaydı. İskemi reperfüzyon zedelenmesinde oksidatif stresin rolünü araştıran bir çalışmada, greft fonksiyonları kötü olan hastalarda TAK düzeyi idrarda azalmış olarak saptanmıştır (94).

BN hastalarında oksidatif stres belirteci olarak serum MDA düzeyi'nin kullanıldığı çalışmalarda MDA düzeyi sağlıklı kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur. BN hastalarında, inflamasyon belirteçleri ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada oksidatif stresi ile inflamasyon belirteçleri arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmişlerdir (97). Kontrol grubu içermeyen çalışmamızda saptadığımız MDA düzeyleri, benzer böbrek fonksiyonlarına sahip BN hastalarında yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında daha düşük bulundu. MDA düzeyleri her iki grupta normal toplumda saptanan MDA düzeyleri ile uyumlu bulundu (95,96). MDA'nın yarı ömrünün kısalığı, stabil olmayışı, ölçülen yöntemin sensitivite ve spesifikliğı sonuçların güvenilirliğini etkilemektedir (48).

Literatürde BN hastalarında apoB içeren lipoproteinlerin oksidasyon duyarlılığını araştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda HDL fraksiyonu çöktürme yöntemiyle ayrıldıktan sonra apo B içeren lipoproteinler (LDL, VLDL, Lpa) bakır sülfat ile üç saat inkübe edildikten sonra oluşan MDA düzeyleri ölçüldü. Saptanan MDA düzeyi apo B içeren lipoproteinlerin oksidasyona olan duyarlılığını göstermektedir (98). Üremik hastalarda Apo B içeren lipoproteinlerin oksidasyonu ile KV hastalık riski arasındaki ilişki olduğu bildirilmiştir (99). Çalışmamızda saptadığımız değer normal toplumda bildirilene benzer bulunmuştur. BN hastalarında yapılan çalışmalarda genellikle apoB içeren LDL partiküllerinin oksidasyon duyarlılığı değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda SOD ve GPx aktivitesi normal toplumdaki referans değerlere göre düşük bulunmuştur. Azalmış enzim aktivitesi artmış oksidatif stresin göstergesi olarak yorumlanmaktadır (100,101). MDA ve Apo B MDA

düzeyle normal olan çalışmamızda azalmış enzim aktiviteleri, artmış olan oksidatif stresin dolaylı göstergeleri olabilir.

Takrolimus ve siklosporin'in karşılaştırıldığı çalışmamızda MDA ve Apo B MDA düzeyleri benzer bulunmuştu. BN hastalarında birçok çalışmada siklosporin'in oksidatif stresi artırıcı etkisi gösterilmiştir (62,93). Siklosporin'in azatiyoprin ile değiştirildiği bir çalışmada azatiyoprin sonrası LDL oksidasyon duyarlılığında azalma saptanmıştır (102). Siklosporin toksisitesi nedeniyle (gingival hiperplazi) takrolimus'a geçilen BN hastalarında LDL oksidasyonunda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (103). Artz ve ark. (76) 124 BN hastasında siklosporin tedavisi kesilip takrolimus'a geçildiğinde altı ayın sonunda lipid profilinde düzelleme ve LDL oksidasyon duyarlılığında azalma saptamışlardır. Apanay ve ark (104). siklosporin dozu ile LDL oksidasyonu arasındaki pozitif ilişkiyi gösterdiler. Bu çalışmada siklosporin düzeyi yüksek olan hastalarda LDL oksidasyon duyarlılığı belirgin olarak artmış bulundu. Aynı çalışmada takrolimus kullanan hastalarda LDL oksidasyon duyarlılığı kontrol grubu ile benzer bulundu. Venkiteswaran ve ark. (105) 10 ay süresince LDL oksidasyon duyarlılığını siklosporin ve takrolimus arasında karşılaştırdıkları çalışmalarında siklosporin grubunda LDL oksidasyon duyarlılığı artmış olarak bulundu. Cofan ve ark. (106) siklosporin ve takrolimus kullanan hastalarda LDL oksidasyon duyarlılığını kontrol grubuna göre artmış olarak buldular. LDL oksidasyon duyarlılığı takrolimus ve siklosporin gruplarında benzer bulundu. Bu çalışmada siklosporin'in mikroemülsiyon formu olan ve yardımcı madde olarak antioksidan özelliklere sahip α tokoferol içeren siklosporin'in neoral formu kullanılmıştır. İlk olarak Varghese ve ark. (107) Takrolimus kullanan hastalarda LDL oksidasyon duyarlılığını siklosporin neoral kullanan hastalara göre artmış ve TAK düzeyini azalmış olarak buldular. Bu çalışmanın sonucunda takrolimus kullanan hastaların antioksidan ajanlar ile desteklenebileceğini önerdiler. Takrolimus grubunda saptanan artmış oksidatif stres, neoral formülasyonunda bulunan α tokoferol'ün antioksidan özellikleri ile açıklanmıştır.

Çalışmamızda bazal oksidatif stres parametrelerinde fark olmaması siklosporin'in neoral formülasyonu ile açıklanabilir. Literatürde siklosporin kullanan hastalarda bildirilen artmış oksidatif stres neoral formülasyonunun

kullanılmaması ile ilişkili olabilir. Her iki grupta saptadığımız ApoB MDA ve serum MDA düzeylerinin normal topluma yakın olması, hastalarımızda böbrek fonksiyonların'ın daha stabil olması, önemli bir antioksidan olan serum albümin düzeyinin normal sınırlarda olması ile açıklanabilir. Vural ve ark. (100) nakil sonrası bir ay süresince oksidan ve antioksidan parametreleri siklosporin neoral ve takrolimus kullanan hastalarda karşılaştırdıkları çalışmada her iki grup arasında istatistiksel fark saptamadılar.

Siklosporin kullanan BN hastalarında ED'un takrolimus hastaları ile karşılaştırıldığında daha belirgin olması bu hasta grubunda artmış oksidatif stres ile açıklanabilir (108). Williams ve ark. (109) böbrek fonksiyonları normal BN hastalarında antioksidan özelliklere sahip C vitamini ile plasebo'yu karşılaştırdıkları çalışmalarında, ED'da ve LDL oksiasyon duyarlılığında C vitamini sonrası belirgin düzelme kaydetmişlerdir.

BN hastalarında antioksidan tedavinin etkilerini araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Rabl ve ark. (110) yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında, tek doz multivitamin infüzyonunun reperfüzyon sonrası MDA ile ölçülen oksidatif stresi değiştirmedini bildirdiler. Hussein ve ark. (111) 6 BN hastasına 3 ay süreyle antioksidan olarak selenyum verdikleri çalışmalarında, GPx aktivitesinde artış ve LDL oksidasyon duyarlılığında azalma saptadılar. Vela ve ark. (112) 21 KAN tanılı BN hastasında, vitamin E desteği ile MDA düzeyinde belirgin gerileme saptadıklarını bildirdiler.

Statinlerin antioksidan etkileri ilk olarak Avriam ve ark. (113) tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmalarında kullanılan lovastatin 10mg dozunun antioksidan etkisi Vitamin C ve E'ye göre daha düşük bulunmuştur. Suzumara ve ark. (114,115) yaptıkları deneysel çalışmalarda fluvastatin'in antioksidan özelliklerini göstermişlerdir. Bu çalışmalarda fluvastatin'in farmakokinetik özellikleri nedeni ile antioksidan etkisinin diğer statinlere göre daha güçlü olduğu belirtilmiştir. Leonhardt ve ark. (116) 21 hiperlipidemik hastada 40 mg/gün fluvastatin ile plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmalarında 8. haftanın sonunda LDL oksidasyonunda fluvastatin sonrası belirgin azalma saptamışlardır. Sugiyama ve ark. (117) 4 haftalık 10mg/gün atorvastatin tedavisinin oksidatif stres ve

inflamasyon parametrelerinde belirgin gerileme sağladığını gösterdiler. Bu çalışmada oksidatif stres 8-isoproston düzeyi ile değerlendirildi. Fluvastatin tedavisi sonrası antioksidan enzim bariyeri olan SOD ve GPx aktivitesinde artış bildirilmiştir (118).

Statinlerin BN hastalarında antioksidan etkilerini araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Siklosporin kullanan 20 BN hastasında bir yıl fluvastatin kullanımının LDL oksidasyonunda anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir (119). Çalışmamızda takrolimus grubunda fluvastatin sonrası ApoB oksidasyon duyarlılığında belirgin azalma saptadık. Fluvastatin sonrası MDA ve antioksidan enzim aktivitelerinde belirgin değişiklik olmaması 4 haftalık sürenin antioksidan etkilerin oluşması için yetersiz kalması ile ilişkili olabilir. ApoB oksidasyon duyarlılığındaki azalma ilacın antioksidan etkilerinden kaynaklanabileceği gibi, 4. hafta sonunda oluşan LDL düzeyindeki belirgin azalma ile de ilişkili olabilir. Hiperlipideminin düzelmesi ile oksidatif stresin azaldığı gösterilmiştir (120). Hausberg ve ark. (81) normal böbrek fonksiyonlarına sahip BN hastalarında yaptıkları randomize plasebo kontrollü çalışmalarında, 6 ay 40mg/gün fluvastatin sonrası endotel fonksiyonlarında ve lipid profilinde belirgin düzelme saptadılar. Oksidatif stres parametreleri çalışılmayan bu çalışmada fluvastatin ile sağlanan düzelme antioksidan etkileri ile ilişkili olabilir.

PON1 in vivo etkileri tam olarak bilinmeyen, in vitro ortamda apoB taşıyan lipoproteinleri oksidasyondan koruyan HDL ilişkili bir enzimdir (56). Ailesel hiperkolesterolemi, diyabet, KBY gibi KVH riski yüksek olan hasta gruplarında aktivitesi düşük olarak bulunmuştur (57,58). Yaygın iki genetik polimorfizmi olan PON1, sahip olduğu iki farklı enzim aktivitesinden PON; polimorfizimden etkilenirken, arilesteraz aktivitesi polimorfizimden etkilenmez (122). Genetik polimorfizmin KVH ile ilişkisi gösterilememiştir (123).

Çalışmamızda saptadığımız PON ve arilesreraz aktiviteleri daha önce yapılmış çalışmalardaki sağlıklı kontrol gurubu değerleri ile benzer bulundu. KBY (Kreatin klirensi ortalama 23ml/dk), SDBY, BN ve kontrol grubundan oluşan bir çalışmada; PON ve arilesteraz aktivitesi, BN hastalarında kontrol grubu ile benzer, diğer gruplarda ise azalmış olarak bulundu (63). 132 BN hastasının

değerlendirildiği bu çalışmada hastaların aldığı immünbaskılayıcı tedavi hakkında bilgi verilmemiştir. Paragh ve ark. (122) BN, SDBY ve kontrol grubu hastalarında değerlendirdikleri PON aktivitesini; BN hastalarında sağlıklı kontrol grubu ile benzer, SDBY hastalarından ise düşük saptadıklarını bildirdiler. HDL kolesterol düzeyine göre standardize edilen PON/HDL-K oranı ise BN hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada BN hastalarının tamamı siklosporin içeren immünbaskılayıcı tedavi kullanmaktaydı.

Literatürde siklosporin ve takrolimus kullanan hastalarda PON1 enziminin PON ve arilesteraz aktivitesini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda bazal şartlarda takrolimus grubunda PON aktivitesi ve HDL kolesterole göre standardize edilmiş PON/HDL-K aktivitesi siklosporine göre belirgin olarak yüksek bulundu. Oksidan ve antioksidan statusları benzer olan iki grup arasındaki fark, ilaçların farmakodinamik etkileri ile ilişkili olabilir (105). Siklosporin plazmada büyük oranda HDL ve LDL ile taşınırken takrolimus albümin ve α -1 asit glikoprotein ile taşınır (105). PON enziminin HDL-K ile taşınması PON enzim aktivitesinde azalma ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda fluvastatin sonrası takrolimus ve siklosporin grubunda PON ve arilesteraz aktivitesinde belirgin artış saptandı. PON ve arilesteraz aktivitesindeki artış sırasıyla siklosporin ve takrolimus grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hiperlipidemik hastalarda 10 mg/gün atorvastatin tedavisinin ortalama on hafta sonunda PON aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (59). Statinlerin PON aktivitesini arttırıcı etkisi, ilacın PON1 geninin promotor bölgesine olan etkisiyle sentezini arttırması ve ilacın antioksidan özellikleri ile açıklanmaktadır (121). Çalışmamızda takrolimus grubunda PON aktivitesindeki artış ile birlikte apoB oksidasyonundaki anlamlı azalma ilacın antioksidan etkisiyle açıklanabilir. Kural ve ark. (59) atorvastatin tedavisi ile PON aktivitesinde artış ile birlikte okside LDL antikorlarında azalma ve TAK'de artış saptadılar. Literatürde KBY ve BN hastalarında statinlerin PON1 enziminin PON veya arilesteraz aktivitesi üzerine etkilerini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda normal böbrek fonksiyonlarına sahip, üçlü immünbaskılayıcı ilaç almakta olan BN hastalarında fluvastatin 80mgr/gün tedavisinin güvenli olarak bir ay sonunda aterojenik lipid profilini düzeltebileceği

gösterilmiştir. Takrolimus grubunda PON aktivitesinin daha yüksek bulunması, ilacın siklosporin ile karşılaştırıldığında KV olay gelişimi üzerine bildirilen olumlu etkilerine katkıda bulunabilir. Takrolimus grubunda fluvastatin sonrası Apo B içeren lipoproteinlerin oksidasyona duyarlılıklarının azalması statinlerin takrolimus kullanan hastalarda antioksidan etkilerinin daha belirgin olması ile ilişkili olabilir.

BN hastalarında ilk olarak statin tedavisi'nin PON1 enzim aktivitesini arttırdığı gösterildi. Hasta sayımızın az olması, kontrol grubu içermemesi ve tedavi süresinin kısa olması çalışmamızın güvenilirliğini sınırladı. BN hastalarında plasebo kontrollü çalışmalarla, statin tedavisinin oksidatif stres parametrelerine ve PON1 enzim aktivitesine olan etkileri araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 39(2):1–266, 2002.
2. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 41(1): 1–12, 2003.
3. McClellan WM. Epidemiology and Risk Factors for Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am* 89(3): 419–445, 2005.
4. Zandi-Nejad K, Brenner BM. Strategies to Retard the Progression of Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am* 89(3): 489–509, 2005.
5. United States Renal Data System. Annual Data Report, National Institutes of Health, Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD: 2003.
6. Young E, Goodkin DA, Mapes DL et al: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): an international hemodialysis study. *Kidney Int.* 57(s74):74–81, 2000.
7. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge *Lancet* 365(9456):331–340, 2005
8. www.tsn.org.tr/registry/registry2005
9. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 9(12):16–23, 1998.

10. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al: Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351:1296–305,2004
11. Fellström B, Holdaas H, Jardine A: Cardiovascular disease in renal transplantation. Management by statins *Transplantation Reviews*. 18: 122–128, 2004
12. Fort J:Chronic renal failure a cardiovascular risk factor: *Kidney International*. 99: 25–29,2005
13. Vlagopoulos PT, Sarnak MJ: Traditional and Nontraditional Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Med Clin N Am* 89: 587–611, 2005.
14. Magee CC, Pascual M: Update in Renal Transplantation. *Arch Intern Med*. 164:1373–1388, 2004
15. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patient on dialysis awaiting transplantation, and recipient of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 341: 1725–1730, 1999
16. Laupacis A, Keown P, Pus N, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. 50: 235–242, 1996
17. Halloran PF: Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 351:2715–29, 2004.
18. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB: Strategies to improve long term outcomes after renal transplantation *N Engl J Med* 346: 580–588, 2002

19. Joosten SA, Sijpkens YW, van Kooten C, Paul LC. Chronic renal allograft rejection: pathophysiologic considerations. *Kidney Int.* 68(1):1-13, 2005.
20. Silkensen JR: Long-Term Complication in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11(3):582–588, 2000.
21. Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 10(1):167–181, 1999
22. Opelz G, Wujciak T, Ritz E: Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure: Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 53(1):217–222, 1998.
23. Wissing KM, Abramowicz D, Broeders N, Vereerstraeten P: Hypercholesterolemia is associated with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in male patients with previous acute rejection. *Transplantation* 70(3):464–472, 2000.
24. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, et al. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 7(1):158–165, 1996.
25. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 14(3):648–654, 1999.
26. Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L et al: Ischemic heart disease-major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 60(5):451–457, 1995
27. Dimeny EM. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Kidney Int* 80: 78–84, 2002.

28. Massy ZA. Cardiovascular risk factors in kidney transplantation. *Current Opinion in Urology* 11(2):139–142, 2001.
29. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11(9):1735–1743, 2000
30. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 4 (8):30–38, 1994.
31. Morales JM, Andres A, Rengel M, Rodicio JL. Influence of cyclosporine, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 16 (1):121–124, 2001
32. Jardine AG. Assessing the relative risk of cardiovascular disease among renal transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine. *Transpl Int* 18(4):379–384, 2005
33. Morales JM, Dominguez-Gil B. Cardiovascular risk profile with the new immunosuppressive combinations after renal transplantation. *Journal of Hypertension* 23(9):1609–1616, 2005
34. Kendrick EA, Davis CL. Managing the Failing Allograft. *Seminars in Dialysis* 18(6):529–539, 2005.
35. Kasiske BL, Ballantyne CM. Cardiovascular Risk Factors Associated With Immunosuppression in Renal Transplantation. *Transplantation Reviews* 16(1):1–21, 2002.
36. Barbosa J, Steffes MW, Sutherland DE, Connett JE, Rao KV, Mauer SM. Effect of glycemic control on early diabetic renal lesions. A 5-year randomized controlled clinical trial of insulin-dependent diabetic kidney transplant recipients. *JAMA* 272(8):600–606, 1994.

37. Thomas M, Mathew TH, Russ GR, Rao MM, Moran J: Early peri-operative glycaemic control and allograft rejection in patients with diabetes mellitus: a pilot study. *Transplantation* 72(7):1321–1324, 2001
38. Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE, et al: Patient survival after renal Transplantation: Impact of smoking. *Clin Transplant.* 13(4):336–341, 1999.
39. Kasiske BL, Klinger D: Cigarette smoking in renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 11(4):753–759, 2000.
40. Castelli WP: Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 76(2A):4–12, 1984.
41. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP), expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285(19), 2508–9, 2001.
42. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32:142–156, 1998,
43. Maes BD, Vanrenterghem Y.F. Cyclosporine: advantages versus disadvantages vis-a vis tacrolimus. *Transplantation Proceedings* 36(2): 40–49, 2004.
44. Castello IB: Hyperlipidemia: a risk factor for chronic allograft dysfunction. *Kidney Int* 80:73–77, 2002.
45. Schaeffner ES, Fodinger M, Kramar R, Frei U, Horl WH, Sunder-Plassmann G, Winkelmayr WC. Prognostic associations between lipid

- markers and outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 47(3):509–17, 2006.
46. Cases A, Coll E: Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidnet Int* 99:87–93, 2005.
47. Stenvinkel P. Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end-stage renal disease. *Ren Nutr.* 13(2):144–8, 2003.
48. Yazıcı C, Köse K. Kronik Böbrek yetmezliğinde oksidatif Stres ve "biyomarkır" ları. *Türk Nefroloji Derneği dergisi*13:177–124, 2004.
49. Fenster BE, Tsoa PS, Rockson SG. Endothelial dysfunction: clinical strategies for treating oxidant stres, *Am Heart J* 146(2):218–226, 2003.
50. Vaziri ND. Oxidative stres in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. *Semin Nephrol* 24(5):469–473, 2004.
51. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stres and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25(1):29–38, 2005.
52. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechansms of oxidative stres and vascular dysfunction. *Postgrad Med J* 79(930):195–200, 2003.
53. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long- term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 101(9):948-954, 2000.
54. Witztum JL, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans? *Trends Cardiovasc Med* 11(3–4).93–102, 2001.

55. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 173(1): 1–12, 2004.
56. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases 1, 2, and 3, oxidative stress and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free Radic Biol Med* 37(9):1304–1316, 2004.
57. Dirican M, Akca R, Darandol E, Dilek K. Serum paraoxonase activity in uremic predialysis and hemodialysis patients. *J Nephrol* 17(6):813–818, 2004.
58. Ferretti G, Bacchetti T, Busni D, et al. Protective effect of paraoxonase activity in high-density lipoproteins against erythrocyte membranes peroxidation: a comparison between healthy subjects and type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 89(6):2957–2962, 2004.
59. Kural BV, Orem C, Uydu HA, et al. The effects of lipid-lowering therapy on paraoxonase activities and their relationships with the oxidant–antioxidant system in patients with dyslipidemia. *Coron Artery Dis* 15(5):277–283, 2004.
60. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler A, Hakim RM: The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 62(5):1524–1538, 2002.
61. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, Knecht A, Weissgarten Y, Brunner D, Fainaru M, Green MS. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 356(9237): 1213–1218

62. Blackhall ML, Coombes JS, Fassett R. The relationship between antioxidant supplements and oxidative stress in renal transplant recipients: *ASAIO J* 50(5): 451–457, 2004.
63. Dantoine TF, Debord J, Charmes JP, Merle L, Marquet P, Lachatre G, Leroux-Robert C. Decrease of serum paraoxonase activity in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 9(11): 2082–8, 1998.
64. Farbakhsh K, Kasiske B.L: Dyslipidemias in patients who have chronic kidney disease. *Med Clin N Am* 89(3):689–699, 2005.
65. Wanner C et al: Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 353(15):238–48, 2005.
66. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomized, placebo controlled trial. *Lancet* 361(9374) :2024-2031, 2003.
67. Agarwal R. Effect of Statin on renal function: *Am J Cardiol* 97(5):748–755, 2006.
68. Aytakin S, Özyedek Z. Statinlerin Pleiotropik etkileri: *Türk Kardiyoloji seminerleri* 5:632–645, 2003.
69. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA, et al: Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 333:621–627, 1995.
70. Lentine KL, Brennan DC. Statin use after renal transplantation: a systematic quality review of trial-based evidence. *Nephrol Dial Transplant* 19(9):2378-2386, 2004.

71. Zhang A, Vertommen J, Van Gaal L, De Leeuw: A rapid and simple method for measuring the susceptibility of low-density-lipoprotein and very-low-density-lipoprotein to copper-catalyzed oxidation. *Clin Chim Acta*. 227:159–173, 1994
72. Eckerson HW, WYTE CM, LaDu BN: The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet*: 35:1126–1138, 1983.
73. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 63: 977–983, 1997
74. Jensik SC. Tacrolimus (FK 506) in kidney transplantation: three-year survival results of the US multicenter, randomized, comparative trial. FK 506 Kidney Transplant Study Group *Transplant Proc*. 30(4):1216–8, 1998.
75. Ligtenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 12(2):368–373, 2001
76. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, et al. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 14(7):1880–1888, 2003
77. Chan DC, Watts GF: Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk: *QJM* 99(5): 227–287, 2006.
78. Larosa JC, He J, Vupputuri S: Effect of statins on risk of coronary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 282(24):2340–2346, 1999.

79. Corisini A, Holdaas H: Fluvastatin in the treatment of dyslipidemia associated with chronic kidney failure and renal transplantation. *Renal failure* 27(3), 259–273, 2005.
80. Holdaas H et al: Evaluation of the pharmacokinetic interaction between fluvastatin XL and cyclosporine in renal transplant recipients, *Int J Clin Pharmacol Ther.* 44(4):163–171, 2006.
81. Hausberg M, Kosch M, Stam F, Heidenreich S, Kisters K, Rahn KH, Barenbrock M. Effect of fluvastatin on endothelium-dependent brachial artery vasodilation in patients after renal transplantation. *Kidney Int.* 59 (4), 1473–1479. 2001.
82. Holdaas H, Hartmann A, Stenstrom J, Dahl KJ, Borge M, Pfister P. Effect of fluvastatin for safely lowering atherogenic lipids in renal transplant patients receiving cyclosporine. *Am J Cardiol.* 13;76(2):102–106, 1995.
83. Asberg A, Holdaas H, Jardine AG et al. Fluvastatin reduces atherogenic lipids without any effect on native endothelial function early after kidney transplantation. *Clin Transplant.* 17 (4): 385–390, 2003.
84. Asberg A, Hartmann A, Fijelsa E, Holdaas H: Atorvastatin improves endothelial function in renal-transplant recipients, *Nephrol Dial Transplant.* 16(9): 1920–4, 2001
85. Tuncer M, Suleymanlar G, Ersoy FF, Yakupoglu G. Comparison of the effects of simvastatin and pravastatin on acute rejection episodes in renal transplant patients. *Transplant Proc* 32(3): 622–625, 2000.
86. Kasiske BL, Heim-Duthoy KL, Singer GG, Watschinger B, Germain MJ, Bastani B. The effects of lipid-lowering agents on acute renal allograft rejection. *Transplantation* 72(7):223–227, 2001

87. Holdaas H, Jardine AG, Wheeler DC et al. Effect of fluvastatin on acute renal allograft rejection: a randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2001; 60: 1990–1997
88. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med* 346(25):1954–1962, 2002
89. Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R et al. Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term Hemodialysis. *Kidney int* 59(5): 1960–1966, 2001.
90. İkizler TA, Morrow JD, Roberts LJ, et al: Plasma F2-isoprostane level are elevated in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 58(3):190–7, 2002
91. Campise M, Bamonti F, Novembrino C, Ippolito S, Tarantino A, Cornel U, Lonati S, Cesana BM, Ponticelli C. Oxidative stress in kidney transplant patients. *Transplantation* 76(10):1474–1478, 2003
92. Ghanem H, van den Dorpel MA, Weimar W, et al: Increased low density lipoprotein oxidation in stable kidney transplant recipients. *Kidney Int* 49(2): 488–493, 1996.
93. Sutherland WH, Walker RJ, Ball MJ, Stapley SA, Robertson MC: Oxidation of low density lipoproteins from patients with renal failure or renal transplants. *Kidney Int* 48: 227–236, 1995.
94. Shoskes DA, Shahed AR, Kim S, et al: Oxidant stress and antioxidant capacity in urine of renal transplant recipients predict early graft function. *Transplant Proc* 33: 984, 2001.
95. Kim YH, Mun KC, Lee SS, et al: Oxidative damage in renal transplant patients. *Transplant Proc* 32: 1777–1778, 2000.

96. Moreno J.M, Ruiz MC, Ruiz N et al: Modulation factors of oxidative status in stable renal transplantation. *Transplant Proc* 37(9): 1428-1430, 2005.
97. Cottone S, Palermo A, Vaccaro F et al: In renal transplanted patients inflammation and oxidative stress are interrelated *Transplant Proc* 38(4): 1026–1030, 2006
98. Mosca L, Rubenfire M, Tarshis T, Tsai A, Pearson T. Clinical predictors of oxidized low-density Lipoprotein in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.*80(7) :825–830,1997.
99. Quaschnig T, Krane V, Metzger T, Wanner C. Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 38:14–9, 2001.
100. Vural A, Yılmaz MI, Çağlar K ve ark: Assessment of oxidative stress in the early posttransplant period: Comparison of cyclosporine A and tacrolimus based regimens. *Am J Nephrol.* 25(3):250–255, 2005.
101. Blackhall ML, Fasset GR, Sharman JE et al: Effect of antioxidant supplementation on blood cyclosporin A and Glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.*20(9):1970-1975, 2005.
102. van den Dorpel MA, Ghanem H, Rischen-Vos J, Man in't Veld AJ, Jansen H, Weimar W: Conversion from cyclosporine A to azathioprine treatment improves LDL oxidation in kidney transplant recipients *Kidney Int.* 51(5):1608–12, 1997.
103. Cofan F, Cofan M, Campos B, et al: Effect of calcineurin inhibitors on low-density lipoprotein oxidation. *Transplant Proc.* 37(9):3791–3, 2005

104. Apanay DC, Neylan JF, Ragab MS, Sgoutas DS. Cyclosporine increases the oxidizability of low-density lipoproteins in renal transplant recipients *Transplantation*. 58(6):663–647, 1994.
105. Venkiteswaran K, Sgoutas D, Santanam N. Tacrolimus, cyclosporine and plasma lipoproteins in renal transplant recipients: *Transpl Int* 14(6):405–410, 2001
106. Cofan F, Zambon D, Rodriguez C, et al. Oxidation of low-density lipoproteins in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 31(6):2333–2334, 1999.
107. Varghese Z, Fernando RL, Turakhia G, et al. Oxidizability of low-density lipoproteins from Neoral and tacrolimus-treated renal transplant patients. *Transplant Proc*. 30(5):2043–6, 1998.
108. Oflaz H, Türkmen A, Kazancioğlu R ve ark: The effect of calcineurin inhibitors on endothelial function in renal transplant recipients. *Clin Transplant*, 17(3):212–216, 2003.
109. Williams MJ, Sutherland WH, McCormick MP, et al: Vitamin C improves endothelial dysfunction in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 16(6): 1251–1255, 2001.
110. Rabl H, Khoschsorur G, Colombo T, et al: A multivitamin infusion prevents lipid peroxidation and improves transplantation performance. *Kidney Int* 43(4): 912–917, 1993.
111. Hussein O, Rosenblat M, Refael G, Aviram M: Dietary selenium increases cellular glutathione peroxidase activity and reduces the enhanced susceptibility to lipid peroxidation of plasma and low-density lipoprotein in kidney transplant recipients. *Transplantation* 63(5): 679–685, 1997.

- 112.Vela C, Cristol JP, Ribstein J, et al: Antioxidant supplementation and chronic renal transplant dysfunction. *Transplant Proc* 32(2):427–428, 2000.
- 113.Aviram M, Dankner G, Cogan U, Hochgraf E, Brook JG. Lovastatin inhibits low-density lipoprotein oxidation and alters fluidity and uptake by macrophages: in vitro and in vivo studies. *Metabolism* 41(3):229–235, 1992.
- 114.Suzumura K, Odawara A, Yasuhara M, Tanaka K, Narita H, Suzuki T. In vitro inhibitory effects of the optical isomers and metabolites of fluvastatin on copper ion-induced LDL oxidation. *Biolog Pharmaceut Bull* 22(9):971–974, 1999.
- 115.Suzumura K, Yasuhara M, Tanaka K, Suzuki T. Protective effects of fluvastatin sodium (XU-63-320), a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor, on oxidative modification of human low density lipoprotein in vitro. *Biochem Pharmacol* 57(6):697–703, 1999.
- 116.Leonhardt W, Kurktschiev T, Meissner D, Lattke P, Abletshauser C, Weidinger G, et al. Effects of fluvastatin therapy on lipids, antioxidants, oxidation of low-density lipoproteins and trace metals. *Eur J Clin Pharmacol* 53(1):65–69, 1997.
- 117.Sugiyama M, Ohashi M, Takase H et al: Effect of atorvastatin on inflammation and oxidative stress. *Heart vessels*.20(4):133–136, 2005
- 118.Yılmaz MI, Baykal Y, Kiliç M, Sönmez A, Bulucu F, Aydın A, Sayal A, Koçar IH: Effect of statins on oxidative stress. *Biol Trace Elem Res* 98(2):119–27, 2004.
- 119.Martinez-Castelao A, Grinyo JM, Fiol C, Castineiras MJ, Hurtado I, Gil-Vernet S, Seron D, Porta I, Minarro A, Villarroya A, Alsina J. Fluvastatin

and low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic renal transplant patients. *Kidney Int* 71:231–4, 1999.

120. Aikawa M: Effects of statin therapy on vascular dysfunction. *Coronary Artery Disease* 15(5):227–23, 2004.

121. Avriam M, Rosenblat M. Paraoxonases and cardiovascular diseases: pharmacological and nutritional influences. *Current opinion in lipidology* 16(4):393–399, 2005.

122. Paragh G, Asztalos L, Seres I, et al: Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients. *Nephron* 83(2): 126–131, 1999..

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen uzmanlık tezi danışmanım Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ'ye, bilgi ve deneyimini her zaman bizimle paylaşan Doç. Dr. Alparslan ERSOY'a, İç hastalıkları uzmanlık nosyonunu kazanmamda emeği geçen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU olmak üzere tüm iç hastalıkları öğretim üyeleri ve uzmanlarına, tezimin tamamlanması sürecinde desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Melahat DİRİCAN ve Arş. Gör Nihal OCAK'a zorlu ihtisas sürecini eğlenceli hale dönüőtüren araştırma görevlisi arkadaşlarım ve iç hastalıkları personeline teşekkür ederim.

Beni yetiőtiren aileme, bana her zaman destek olan eőim ve biricik kızıma sonsuz őükran duygularımla...

ÖZGEÇMİŞ

30.11.1976 yılında İSTANBUL'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Beşiktaş'ta lise öğrenimimi Kabataş Erkek Lisesi'nde tamamladım. Marmara Üniversitesi Fizik bölümüne iki yıl devam ettikten sonra 1995 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım tıp eğitimini 2001 yılında tamamladım. Aynı yıl uzmanlık sınavını kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım