



T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PERİTON DİYALİZİ UYGULANAN RATLARDA  
ATORVASTATİNİN PERİTONEAL FİBROZİS  
GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.ÖZLEM PEHLİVAN

DANIŞMAN

Doç.Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU

**AYDIN-2008**

T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PERİTON DİYALİZİ UYGULANAN RATLARDA  
ATORVASTATİNİN PERİTONEAL FİBROZİS  
GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.ÖZLEM PEHLİVAN

DANIŞMAN

Doç.Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU

**AYDIN-2008**

Bu araştırma ADÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından TPF 05007 proje numarası ile desteklenmiştir.

## ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesindeki sonsuz desteklerinden dolayı sayın hocam Doç. Dr.Yavuz YENİÇERİOĞLU'na, İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve birikimleri ile yetişmemi sağlayan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr.Engin GÜNEY olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim üyeleri Prof. Dr.Zahit BOLAMAN, Prof. Dr.Taşkın ŞENTÜRK, Prof. Dr. A.Önder KARAOĞLU, Prof. Dr. M.Hadi YAŞA, Doç. Dr.Hulki Meltem SÖNMEZ, Doç. Dr.Gürhan KADIKÖYLÜ, Doç. Dr.Sabri BARUTÇA, Doç. Dr.Harun AKAR, Doç. Dr.Vahit YÜKSELEN, Doç.Dr. Nezih MEYDAN'a, tez çalışmamdaki katkıları için Prof. Dr.Osman YILMAZ, Prof. Dr.Sülen SARIOĞLU, Prof. Dr.Çiğdem YENİSEY'e, asistanlık dönemim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, ablam Uzm.Dr.Mediha AYHAN'a, gerçek arkadaşlıkları ile yanımda olan dostlarım Dr.Neslihan SOYSAL ve Dr.Münire KURU'ya, ayrıca bana en büyük desteği veren ve zorlu çalışma dönemimde hep yanımda olan eşim Hasan PEHLİVAN'a, çok sevdiğim mesleğimi bana kazandıran, asistanlığım süresince manevi desteklerini her zaman hissettiğim babam Süleyman ÜZELCE ve annem Zerrin ÜZELCE'ye teşekkür ederim.

Dr.Özlem PEHLİVAN

# İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
1) Peritonun yapısı ve özellikleri.....	2
2) SAPD tedavisinde zamanla oluşan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler.....	3
3) Periton fibrozisinin mekanizmaları.....	6
4) TGF- $\beta$ 'nın normal biyolojisi.....	7
– TGF- $\beta$ 1 doku tamirinde etkileri:.....	8
– TGF- $\beta$ 1 fibroziste etkileri:.....	8
5) 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri.....	9
– Statinlerin pleotropik etkileri :.....	11
– Statinlerin endotel üzerine etkisi:.....	12
– Statinlerin antiinflamatuvar etkileri:.....	13
– Statinlerin böbrek hastalıklarında etkisi:.....	14
– Statinlerin yan etkileri:.....	16
6) HMG CoA redüktaz inhibitörlerinin fibrozis üzerine etkileri.....	17
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
1) Deneysel tasarı:.....	19
2) Peritonun morfolojik ve histopatolojik incelemesi:.....	20
3) Biyokimyasal incelemeler:.....	21
4) İstatistik.....	24
IV. BULGULAR.....	25
V. TARTIŞMA.....	31
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
VII. ÖZET.....	37
VIII. İNGİLİZCE ÖZET ( SUMMARY).....	38
IX. KAYNAKLAR.....	39

## **TABLolar ve GRAFİKLER**

Tablo I: Statinlerin pleotropik etkileri .....	11
Tablo II: Deneysel tasarı .....	20
Tablo III: Diyalizat değerleri .....	25
Tablo IV: Serum değerleri .....	26
Table V: Histolojik değerlendirme .....	26
Grafik 1: Grafik 1: Diyalizat D1/D0 oranları. ....	27
Grafik 2: Gruplara göre diyalizat TGF- $\beta$ değerleri .....	27
Grafik 3: Diyalizat IL-6 değerleri .....	28
Grafik 4: Diyalizat GR değerleri. ....	28
Grafik 5: Gruplara göre serum total kolesterol ve LDL değerleri. ....	29
Grafik 6: Gruplara göre ortalama periton kalınlıkları. ....	29

## **KISALTMALAR**

SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi

UF: Ultrafiltrasyon

PD: Periton diyalizi

ECM: Ekstrasellüler matriks

TGF- $\beta$ : Transforming growth factor beta

CTGF: Connective tissue growth factor

VEGF: Vasküler endothelial growth factor

IL: Interleukin

FGF: Fibroblast growth factor

TNF: Tumor necrosis factor

PDGF: Platelet derived growth factor

HGF: Hepatosit growth factor

HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A

LDL: Low-density lipoprotein

HDL: High-density lipoprotein

VLDL: Very Low-Density Lipoprotein

eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentetaz

NO: Nitrik oksit

t-PA: Doku tip plazminojen aktivatörü

CRP: C-reaktif protein

NF- $\kappa$ B: Nükleer faktör kappa B

PET: Periton eşitleme testi

GSH: Total glutathione

MDA: Malonyldialdehyde

CAT: Catalase

GPX: Glutathione peroxidase

GR: Glutathione reductase

Tx: Tedavi

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Peritoneal sklerozis, uzun dönem periton diyalizi (PD) tedavisinin önemli komplikasyonlarından birisidir, ultrafiltrasyon (UF) yetmezliği ve tedavinin bırakılmasına neden olabilir. Prevalansı, histolojik özellikleri ve klinik sunumları farklılık gösterir. Uzun dönem PD uygulanan hastaların neredeyse tümünde peritoneal sklerozis değişen derecelerde tespit edilmiştir (1, 2, 3). Sürekli ayaktan periton diyalizinde (SAPD) UF yetmezliğinin prevalansı birinci yılda %3 iken, altı yılda %31'e yükselmektedir (4).

PD uygulaması, çoğunlukla peritonun yapı ve fonksiyonunun bozulması sonucunda UF yetmezliğine neden olur. Üremik toksisite ve periton diyaliz solusyonu bileşenleri patogeneizde suçlanan unsurlardır. Morfolojik olarak mezotelyal soyulma, intertisiyel fibrozis, neovaskülarizasyon ve damarsal değişiklikler (bazal membranda kalınlaşma, fibrozis, damar duvarında hyalinizasyon) gözlenmiştir (5). Bu değişikliklerin altta yatan mekanizmaları tümüyle bilinmemektedir fakat patogeneizde makrofaj ve mezotelyal hücrelerden salınan sitokin ve büyüme faktörlerinin rolü olduğu ileri sürülmektedir (1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9).

Mezotelyal hücrelerden salınan kollojen, fibronektin, laminin ve transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta$ 1), vasküler endothelial growth factor (VEGF), interleukin-1 (IL-1) içeren sitokinlerin oluşturduğu ekstraselüler matriks (ECM) makromolekülleri periton fibrozisine neden olabilir (10). Fibrotik hastalıklarda TGF- $\beta$ 1 anahtar rol oynar. Bunu ECM ve proteaz inhibitörlerinin yapımını artırarak, matriks protein birikimini azaltarak ve integrinlerin sentezini artırarak yapar (4, 6, 7).

Peritonun yapı ve fonksiyonunda, uzun dönem periton diyalizinin etkisini ortadan kaldırmak için valsartan, lisinopril, enalapril, octreotide gibi birçok ajan denenmiş ve çalışmaların sonucunda bazı olumlu sonuçlar elde edilmiştir (10, 11, 12).

Statinler çoğunlukla hiperlipidemi tedavisinde kullanılmakla birlikte, çalışmalarda anti-inflamatuar, anti-proliferatif ve anti-oksidan etkileri bildirilmektedir (13, 14, 15, 16, 17, 18). Bu çalışmada, periton diyalizi uygulanan ratlarda atorvastatinin periton histolojisi ve fonksiyonlarına etkisi ve olası etki mekanizmalarının incelenmesi planladı.

## II. GENEL BİLGİLER

SAPD son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisinde uygulanan tedavi modellerinden birisidir (19). SAPD tedavisi ile ilişkili önemli kısıtlayıcı faktörlerden birisi diyaliz etkinliğinde zamanla ilerleyici bir azalmanın oluşmasıdır (19, 20). SAPD hastalarında zamanla oluşan UF yetmezliği de, fonksiyonel transport anormalliğinin önemli bir sonucudur. Bu durum sıklıkla hastaların SAPD tedavisinden çıkarılmasına sebep olur (21, 22). Bu olumsuz gelişmelerden sorumlu temel faktörün peritoneal fibrozis olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (20, 23, 24, 25). Bu nedenle birçok yeni araştırma uzun süreli SAPD tedavisi sonrasında gelişebilecek periton fibrozisinin önlenmesi üzerine odaklanmaktadır (26, 27).

### 1) Peritonun yapısı ve özellikleri

Periton bazal lamina üzerindeki tek tabaka mezotelyumdan ibaret seröz bir membrandır. Bunun altında membrana normal elastisitesini veren kesintili elastin bantlardan oluşmuş kompakt bir tabaka vardır. Bu kompakt tabaka içine çok sayıda kollojen fibril desteleri serpilmiştir. Bu mezotelyal intertisyumun yapısı kesin olarak tanımlanmamış olmasına rağmen, yoğun olarak glikoproteinler ve proteoglikanlardan oluşmaktadır. İntertisyum içinde bazen fibroblastlar ve mast hücreleri görülebilir. Peritonun küçük kan damarlarının çoğunluğu kompakt tabaka kenarında yer alır (28).

Mezotelyum diğer doku hücreleri ile birlikte, periton homeostazisinde ve enfeksiyona karşı savunmada önemli rol oynar (29). Periton mezotel hücreleri geniş biyosentez kapasitesine sahiptirler. İnflamatuar mediatörler (prostoglandinler, sitokinler, kemokinler, nitrik oksit), fibrinoliz mediatörleri, fosfolipitler ve proteoglikan türlerinin mezotelyum tarafından sentezlendiği bilinmektedir. Mezotelyum tarafından sekrete ve eksprese edilen maddelerin listesi giderek uzamaktadır (28). Ayrıca peritondaki fibroblastların da önemli biyosentez kapasitesine sahip oldukları ve inflamatuvar yanıtta katıldıkları gösterilmiştir (30). Submezotelyal intertisyum içinde yer alan kapillerler de solüt ve su hareketini sağlarlar.



## 2) SAPD tedavisinde zamanla oluşan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler

SAPD tedavisinde peritoneal değişiklikler farklı oranlarda görülür. Peritondaki minör morfolojik değişiklikler basit peritoneal sklerozis olarak tanımlanır ve PD ile ilişkili olarak yaygın gözlenir. PD' nin ilk aylarından sonra tüm hastalarda submezotelyal fibrozis görülebilir. PD'den birkaç ay sonra mezotelyal bazal membranda ikiye katlanma ve yapışıklık oluşumu çoğu hastada bildirilmiştir (31). Peritoneal membranın kalınlığındaki dramatik artış sklerozan peritonit olarak adlandırılır. Sklerozan peritonit sık olarak basit peritoneal sklerozisin uygunsuz şekilde ilerlemesi sonucu oluşur. Sklerozan peritonit nadir bir durumdur ve prevalansı % 0.5 ile % 0.9 arasındadır (32).

PD' nin etkin olarak sürdürülebilmesi için periton mezotelyal hücreleri anahtar rol oynar ve peritoneal homeostazisin sağlanmasını sağlar. PD' ye bağlı hasarlanmada peritoneal yanıt mezotelyal hücreler tarafından gerçekleştirilir, fibrinolizis ve prokoagulan aktivite; fosfolipid ve proteoglikan yapımı, büyüme faktörleri, sitokinler ve vazodilatör faktörler (prostaglandin ve NO) aracılığı ile periton morfolojisinde değişiklikler oluşur. Peritoneal hasara yanıtta peritoneal fibrozisin başlamasında peritoneal mezotelyal hücreler önemli rol oynar (33). Peritoneal fibroblastların peritoneal sklerozis gelişimi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Deneysel çalışmalarda fibroblast sayısının azalması ile peritoneal fibrozis ve neoanjiogenezisin azaldığı gösterilmiştir (33). Bu durum klinik olarak UF kapasitesinin azalması ile sonuçlanmıştır.

Mevcut gözlemlerin tümü peritondaki değişikliklerin özellikle mezotelyum (soyulma, mikrovillus kaybı), intertisyum (değişik derecelerde fibrozis ve lökosit infiltrasyonu) ve vasküler yatakta oluştuğunu göstermiştir. Ancak sistematik olarak tanımlanmadıkları için bu gözlemlerin periton fibrozisi gelişiminin doğal seyrini belirlemedeki yeri sınırlıdır (28).

Uzun dönem SAPD hastalarında oluşan periton membran değişikliklerinin nedeni, uzun dönem diyaliz solusyonlarına maruziyet ve tekrarlayan bakteriyel peritonit ataklarıdır (34).

SAPD süresi ve membran yetmezliğinin oluşumu arasındaki ilişki fizyolojik olmayan diyalizat sıvılarına devamlı temasın önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir (35). Bir hayvan modelinde peritonun glikozla uzun süreli temasının, mezotel hücrelerine düşük pH, laktat ve hiperozmolariteden daha fazla toksik etki yaptığı gösterilmiştir (36).

Glikoz mezotelyumu kolayca geçtiği için, tüm periton dokuları son derece yüksek yoğunluktaki glikoza maruz kalır. Öyle ki bu yoğunluk diyabetes mellituslu hastaların plazmasındaki seviyeden çok daha yüksektir. Bu durum peritonun mikrovasküler yapısındaki diyabet benzeri değişikliklerin oluşumunu açıklayabilir (35). Bir rat modelinde 4 hafta süreli % 4.25 glikoz içeren PD solusyonu ile peritonda fibrotik ve vasküler değişikliklerin olduğu gösterilmiştir, halbuki fizyolojik salin infüzyonu ile periton anormalliği gözlenmemiştir (37). Sonuçta yüksek glikoz yoğunlukları ile tekrarlayan temas zamanla membran yapı ve fonksiyon değişikliğine yol açabilir.

UF yetmezlikli hastalarda periton yapısındaki değişiklikler ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Işık mikroskopisinde peritonda yoğun intertisiyel fibrozis, mezotelyum kaybı ve vasküler değişiklikler ( venüllerin mediasında şiddetli fibrozis ve hyalinizasyon, vasküler duvarda yoğun Tip IV kollojen ve laminin depolanması ve mediada düz kas hücrelerinin dejenerasyonu ) gösterilmiştir (11). Hiperozmolar diyaliz sıvıları ve glikozla uzun süreli temasın bu değişiklikten sorumlu olabileceği bildirilmiştir (28).

Ayrıca UF yetmezlikli hastalarda periton damarlarındaki değişiklikler ve ileri glikozilasyon son ürünlerinin ( AGE (Advanced Glycation Endproduct, İleri Glikolizasyon Son Ürünleri)) birikimi arasında korelasyon olduğu rapor edilmiştir (31). Son yıllarda biyouyumlu PD solusyonlarının daha az AGE oluşturması nedeni ile membran yapısını daha iyi koruduğu bildirilmiştir (38).

Peritonit, membran boyunca osmotik gradientin hızla yok olması ile ilgili olarak geri dönüşümlü UF kaybına neden olur (35). Hangi şiddette bir periton inflamasyonunun UF yetmezliği ve periton sklerozu oluşumuna yol açtığı sorusunu yanıtlamak zordur. İki prospektif çalışmada düşük molekül ağırlıklı solütlerin yüksek diyalizat/plazma (D/P) oranları ile birlikte olan UF yetmezliği gelişmesi özellikle çok sayıda infeksiyon atakları olan hastalarda belirgin bulunmuştur (4, 39). UF yetmezliğinin, inflamatuvar reaksiyonun şiddeti (39), periton inflamasyonunun yoğun olduğu gün sayısı (4) ya da mikroorganizmanın cinsi (39) ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca periton sklerozlu hastaların çoğunluğunun SAPD tedavisinin son birkaç ayında inatçı ve tekrarlayıcı peritonit geçirdiği belirtilmiştir. SAPD uygulanmış hastalarda yapılmış bir otopsi çalışmasında; kalınlaşma, inflamasyon ve yapışıklık gibi periton membran değişikliklerinin geçirilmiş peritonit sayısı ile anlamlı şekilde korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (40). Periton yapısındaki bu kronik değişiklikler fibroblastik aktivitenin derecesi, serozal kalınlaşma ölçüsü ve kronik inflamasyonun

yoğunluğu ile belirlenmiştir. Ancak UF yetmezliğinin tek nedeni peritonit değildir (35). Çünkü hiç peritonit olmamış veya çok az sayıda peritonit atağı geçirmiş uzun süreli SAPD hastalarında da periton membran yetmezliği gelişmesi bu düşünceyi desteklemektedir.

SAPD süresince submezotelyal kompakt tabakanın ortalama kalınlıklarında artış saptanmıştır ve diyaliz süresi arttıkça bu tabakanın kalınlığında artış bildirilmektedir. Yapılan çalışma ile pariyetal membran kalınlıkları noninvaziv metod olan ultrasonografi ile PD tedavisinin başlangıcında ölçülmüş, ikinci ve altıncı yılında aynı grupta ölçümler tekrarlandığında pariyetal membran kalınlığının belirgin artış gösterdiği gözlenmiştir (41).

Sonuç olarak, SAPD süresince peritonda gelişen yapısal değişikliklerin iki ana şekilde olduğu görülmektedir. Birincisi submezotelyal kompakt tabakanın kalınlığında önemli bir artış olup, artmış kollojen depolanmasından kaynaklanır. Bazı çalışmalarda peritonda gözlenen bu değişiklikler peritonit insidansı ve şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. İkinci önemli yapısal değişiklik ise peritonun yüksek yoğunluklu glikozla uzun süreli teması sonucu vasküler yatakta görülen diyabetik mikroanjiyopatiye benzer değişikliklerdir (28).

SAPD süresince kapillerlerin yapı ve sayısının her ikisinde de değişiklikler olduğunu gösteren kanıtlar vardır (42). Kapiller sayısında artış ve yapısındaki değişiklikler (düz kas hiperplazisi, subendotelyal kalınlaşma, kollojen depolanması) diyabetik mikroanjiyopatiye benzemektedir (43). Tarif edilen vaskülopati oluşumu ve şiddeti SAPD tedavisinde kalış süresi ile ilişkilidir.

SAPD süresinde yüksek glikozla temas sonucu oluşan oksidatif stres peritoneal membranda önemli histolojik değişikliklere neden olarak UF ve taşıma kapasitesinin kaybına yol açar. Yapılan bir çalışmada ratlarda %4.25 glikoz içeren solusyona maruziyet ile mezotelyal hücrelerde hidrojen peroksit üretiminin arttığı gözlenmiştir. Bu durumda oksidatif stres, glikozdan zengin solusyonlarla tedavi edilen PD hastalarının mezotelyal hücrelerinde mitokondriyal DNA hasarına neden olmaktadır (36).

Glikoz bozulma ürünleri (glyoxal, metilglyoxal, 3-deoxyglucosone) ısı ile sterilize edilen PD solusyonlarında oluşur. Düşük glikoz bozulma ürünü içeren diyalizat kullanımı ile peritoneal hasar azalmaktadır (33).

SAPD süresince oluşan vasküler değişiklikler, diyaliz etkinliğinin ilerleyici azalmasına neden olabilir. Vasküler değişikliklerin patogenezi henüz açıklanamamış olmasına rağmen, vasküler değişikliklerine neden olan durumların başında VEGF' nin geldiği düşünülmektedir (12). Yüksek konsantrasyonda glikozla uzun süreli temas sonucu oluşan

diyabetik mikroanjiopati benzeri değişiklikler, neoanjiogenezisle karakterizedir ve VEGF neoanjiogenezin en önemli belirleyicisidir (44).

### 3) Periton fibrozisinin mekanizmaları

Peritonda ‘fibrozis’ ve ‘sklerozis’ denilen değişiklikleri başlatan hücresele seviyedeki kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Diğer organlardaki fibrozis gelişmesi üzerindeki çalışmalar (böbrek, karaciğer, akciğer ve cilt) fibrozisin art arda gelişen bir dizi aşamaları kapsadığını düşündürmektedir (45). Fibrozis doku interstisyumunda tamir edilemeyen bir hasar oluşturarak organ yetmezliğine neden olan ortak bir yoldur (28). Başlangıç aşaması genellikle inflamasyon gelişmesi ile ilgili olup, bu olayda makrofajlar önemli rol oynar (45). İnflamasyonun erken evresinde aktive olmuş makrofajların infiltrasyonu ve makrofajların sitokin ve growth faktörleri salması anahtar bir basamaktır. Başlangıç aktivasyonunu ECM döngüsünde artış ile birlikte kollojen depolanması izler ve sonuçta doku fibrozisi gelişir (28).

Çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında adezyon moleküllerinin, growth faktörlerin ve TGF- $\beta$ , connective tissue growth factor (CTGF), fibroblast growth factor (FGF), VEGF, platelet derived growth factor (PDGF), IL-6 ve IL-1 $\beta$  içeren sitokinlerin peritoneal fibrozis gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir (10).

Periton fibrozisi oluşumuna katılan hücresele mekanizmalar periton intertisyel fibroblastları üzerinde yapılan invitro araştırmalardan elde edilmiştir. Bu hücreler mezotelyumla birlikte önemli biyosentez kapasitesine sahiptirler (1). Hücre kültürü sistemlerinde, periton fibroblastların tekrarlayan aktivasyonunun hücre proliferasyonu ve ECM (kollojen ve fibronektin) sentezi ile sonuçlandığı gösterilmiştir (1,25).

PD’ de morfolojik değişikliklere katkıda bulunan hücreler fibroblastlar, mezotel hücreleri ve mast hücreleridir ve bunlar mikroi inflamasyon ve hasar sonrasında peritona doğru göç ederler. Mast hücreleri kemik iliğinden üretilir, hasar bölgesine göç eder ve iki tipi ayırt edilmiştir 1- Mukoza tipi 2- Konnektif tip. Peritonda mast hücreleri ile ilgili olarak üç gözlemlerde bulunulmuştur. Birincisi normal periton ile karşılaştırılınca peritonun inflamatuvar hastalıklarında mast hücre sayısı artmıştır. İkincisi PD hastalarında mast hücre sayısı artmıştır. Üçüncüsü ise stres altında olmayan normal peritonla kıyaslandığında, tüm değişmiş periton dokularında mast hücre degranülasyonunu artmaktadır (46).

Myofibroblastların, intertisiyel matriks proteinlerinin esas kaynağı olduğu düşünülmektedir ve fibrozis sırasında artmaktadır. Fibrozis durumlarında myofibroblastik farklılaşmanın karakteristik özelliği fibroblastik hücrelerden ve düz kas hücrelerinden  $\alpha$ -smooth muscle actin (SMA) salınımıdır. PD' nin erken dönemlerinden itibaren minör morfolojik değişikliği olan hastalarda myofibroblastlar, fibrozisin basit ve güvenilir bir indikatörüdür (47).

Peritoneal fibrozis oluşumunda TGF, CTGF, FGF ve PDGF gibi sitokinler önemli rol oynamaktadır. Fibrozisin başlangıcından ilerlemesine kadar merkezi mediatör TGF- $\beta$ ' dır. CTGF 38 kd, sisteinden zengin, heparin bağlayan bir büyüme faktör proteindir. Kemotaktik ve fibroblastlar için mitojeniktir (48). İnsanda CTGF geni, 6q23.1 kromozomunda lokalizedir ve beş ekzondan oluşmaktadır. İlk olarak insan umbilikal ven endotelyal hücrelerinden izole edilmiştir. Aynı zamanda mezenkimal hücrelerden (fibroblast, düz kas hücreleri) üretilir. CTGF fibroblast proliferasyonu, migrasyonu ve adezyonunu ve ECM yapımını artırır. CTGF, LDL reseptör ilişkili protein, heparin sülfat içeren proteoglikan ve integrin yoluyla fonksiyon görmektedir. TGF- $\beta$ 'yı potansiyalize eder. İn vivo çalışmalarda fibrotik lezyonlarda CTGF' nin fazla miktarda üretimi böbrek, koroner arterler, gastrointestinal yol ve deride gösterilmiştir (48). İnsanda CTGF' nin glomerulonefrit ve diyabetik nefropatiyi içeren renal hastalıkların fibrozis ve proliferasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (49).

PDGF fibroblastlardan ECM yapımını artırır. FGF-2 peritoneal fibroblastları doz bağımlı olarak aktive eder. PD hastalarında peritonit sırasında TGF- $\beta$ 1 ile birlikte artar ve doku fibrozisi gelişiminde önemli rol oynamaktadır (49).

#### **4) TGF- $\beta$ 'nın normal biyolojisi**

Doku homeostazisi, hücre büyümesi ve çoğalması yanı sıra ECM' nin üretim ve döngüsünün düzenlenmesi ile sürdürülür. Hücreler sitokinler (veya growth faktörler) denilen polipeptitler aracılığı ile kendilerini (otokrin aktivite) ve diğer hücreleri (parakrin aktivite) devamlı uyarmak sureti ile bu düzenlemeyi sağlarlar. Sitokinler, dokuların yeniden yapılanmasını planlanmış (embriyogenez ve büyüme) veya planlanmamış (karsinogenez ve hasar sonrası doku tamiri) şekilde her yönden düzenlerler (45).

TGF- $\beta$  prototipik, çok işlevli bir sitokin olup, trombositlerden izole edilmiştir. Memelilerde bu sitokin biyolojik özellikleri hemen hemen benzer olan 3 izoform halinde

bulunur. TGF- $\beta$ 1 fibrozise en çok katılan izoform olup, TGF- $\beta$ 1 geni doku hasarına yanıtta yüksek seviyede ayarlanır. TGF- $\beta$ 1, 391 aminoasitli bir öncül molekül olarak sentezlenir, daha sonra proteoliz ile peptid parçalarını ve 112 aminoasitli bir subüniti oluşturur. Aktive TGF- $\beta$ 1 25 kd olup, bir disülfid zincir tarafından bağlanmış iki subünit halindeki dimerik protein yapısındadır. TGF- $\beta$ 1 inaktif (latent) bir formda sekrete edilir ve biyolojik etki oluşturması için aktive olması gerekmektedir. Latent TGF- $\beta$ 1 hücre yüzeyinde ve ECM' de depolanır ve bilinmeyen bir mekanizma ile bu yerlerdeki aktive TGF- $\beta$ 1' e dönüştürülür. TGF- $\beta$ 1 ECM' nin depolanmasını artırmada en fazla etkiye sahip olup, diğer sitokinlerin; PDGF, FGF, tumor necrosis factor (TNF) ve interleukin (IL) etkilerini düzenlemek ve baskılamak suretiyle kuvvetli bir düzenleyici olarak etki eder (45).

– *TGF- $\beta$ 1 doku tamirinde etkileri:*

İnaktif TGF- $\beta$ 1 ECM' e lokal olarak bağlı olup, doku hasarından sonra aktive olur. TGF- $\beta$ 1 nötrofiller, T hücreleri, monositler ve fibroblastlar için kuvvetli kemotaksi oluşturur. Hasar bölgesine göç eden bu hücreler TGF- $\beta$ 1' in daha yüksek yoğunlukları ile karşılaşarak aktif hale getirirler. Monositler FGF, TNF ve IL-1 salgılamaya başlarlar ve fibroblastlar ECM proteinlerin sentezini artırır. TGF- $\beta$ 1 bölgede bulunan ve yeni göç etmiş hücrelere etki ile biyolojik etkilerini artırır ve böylece kronik fibroziste temel bir rol oynar (45).

TGF- $\beta$ 1 ECM depolanmasını artırmak üzere hücrelere sürekli olarak etki eder. ECM, integrinler denilen yüzey reseptörleri aracılığıyla hücrelere bağlanan fibronektin, kollojenler ve proteoglikanlar gibi büyük moleküllerin oluşturduğu dinamik bir yapıdır. Hücreleri çevreleyen bu matriks aynı zamanda sürekli olarak proteazlar tarafından parçalanır. Ayrıca TGF- $\beta$ 1, matriks proteinlerinin sentezini artırmak sureti ile hücreleri uyarmak, matriks parçalayan proteazların yapımını azaltmak, bu proteazların inhibitörlerinin üretimini artırmak ve matrikse hücresel yapışmayı artıran integrinlerin artışını düzenlemek suretiyle ECM depolanmasına neden olur. ECM üzerindeki bu geniş etkiler TGF- $\beta$  oluşumunu normal şekilde düzenleyen negatif feedback mekanizmasının da bir kısmını oluşturabilir (45).

– *TGF- $\beta$ 1 fibroziste etkileri:*

Fibrozisin patofizyolojisi, tamir işlevini sonlandırmada yetersiz olan normal doku tamir mekanizmalarının anormal artışı olarak açıklanmaktadır (19, 45). Normal doku tamiri sırasında hasar oluşturan uyarının ortadan kalkması ile TGF- $\beta$ 1 normal seviyelerine geriler.

Bunun tersine fibrojenesis TGF- $\beta$ 1' in uzun süreli aşırı artışı ile karakterizedir ve TGF- $\beta$ 1 oluşumunu sona erdirmeye başarısızlığı fibrotik hastalıkların değişmez moleküler özelliğidir (44,45). Birçok çalışma fibrozisin hayvan modellerinde ve insan fibrotik hastalıklarında TGF- $\beta$ 1' in devamlı şekilde aşırı birlikteliğini göstermiştir (45). Fibroziste TGF- $\beta$ 1' in azalmadan devam etmesinin nedeni bilinmemektedir. Tekrarlayan veya devam eden hasar verici etkenler normal doku tamiri sonlandırma sinyallerini etkisiz hale getiriyor olabilir (19, 45). Bu durum TGF- $\beta$ 1' in devam eden otoindüksiyonu ve ECM aşırı depolanması ile sonuçlanır (19, 44, 45).

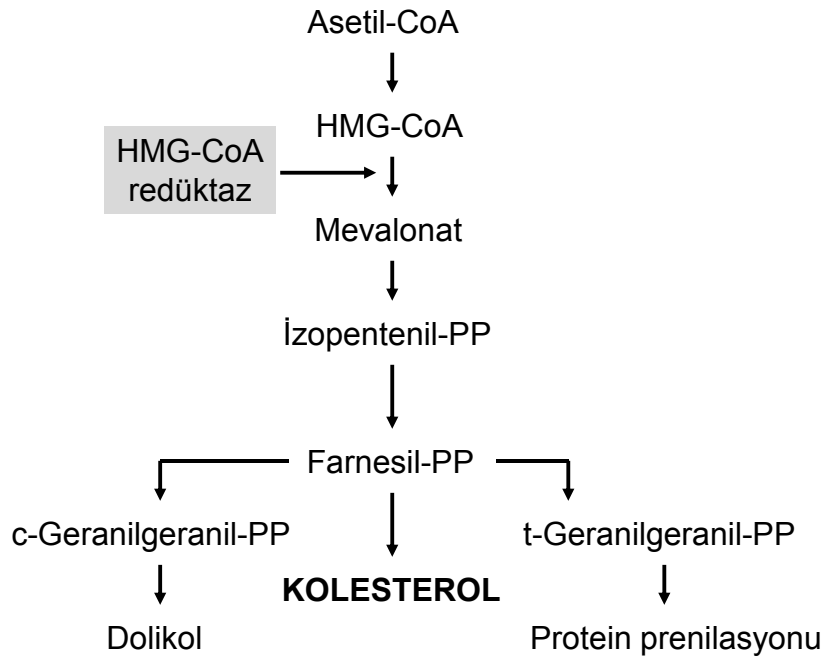
TGF- $\beta$ 1' in aşırı birikimi böbrek, kalp, akciğer, karaciğer yanı sıra periton gibi vücudun çeşitli bölgelerinde fibrozis patogenezine katıldığı gerek deneysel çalışmalarda, gerekse insan çalışmalarında gösterilmiştir (44). TGF- $\beta$ 1 mRNA ekspresyonu ile TGF- $\beta$ 1 yapımının artışı immünglobulin A nefropatisi, fokal ve segmental glomerülonefrit, lupus nefriti, diyabetle ilişkili nefropati gibi fibrotik böbrek hastalıklarında, hepatit C virus, alkol ve otoimmünite ile ilişkili karaciğer fibrozisinde, idiyopatik pulmoner fibroziste, myelofibrozis, sistemik skleroz ve crohn hastalığında gösterilmiştir (45).

Yapılan bir çalışmada TGF- $\beta$ 1 suprese eden hepatosit growth factor (HGF)' in SAPD hastalarında fibrozise karşı koruyucu etkisi olduğu ortaya konmuştur. HGF' nin hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve anjiogenezisi artırıcı etkileri bulunmaktadır. Son çalışmalarda HGF antifibrotik ajan olarak tanımlanmıştır. HGF sinyalinin artışı ile TGF- $\beta$ 1 ilişkili fibrozisin azaldığı gösterilmiştir (50). Peritoneal sklerozis oluşturulan bir hayvan modelinde HGF ekspresyonu yapacak DNA' nın vektör aracılığıyla peritoneal kaviteye verilmesi sonucunda peritoneal UF volümünde artış ve HGF artışı ile peritoneal fibroziste düzelme tespit edilmiştir (51).

### **5) 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri**

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olan statinler HMG-CoA' nın mevalonata dönüşümü engelleyerek kolesterol biyosentezini azaltır (Şekil 1). Total kolesterol ve Low-density lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerini doza bağımlı olarak düşürür (52). Başta statinler olmak üzere antihiperlipidemik ilaçların özellikle LDL kolesterol seviyesini düşürme ve koroner arter hastalığı ile ilişkili mortalite ve morbidite üzerine olan etki ve güvenilirlikleri pek çok randomize klinik çalışmada gösterilmiştir (52, 53). Primer ve sekonder koruma olarak

yapılan pek çok klinik çalışmada statinlerin koroner morbidite ve mortalite ile tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine olan yararlı etkileri gösterilmiştir (53, 54, 55). Sonuç olarak lipid düşürücü tedavilerin, özellikle statinlerin kullanımı son yıllarda hızla artmıştır. Potent lipid düşürücülerden statinlerin bir üyesi olan ve en çok tercih edilen atorvastatin 1997’ de kullanılmaya başlanmış ve 1 yıl sonra yapılan karşılaştırmalı doz-etkinlik çalışmasında diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerine göre lipid ve lipoprotein düzeylerini daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir. Hiperlipidemide primer ve sekonder koruma amacı ile kullanılmakta ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortaliteyi azaltmaktadır (56). Statinlerin aterosklerozda protektif ve serum lipid düzeylerini düşürücü etkilerine ek olarak anti-inflamatuar, sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin sekresyonunu ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu azaltıcı etkilerinin de olduğu ortaya konulmuştur (13, 14, 15). Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) (1994), West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) (1995), Cholesterol and Recurrent Events trial (CARE) (1996), HMG-CoA redüktaz inhibitörleri Air force coronary/Texas Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) (1998) ve Long Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease trial 1998 (LIPID) (1998) çalışmalarında statin ile sağlanan LDL düzeyinin düşürülmesi sonucu koroner olay riski aktif tedavi verilen grupta kontrol grubuna göre azalmıştır (52).



Şekil 1: Statinlerin etki yeri



– *Statinlerin pleotropik etkileri :*

Bir ilacın amaçlanan etkisi dışında diğer sistemler üzerine olan farklı etkilerine “*pleotropik etki*” denir. Klinik çalışmalarda kardiyovasküler olaylardaki azalma ile LDL kolesterol düzeyinin düşmesi arasındaki ilişkinin zayıf olması bu duruma sebep olabilecek başka mekanizmaların da olabileceğini düşündürmüştür. Statinlerin pleotropik etkileri; vasküler inflamasyonu azaltması, endotel fonksiyonlarını düzeltmesi, antitrombotik etki, aterosklerotik plağın regresyonu ve stabilizasyonunu sağlamasıdır. Diğer pleotropik etkileri arasında kardiyak transplant hastalarında rejeksiyon ve koroner vaskülopatinin azalması, onkoprotektif etkiler, arteryel kompliyansa azalma, insülin rezistansında düzelmedir (57). Statinlerin pleotropik etkilerinin tümü Tablo1’de özetlenmiştir.

Tablo I: Statinlerin pleotropik etkileri (60)

Endotelial fonksiyona etki	Koroner endotelial hücre fonksiyonunu koruma Myokardiyal perfüzyonu koruma Koroner vaso vasorumu koruma eNOS ekspresyonunu artırma Endotelin-1 ekspresyonunu artırma
Anti-trombotik etki	Endotelial hücrede fibrinolitik aktivite artışı Doku faktör ekspresyonunu azaltma Trombosit aktivasyonunu azaltma Serebral iskemi ve stroke azaltma
Anjiogenezise etki	Anjiogenezise etkisi bifazik; düşük dozda artırma, yüksek dozda azaltma Fosfolipaz 3-kinase/Akt aktivitesini artırma Dolaşan endotelial prekürsörleri artırma
Antiinflamatuvar etki	Pro-inflamatuvar sitokinleri azaltma Endotelial hücre aktivasyonunu azaltma NO aktivasyonunu artırır ve NF-κB aktivasyonunu azaltma Lökosit–Endotelial hücre adezyonunu azaltma CRP’yi azaltma
Vasküler koruyucu etki	İskemi-reperfüzyon hasarını azaltma Endotel hücrelerinde DAF (decay-accelerating factor) ekspresyonunu artırma

	Kompleman aracılı hasarı azaltma eNOS ekspresyonunu artırma Fosfolipaz 3-kinase/Akt aktivitesini artırma
İmmunmodulator etki	Natural-killer ve T hücre aktivasyonunu azaltma Monosit aktivasyonunu azaltma IFN $\gamma$ MHC klas II inhibisyonunu azaltma
Anti oksidan etki	LDL oksidasyonunu azaltma Süperoksit formasyonunu azaltma Kardiak hipertrofiyi azaltma NAD(P)H oksidaz inhibisyonu
Renal hastalıkta etki	eNOS artırma Hipertansiyonu azaltma Renal hemodinamiklerde düzelme TGF $\beta$ 1 ve fibrozisi azaltma Renal fonksiyonlarda düzelme
Plak stabilize edici etki	Kollajen sentezini artırma İnflamatuvar hücre infiltrasyonunu azaltma Makrofaj matriks metalloproteinaz sentezini azaltma İn vivo plak stabilitesini artırma

– *Statinlerin endotel üzerine etkisi:*

Statinlerin endotel fonksiyonlarındaki iyileştirici etkisinin lipid düşürücü etkisinden bağımsız olduğunu ileri süren birçok mekanizma gösterilmiştir. Bu mekanizmalar sonucunda:

1. Statinler endotelial nitrik oksit sentetazı (eNOS) stimüle ederek ve up regülasyonunu sağlayarak endotelial nitrik oksit (NO) üretimini artırır (58).

2. Artmış LDL kolesterol seviyeleri endotelial NO'nun biyoyararlanımını azaltır ve endotelial eNOS'u down regülasyona uğratar. Statinlerin bu eNOS down regülasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (59).

3. Statinler eNOS mRNA stabilitesini artırır bu da okside LDL varlığında eNOS ekspresyonunun korunmasını sağlar (59).

4. Rho/Rho kinaz yolunun aktivasyonu eNOS mRNA stabilizasyonunu azaltır. Statinler geranilgeranil pirofosfat oluşturarak, Rho/Rho kinaz sinyalizasyon aktivitesini inhibe ederler (58).

5. Statinler dolaşan adezyon molekülü P-selektin ve hücre içi adezyon molekülü-1 (İCAM-1)' i hiperkolesterolemik bireylerde azaltır. Statinlerin bu etkisi NO artışına yol açar (60). Bu bulgular statinlerin platelet ve lökosit adezyonunu azalttığı ve endotelial hücre fonksiyonunu iyileştirdiğini gösterir.

6. Serin/treonin protein kinaz Akt (protein kinaz B), eNOS' un aktivasyonunu sağlayarak NO üretimini artırır. Statinlerin Akt' ı endotelial hücrelerde aktive ettiği tespit edilmiştir (61).

7. Statinler, doku tip plasminojen aktivatörü (t-PA) ekspresyonunu artırır. Potent vazokonstriktör ve mitojen olan endotelin-1 ekspresyonunu inhibe eder (61).

Statinler lipoproteinlerin aterosklerotik potansiyellerini azaltır; LDL, Very Low-Density Lipoprotein (VLDL), High-density lipoprotein (HDL) oksidasyonunu inhibe ederler. Aynı zamanda ateroskleroz gelişiminde anahtar rol oynayan okside LDL' in monositler tarafından hücre içine alınmasını engelleyerek etki gösterirler.

HMG CoA redüktaz inhibisyonu ile mevalonat oluşumu önlenir. Mevalonat sadece kolesterolün değil çeşitli nonsteroid isoprenoid bileşimlerinin (farnesyl-geranyl-geranylpyrophosphate) prekürsörü oldukları için HMG CoA redüktaz inhibitörleri pleotropik etki yapar. Mevalonat türevi isoprenoidlere kovalent bağlanması ile posttranslasyonel modifikasyona uğrayan pek çok protein tanımlanmıştır. Bu proteinler membran ilişkisi için zorunlu şekilde önceden pirenile olmalıdır. Bu ailenin üyeleri, hücre farklılaşması ve proliferasyonu, hücre sinyalleri, hücre iskeleti hareketleri, inflamatuvar mediyatörlerin yapımı ve endotel fonksiyonu gibi çok sayıda hücre işlevine katılmaktadır. Statinler sadece hipokolesterolemi yapmayıp aynı zamanda prenilasyon yolunu indirek olarak engelleyerek antioksidan ve antiinflamatuvar etki gösterirler (62).

– *Statinlerin antiinflamatuvar etkileri:*

Son dekatta aterosklerotik lezyonların başlamasında inflamasyonun çok önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Statinlerin antiinflamatuvar etkileri multifaktöriyeldir. Pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin ve serivastatin ile tedaviyle kültüre vasküler hücrelerde proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6) sentezi azalır. Benzer şekilde lökositlerde de hem sitokinlerin hem de matriks metalloproteinazların sekresyonunu azalttığı rapor edilmiştir.

Bu durum koroner kalp hastalığı olanlarda statinlerin terapötik dozda periferik kandaki mononükleer hücrelerdeki IL-1 salınımını anlamlı azaltmasını doğrulamaktadır. Lokal sitokinlerin azalması ile, statininle ilişkili NO salınımının artması, endotelial hücre adezyon molekülünün ekspresyonunu azaltır. Çok sayıda yapılmış invitro ve invivo çalışmalarda P ve E-selektin, vascular cell-adhesion molecule 1 (VCAM-1), intercellular cell-adhesion molecule 1 (ICAM-1) ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (60). Kardiyovasküler riskte özellikle C-reaktif protein (CRP) olmak üzere inflamatuvar belirteçlerin önemi birçok çalışmada vurgulanmıştır. Statinlerin vasküler ve nonvasküler hücrelerde antiinflamatuvar etkisi için yapılan invitro çalışmalarda çok yararlı etkileri gözlenmiştir. Statinlerle yapılan deneysel çalışmalarda nükleer faktör kappa B (NF-κB) aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir. NF-κB ilk olarak B lenfositlerin immünglobulin κ hafif zincirinden çoğaltılan ve nükleer faktöre bağlı olarak tanımlanmıştır. Hemen hemen her hücre tipinde ve sitoplazmada inaktif formda bulunur. Çeşitli fiziksel ve kimyasal uyarılar ile aktive olur ve NF-κB, çeşitli inflamatuvar genlerin (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) artışını sağlamaktadır. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada, AgNO<sub>3</sub> ile tekrarlayan enjeksiyon sonrası oluşan kronik inflamasyonda bakılan renal NF-κB yüksek tespit edilmiştir. Endotoksemide, renal NF-κB aktivasyonu ile doku faktörü ekspresyonunda ve fibrin depolanmasında artış saptanmıştır (63). Hem Anjiyotensin I hem de II ile NF-κB aktivasyonunun stimülasyonu görülür. Anjiyotensin converting enzim inhibitörlerinin kullanımı ile NF-κB aktivasyonu inhibe olur. Bu yeni bulgular anjiyotensin converting enzim inhibitörlerinin antiinflamatuvar ve renoprotektif etkilerine katkıda bulunur. NF-κB aktivasyonunun inhibisyonu ile IL-6 gibi çeşitli sitokinlerin sentezini azaltmaktadır (64).

– *Statinlerin böbrek hastalıklarında etkisi:*

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar yaygın olarak gözlenir ve yüksek mortaliteye sahiptir. Statin tedavisi ile kardiyovasküler risk azaltılmaktadır. Bu etkiyi inflamasyonu azaltarak, endotelial fonksiyonları artırarak, düz kas proliferasyonunu azaltarak, direkt antitrombotik etki ve daha önceden var olan aterosklerotik plağı stabilize ederek yapmaktadır. Aynı zamanda kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda önemli olan vasküler kalsifikasyonu düzeltmektedir (65). Renal hastalığı olanlarda dislipidemi bulunması mortaliteyi artırır. Renal hastalığın hayvan modellerinde, lipitlerle renal hasarın progresyonunun arttığı saptanmıştır. Lipid birikimi ile direkt glomerüler bazal membranda hasarlanma ve mezengial hücre aktivasyonu sonucunda makrofaj stimüle edici

faktör, monosit kemoatraktan protein-1 salınımı gerçekleşir. Monositlerin ve makrofajların aktivasyonu sonucunda proinflamatuvar sitokinler artar ve sonuçta fibrozise neden olacak renal inflamasyonu başlatır. Mezengial hücreler ve makrofajlar, reaktif oksijen ürünleri üreterek okside LDL oluşumunu sağlar. Okside LDL glomeruloskleroza yaygın olarak bulunur. Okside LDL etkisi ile endotelial disfonksiyon, mezengial hücrelerin sitotoksitesi, ECM proteinlerinin yapımı ile mezengial hücre proliferasyonu oluşur. Renal hastalıkta statin tedavisinin toksik olan lipid seviyesinin düşürülmesi dışında, endotelial fonksiyon düzelmesi, oksidatif stresi azaltması ve mezengial hücre proliferasyonunu önlemek gibi çok yararlı etkileri vardır (66). Bu nedenle National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) guideline' nında LDL>100 mg/dl, TG>200 mg/dl olduğunda tedaviye başlanması önerilmektedir (67).

The Lipid lowering and Onset of Renal Disease (LORD) çalışmasında 10 mg atorvastatin tedavisinin inflamasyon (CRP, TNF $\alpha$ , IL-6) ve oksidatif stres (plazma isoprostan) belirteçlerinin ölçümü ile renal hastalık progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir (68).

Yapılan bir çalışmada PD uygulanan 1053 hasta statin ile tedavi edilmiş ve sonuç olarak lipid modifiye edici tedavi ile PD' nin klinik sonuçlarında düzelme sağlanmıştır (69). Deneysel çalışmalar statinlerin böbrek hastalıklarının ilerlemesini yavaşlattığını göstermektedir. Statinler ile yapılan invitro çalışmalarda mezengial hücre proliferasyonunu, hücreler arası sinyal iletimini azalttığı ve tübülointerstisyel inflamasyonu geriletmediği, böylece böbrekteki hasarlanmayı azalttıkları belirtilmiştir (65,70). Renal yetmezlikli hastalarda statinle tedavi sonrasında proteinüride azalma tespit edilmiştir (66, 71). Normalde proteinin reabsorpsiyonu reseptör aracılı endositozla olmaktadır. Statinler bu yolla olan albumin uptake' ini engelleyerek antiproteinürik etki yaparlar (71). Proteinürinin azalması ile renal ve kardiyovasküler sonuçlar daha iyi bulunmuştur ve statinler renoprotektif olarak tanımlanmıştır.

Statinler, renal transplantasyon hastalarında hiperkolesterolemi tedavisinde güvenli ve etkili olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda statinlerin lipid düşürücü etkisinden bağımsız olarak antiinflamatuvar etkileri gösterilmiştir. İnvitro çalışmalarda lenfomononükleer hücrelerde azalma gözlenmektedir. Renal transplantasyon adaylarında greft rejeksiyonunun önlenmesi için önceden panel reactive antibody (PRA) ve cross-match testlerinin yapılması önerilmektedir. Artmış PRA seviyeleri greft rejeksiyonu olasılığını artırmaktadır. Birçok çalışmada PRA pozitif transplant hastalarının tedavisine odaklanılmıştır. Bu nedenle yapılan

bir çalışmada statinlerin PRA pozitif hastalarda etkileri incelenmiştir. PRA pozitif renal transplantasyon alıcılarında simvastatin ile yapılan çalışmada anlamlı immünespresif etkinliğinin olduğu, PRA seviyelerini ve anti HLA antikor yapımını azalttığı gösterilmiştir. Yüksek riskli transplant hastalarında (cross match ve PRA pozitif olan hastalarda) statin kullanımı önerilmektedir (72).

– *Statinlerin yan etkileri:*

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri etkinliklerinin yüksek oluşu ve diğer ilaçlara göre yan etkilerinin daha az oluşu nedeni ile genellikle belirgin bir uyum sorunu yaratmazlar. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal bozukluklar, başağrısı, döküntü, periferik nöropati olarak belirtilmektedir. Statinler teratojenik etkileri nedeni ile gebelikte kontrendikedirler. Doğurganlık çağındaki kadınların bu ilaçları alırken ve bıraktıktan 1 ay sonrasına kadar kontraseptif ilaç almaları gerekir. Kıkırdak ve kemik gelişmesi üzerindeki potansiyel bozucu etkileri nedeniyle emziren kadınlarda da kontrendikedirler. Klinik açıdan en önemli yan etkileri ise hepatotoksisite, rabdomyoliz ve ilaç etkileşimleridir.

1. Hepatik yan etkiler:

Hepatik transaminaz düzeylerinde normalin üst sınırının üç katını aşan artışlar % 0.5-2 oranında görülüp, doza bağımlıdır (73). Transaminaz yüksekliğine genellikle tedavinin ilk 4-12. haftalarında rastlanmakta olup hastaların çoğu asemptomatiktir. Dünya sağlık örgütü, üç kat veya üzerinde artan serum transaminaz yüksekliğinin devam etmesi durumunda statin tedavisinin kesilmesini önermektedir. Bunun yanında aynı veya farklı bir statin tekrar başlandığında, genellikle serum transaminaz yükselmesi görülmez. Kolestaz ve aktif karaciğer hastalığı statinler için kontrendikasyondur. Obeziteye bağlı yağlı karaciğer tespit edilen hastalarda, hiperlipidemi tedavisi transaminaz düzeylerini düşürebilmektedir (74). Serum transaminaz düzeyleri statinlerle tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 12. haftasında bakılmalı, sonrasında takipler yıllık, gerekirse daha sık aralıklarla yapılmalıdır. Büyük çalışmalarda normalin 3 katını aşan transaminaz yüksekliği plasebo ile benzer bulunmuştur. Bu nedenle statinlere bağlı transaminazlardaki yükselmenin, gerçek hepatotoksisiteyi gösterip göstermediği kesin değildir.

## 2. Miyopati:

Miyopati, statin monoterapisinde doza bağımlı olarak, oldukça nadir (% 0.1-5) rastlanan fakat fark edilmez ve ilaca devam edilirse rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilecek ciddi bir yan etkidir. Rabdomiyoliz, normalin üst sınırınının 10 katından fazla kreatin kinaz yükselmesi ve birlikte kas semptomlarının olduğu ciddi miyopati olarak tanımlanır. Sıklıkla kahverengi idrar ve miyoglobüri eşlik eder. Rabdomiyoliz için en önemli risk faktörleri; ileri yaş, ince vücut yapısı, aşırı alkol alımı, infeksiyonlar, metabolik bozukluklar (özellikle kronik böbrek yetersizliğinin diyabet ile birlikte olması), kollajen doku hastalıkları, travma, hipotermi ve fibratlar (özellikle gemfibrozil), makrolid grubu antibiyotikler, azol grubu antifungaller, verapamil, amiodaron, nikotik asit gibi diğer riskli ilaçlarla statinlerin birlikte kullanımınıdır. Serivastatin ile fatal rabdomiyoliz riski diğer statinlerden daha fazladır. Bu özelliği nedeni ile piyasadan kaldırılmıştır (75).

Bugün için kullanımda olan atorvastatin, fluvastatin sodyum, pravastatin sodyum, simvastatin ve rosuvastatin HMG-CoA redüktaz inhibitörleri içinde yer almaktadır.

Atorvastatin, HMG-CoA redüktaz inhibitörü ve hipokolesterolemik bir ajan olarak yaygın klinik kullanımı olan bir moleküldür. Farmakolojik ve biyokimyasal özellikleri itibari ile diğer statinlere benzemektedir. Ancak atorvastatinin diğer statinlere oranla hipokolesterolemik etkisinin daha yüksek, rabdomiyoliz ve transaminazları yükseltme oranının ise daha düşük olduğu yönündeki bilgilerden dolayı insanlar için prototip olabileceği düşünerek araştırmamız için tercih ettik (76).

## **6) HMG CoA redüktaz inhibitörlerinin fibrozis üzerine etkileri**

PD' de peritonun kimyasal ve fiziksel irritasyonu sonucu oluşan non-bakteriyel inflamatuvar durumun peritonun serofibrinöz eksudasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Statinler, peritoneal fibrinolitik aktiviteyi artırarak peritoneal fibrin depolanmasını ve adezyon gelişimini önler (77). Peritoneal kavitede mezotelyal ve submezotelyal fibrin birikimi peritoneal kalınlığı artırır ve adezyon gelişimi yaparak PD yetmezliğine neden olur. Statinler bu etkilerini fibrinolitik aktiviteli t-PA artırarak ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 yapımını azaltarak yapmaktadır ve peritoneal fibrin depolanmasını önlemektedir (77).

TGF- $\beta$  ECM sentezinin majör aktivatörüdür ve fibrozise neden olur. Çeşitli çalışmalarda TGF- $\beta$ ' nın azaltılması ile anti-fibrinolitik etki elde edilmiştir. Subtotal

nefrektomi modelinde ACE inhibitörü kullanımı ile TGF- $\beta$  ekspresyonunun, makrofaj infiltrasyonun ve fibrozisin azaldığı gösterilmiştir (78). Statinlerin mezengial hücrelerde TGF- $\beta$  mRNA ekspresyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir ve bu nedenle glomerüler fibrozisle ilişkili mezengial hücre TGF- $\beta$  mRNA artışını düzenlemek için kullanılabilirliği belirtilmiştir (79). Deneysel bir çalışmada siklosporine bağlı oluşturulan nefrotoksitede pravastatinin makrofaj infiltrasyonunu ve interstisyel fibrozisi inhibe ettiği gösterilmiştir ve laboratuvar değerlendirmesinde TGF- $\beta$  mRNA ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (80). Deneysel modelde oluşturulan kronik allograft nefropatide, atorvastatin kullanımı ile renal inflamasyon ve fibrozisi önlemede yararlı etkileri tespit edilmiştir (81).

Birçok deneysel modelde TGF- $\beta$ 1 biyoaktivitesinin doğrudan inhibisyonu ECM birikimini ve fibrozis oluşumunu ortadan kaldırmıştır (19). Bu tedavi stratejileri şunlardır:

1. TGF- $\beta$ 1 proteini üzerine etkiyi amaçlayanlar; inhibitör antikorlar, doğal TGF- $\beta$ 1 inhibitörleri (decorin core protein), soluble TGF- $\beta$ 1 reseptörleri
2. TGF- $\beta$ 1 mRNA sentezine etkili etmeyi amaçlayan tedavi; spesifik antisense oligonükleotidler.

Bu maddelerin böbrek ve diğer organ modellerinde fibrozisi önlemede etkili olduğu ve uygulandığı hayvanlarda yan etki oluşturmadığı rapor edilmiştir ve bu yaklaşımların uzun süreli kullanımdaki olası yan etkileri bilinmemektedir (19). Bu nedenle TGF- $\beta$ 1 antagonizması ile ilgili tedavi uygulanabilir hale gelene kadar statin tedavisi fibrozisi yavaşlatmak amacıyla uygulanabilir. Biz de çalışmamızda uzun dönem PD tedavisinin komplikasyonu olan ve UF yetmezliği ile sonuçlanan periton fibrozisini önlemede, atorvastatin tedavisinin etkilerini irdelemeyi planladık.



### III. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 1) Deneysel tasarımı:

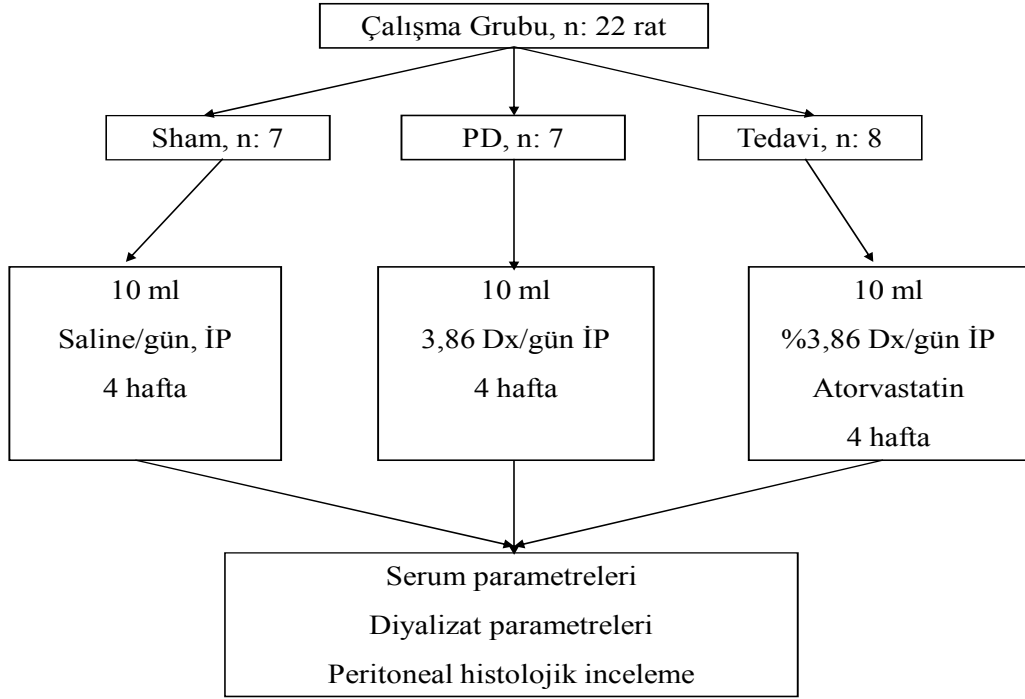
Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Laboratuvarlarında 12 saat gece- 12 saat gündüz fotoperiyodu uygulanan, 200-250 gr ağırlığında, 22 adet üremik olmayan Wistar Albino rat kullanıldı. Ratlar polikarbonat kafeslerde ve sabit oda sıcaklığında (25<sup>0</sup>C) barındırıldı. Tüm ratlara sınırsız standart rat yemi ve su verildi. Çalışmaya alınan hayvanlar üç gruba randomize edildi. Sham (n: 7), periton diyalizi (PD, n: 7) ve tedavi (Tx, n: 8) grupları.

Sham grubuna günde 10 mL serum fizyolojik (SF) intraperitoneal enjeksiyonla, PD and Tx gruplarına günde 10 mL 3,86% dekstroz içeren peritoneal diyaliz solüsyonu (Dianeal, Healthcare Corporation Baxter, IL, USA) intraperitoneal enjeksiyonla dört hafta süre ile verildi. Ek olarak Tx grubuna içme suyuna 80 mg/mL konsantrasyonda olacak şekilde saf atorvastatin kalsiyum (Sanovel Drug Industry) ilave edilerek verildi (82).

Periton eşitleme testi peritoneal membranın transport özelliğinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir testtir. 2.27% glikoz içeren diyaliz solüsyonu kullanılarak yapılan 4 saatlik tek bir değişim sonucunda diyalizat/plazma üre (D/Püre) ve 4.saat diyalizat/O.saat diyalizat glikoz (D4/Do glikoz) oranları hesaplanmakta ve bu oranlara göre hastalar düşük, düşük-orta, yüksek-orta ve yüksek transport grupları şeklinde sınıflandırılmaktadır. Testin esas amacı, hasta için en uygun periton diyalizi rejiminin belirlenmesidir. Ayrıca, PET' den elde edilen D/P üre oranları günlük solüt klirenslerinin hesaplanmasında da kullanılmakta ve bu şekilde diyaliz doz ayarlamaları yapılmaktadır.

Çalışmamızda dördüncü haftanın sonunda, bir saatlik periton eşitleme testi ( PET, peritoneal equilibration test) yapıldı. 20 mL 2,27% glikoz içeren PD solüsyonu 37 <sup>0</sup>C'ye ısıtıldı. 22 gauge iğne aracılığı ile periton boşluğuna enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra ratların serbestçe hareket etmesine izin verildi. Bir saatin sonunda, eter anestezisi altında karın orta hattından yapılan kesi ile batına girildi. Batın içi sıvı aspire edildi. Aspire edilen sıvının hacmi kaydedildi. Enjeksiyon bölgesinden uzak bir bölgeden periton örnekleri alındı. Kardiyak ponksiyon ile kan örnekleri alındı. Örnek toplama işlemi tamamlandıktan sonra ratların yaşamları hipovolemi ile sonlandırıldıktan sonra, sakrifiye edildi.

Tablo II: Deneysel tasarı



## 2) Peritonun morfolojik ve histopatolojik incelemesi:

Sakrifikasyondan sonra gros incelemeye göre abdominal duvar ve karaciğer yüzeyinden, en ciddi yapışıklıkların olduğu yerlerden histolojik inceleme için doku örnekleri alındı ve hemen formalinle fikse edildi.

Makroskopik olarak karın duvarından alınan dokular 3 mm kalınlığında vertikal olarak kesildi. Hazırlanan dokular parafin bloklama sonrasında kesilerek Hematoksilen- Eozin ve modifiye Masson's Trichrome boyası ile boyandı. Histolojik incelemeler aynı patoloğ tarafından ve deney grupları bilinmeden yapıldı.

Işık mikroskopu altında inceleme, abdominal duvarın pariyetal peritonundaki farklı miktarlardaki vasküler proliferasyonun yanısıra inflamasyon ve fibrozisi de açığa çıkardı. Hematoksilen- Eozin ve modifiye Masson's Trichrome ile boyalı kesitlerde inflamasyon ve fibrozis yarı kantitatif olarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede O: hiç, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli olarak planlandı. Peritondaki vasküler proliferasyon da yarı kantitatif olarak değerlendirilmesi planlandı. Bu değerlendirmede O: hiç, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli

olarak planlandı. Ancak değerlendirmeler sonunda her bir grupta istatistiksel inceleme için yeterli sayıda veri olmaması nedeni ile gruplar ‘yok’ ve ‘var’ olarak birleştirildi (16).

Seçilen bölgelerden dijital görüntüler karaciğer kapsülü için 40’ lık büyütmede, periton için 20’ lik büyütmede ışık mikroskobunda ışık mikroskobuna (Olympus BX51, Olympus Optical Co., Ltd., Tokyo, Japan) bağlı 3CCD dijital renkli video kamera (Olympus DP70, Olympus Optical Co., Ltd., Tokyo, Japan) ile alındı. Görüntüler görüntü analiz software (Bs200D Image Analysis Software, BAB Mühendislik Müh. Müş. San. Ve Tic. Ltd. şti. Ankara, Turkey) ile işlendi ve bilgisayarda saklandı (Vestel, Manisa, Turkey). Periton duvarının her kesitinden periton kalınlığı için 10 ölçüm yapıldı. Ve bunların ortalaması istatistiksel analiz için kullanıldı (19).

### **3) Biyokimyasal incelemeler:**

Üre, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , total glutathione (GSH), malonyldialdehide (MDA), NO, catalase (CAT) serum örneklerinde çalışıldı.

Üre, glikoz, protein, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TGF- $\beta$ , glutathione peroxidase (GPX), glutathione reductase (GR), MDA, NO diyalizat örneklerinde çalışıldı. Ek olarak diyalizat/plazma üre (D/P üre) ve Diyalizat<sub>1</sub>/Diyalizat<sub>0</sub> glikoz (D<sub>1</sub>/D<sub>0</sub> glikoz) değerleri bir saatlik PET ile hesaplandı.

Üre, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, glikoz ticari kitlerle otoanalizörde çalışıldı. (Abbott, C8000 autoanalyser). Protein düzeyi Lowry yöntemi ile belirlendi (83).

#### **IL-1 $\beta$ Düzeyi Belirlenmesi**

IL-1 $\beta$  düzeyi ticari rat ELİSA kitleri kullanılarak belirlendi (IBL Co, Ltd. Gunma, JAPAN), katalog no: 27193). Sonuçlar standart eğriler kullanılarak bioelisa okuyucusu Elx800 yardımıyla hesaplandı.

#### **IL-6 Düzeyi Belirlenmesi**

IL-6 düzeyi ticari rat ELİSA kitleri kullanılarak belirlendi (IBL Co, Ltd. Gunma, JAPAN, katalog ve lot no: 17196 ve OL-527). Sonuçlar standart eğriler kullanılarak bioelisa okuyucusu Elx800 yardımıyla hesaplandı.

### **IL-8 Düzeyi Belirlenmesi**

IL-8 düzeyi ticari rat ELİSA kitleri kullanılarak belirlendi (Cell com. Beckman Coulter. GERMANY, katalog no: IM 2237). Sonuçlar standart eğriler kullanılarak bioelisa okuyucusu Elx800 yardımıyla hesaplandı.

### **TNF- $\alpha$ Düzeyi Belirlenmesi**

TNF- $\alpha$  düzeyi ticari rat ELİSA kitleri kullanılarak belirlendi (IBL Co, Ltd. Gunma, JAPAN, katalog ve lot no: 17194 ve OL-527). Sonuçlar standart eğriler kullanılarak bioelisa okuyucusu Elx800 yardımıyla hesaplandı.

### **TGF- $\beta$ 1 Düzeyi Belirlenmesi**

TGF- $\beta$ 1 düzeyi ticari rat ELİSA kitleri kullanılarak belirlendi (BioSource Int, Inc. California, USA, katalog ve lot no: KAC1688 ve 043503). Sonuçlar standart eğriler kullanılarak bioelisa okuyucusu Elx800 yardımıyla hesaplandı.

### **Total GSH Düzeyi Belirlenmesi**

Total GSH ölçümü Tietze yöntemiyle çalışıldı (84). Özetle; 0.5 mL örnek, 0.25 mL 1 mol/L sodyum fosfat tamponu (pH 6.8) ve 0.5 mL 5-5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) (DTNB, 0.8 g/L fosfat tampon içinde) ile beş dakika boyunca karıştırıldı. Shimadzu UV-160 spektrofotometre ile 412 nm'de ölçüldü. GSH düzeltmesi standart GSH solusyonları kullanılarak belirlendi. Sonuçlar mg/dL olarak belirtildi.

### **MDA Düzeyi Belirlenmesi**

MDA oluşumu (lipid peroksidasyonu) Ohkawa yöntemi ile belirlendi (85). MDA, TBA varlığında renkli bir kompleks oluşturur. Oluşan kompleks 532 nm spektrofotometre aracılığıyla değerlendirildi. Oluşan kompleksin absorbansı Shimadzu UV-160 spektrofotometre aracılığıyla 1,1',3,3' -Tetraetoksipropan standart kabul edilerek ölçüldü ve sonuçlar nmol/ml olarak ifade edildi.

### **NO Düzeyi Belirlenmesi**

NO, cadmium-reduksiyon metodunun modifikasyonu ile değerlendirildi (86). Oluşan nitrit sulfanilamidin diazotasyonu naftietilendiamin ile eşleşmesiyle ölçüldü. Ölçüm için, 400 µl örneğe 80 µL 30% ZnSO<sub>4</sub> çözeltisi eklenip çalkalandı ve santrifüj (10,000xg, 20 dakika süreyle, 4°C'de) edildi. Böylelikle örnek denatüre edildi. Önce CuSO<sub>4</sub> çözeltisi (glisin-NaOH tamponunda) kullanılarak Cd granülleri aktive edildi. Ardından 100 µL deproteinize örnek ve standart eklendi. Örnekler spektrofotometrik olarak mikrolate okuyucuları tarafından analiz edildi ve KNO<sub>3</sub> standart eğrisiyle otomatik olarak karşılaştırılarak numerik hale dönüştürüldü. Sonuçlar µM/L olarak ifade edildi.

### **Katalaz (CAT) Aktivitesi ölçümü**

CAT aktivitesi Aebi metoduna göre eritrosit parçalanarak ölçüldü. Fosfat tamponu (50 mM, pH 7.0), 10 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve eritrositi yıkımı (lysate) ile reaksiyon karışımı oluşturuldu. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> redüksiyon hızı oda sıcaklığında 240 nm'de 30 sn izlendi. Katalaz aktivitesi U/g Hb olarak ifade edildi (87).

### **Glutathione Peroxidase (GPx) Aktivitesi Ölçümü**

Glutathione peroxidase aktivitesi Paglia ve Valentine yönteminin modifikasyonu ile ölçüldü. 10 µl örnek, 950 µL reaksiyon karışımı içeren 500 ml kuvarz küvete transfer edildi (Tris tampon, 50 mmol/l, pH 7.6, 1 litre içeriği: 1 mmol Na<sub>2</sub>EDTA, 2 mmol of redükte glutathione, 0.2 mmol NADPH, 4 mmol sodyum azide ve 1000 U glutathione reductase). Karışım 37°C'de 5 dakika karıştırıldı. Ardından 25 µl H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 8.8 mmol/L (% 30) eklenmesiyle reaksiyon başlatıldı. 340 nm'de 3 dakika boyunca NADPH absorbans değişimi izlendi. Enzimatik olmayan reaksiyon hızını belirleyebilmek için süpernatant yerine su eklendi NADPH absorbansındaki azalma kayıt edildi.

### **Glutathione Reductase (GR) Aktivitesi Ölçümü**

Glutathione reductase aktivitesi NADPH oksidasyonunun 340 nm'de 37 °C'de izlenmesi ile analiz edildi. Reaksiyon 50 µl süpernatantın 1ml test karışımına (içerik: 50 mmol/L Tris, pH 7.6, 100 µmol/L Na<sub>2</sub>EDTA, 4 mmol/L GSSG, 120 µmol/L NADPH) eklenmesiyle başlatıldı. Blank küvet hazırlandı, örnek su ile değiştirildi. Reaksiyon 2-3 dakika boyunca lineer idi (88).

Çalışma protokolü Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylandı.

#### **4) İstatistik**

Tüm parametreler ortalama±standart hata olarak sunuldu. İstatistiksel analiz için SPSS11.0 yazılımı kullanıldı. Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney-U testi karşılaştırmalarda kullanıldı.  $p<0,05$  anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

#### IV. BULGULAR

Tüm gruplarda ratların vücut ağırlığı istatistiksel olarak benzerdi (Sham: 225,57±3,90 g, PD: 224±7,68 g, tx: 235,25±7,18 g) ve tüm ratlar çalışmayı tamamladı.

Diyalizat parametreleri karşılaştırıldığında, ultrafiltrasyon volümü, diyalizat protein değerleri gruplar arasında benzerdi. 1 saatlik PET’de D/P üre oranı tüm gruplarda benzer olmasına karşın, D<sub>1</sub>/D<sub>0</sub> glikoz oranı gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulundu. Yapılan ikili analizlerde bu farklılığın sham-PD ve sham-Tx karşılaştırmalarından kaynaklandığı görüldü. Diyalizat D<sub>1</sub>/D<sub>0</sub> glikoz oranları Grafik 1’de sunulmuştur.

Diyalizat IL-1 $\beta$ , IL-8 (teknik nedenlerden dolayı yalnızca PD ve tx gruplarında çalışıldı), TNF- $\alpha$ , GPx, MDA, NO tüm gruplarda benzerdi. Bununla beraber diyalizat IL-6, TGF- $\beta$ , GR istatistiksel olarak farklıydı. Diyalizat parametreleri tablo III’de sunulmuştur. Gruplardaki diyalizat TGF- $\beta$  seviyesi Grafik 2, diyalizat IL-6 seviyeleri Grafik 3 ve diyalizat GR seviyeleri Grafik 4’de sunulmuştur.

Serum parametreleri analizlerinde tüm parametreler istatistiksel olarak benzer bulundu. Serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri statin tedavisi ile beklenen yönde değişiklikler göstermesine karşın, farklılığın anlamlılık düzeyine ulaşamadığı görüldü. Serum parametreleri sonuçları tablo IV’de sunulmuştur. Serum total kolesterol ve LDL değerleri Grafik 5’de sunulmuştur.

Histolojik kesitlerin karşılaştırılmasında inflamasyon, fibrozis ve vaskülarizasyonun sham grubuyla karşılaştırıldığında, PD grubunda daha sık gözlemlendiği saptandı. Ayrıca atorvastatin kullanımıyla belirtilen parametrelerin daha az görüldüğü saptandı.

Peritoneal kalınlık karşılaştırmalarında ise PD grubunda diğer iki gruptan daha kalındı. Bununla beraber sham ve tx gruplarında periton kalınlığı benzerdi. Peritoneal kalınlık değerleri Grafik 6’de sunulmuştur. Tüm histolojik değerlendirme sonuçları tablo V’te sunulmuştur.

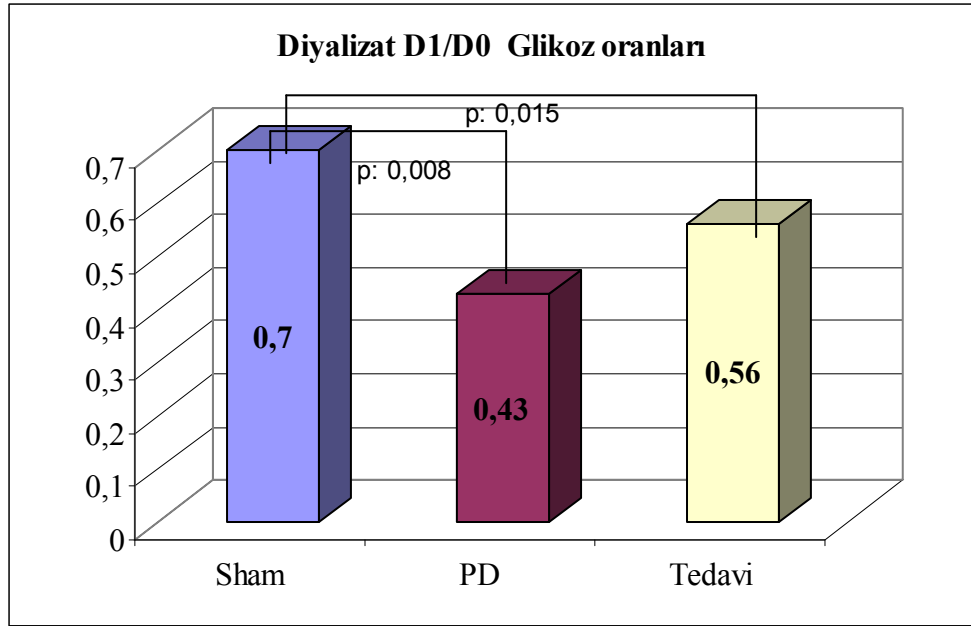
Tablo III: Diyalizat değerleri							
Parametreler	Sham Grubu (n: 7)	PD Grubu (n: 7)	Tedavi Grubu (n:8)	P			
				Genel*	Sham- PD <sup>§</sup>	Sham- tx <sup>§</sup>	PD-tx <sup>§</sup>
Ultrafiltrasyon (mL)	4,24±4,21	0,79±2,65	2,44±1,72	AD	----	----	----
D/P üre	0,56±0,04	0,78±0,11	0,65±0,02	AD	----	----	----
D <sub>1</sub> /D <sub>0</sub> glikoz	0,70±0,05	0,43±0,08	0,56±0,04	0,01	0,008	0,015	AD
Protein kaybı (g)	5309,2±1904,22	3002,5±419,25	3033,94±305,88	AD	----	----	----
IL-1 $\beta$ (pg/mL)	185,88±15,67	206,58±13,10	206,07±20,10	AD	----	----	----
IL-6 (pg/mL)	237,14±15,07	238,33±5,00	304,16±42,86	0,036	AD	0,04	0,02
IL-8 (pg/mL)		112,70±4,94	118,16±3,11	----	----	----	----
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	30,88±3,80	45,96±6,41	31,21±3,88	AD	----	----	----
TGF- $\beta$ (pg/mL)	569,21±366,31	391,83±92,41	162,88±32,26	0,045	AD	AD	0,029
GPx (mU/mL)	38,41±3,79	41,39±3,82	37,44±4,84	AD	----	----	----
GR (mU/mL)	4,82±2,11	2,84±0,33	1,71±0,19	0,009	AD	0,006	0,013
MDA (nmol/mL)	18,74±0,65	17,28±0,36	18,66±0,39	AD	----	----	----
NO (micromol/L)	29,94±5,72	29,94±5,28	22,26±4,39	AD	----	----	---

\*: Kruskal-Wallis Test, §: Mann-Whitney-U test, AD: Anlamlı değil

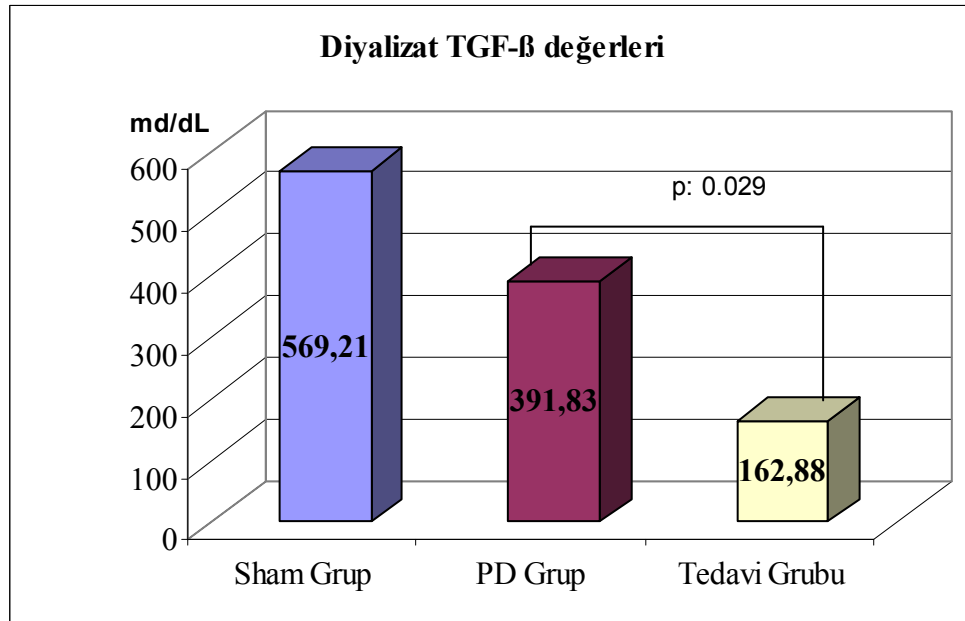


Parametreler	Sham Grubu (n: 7)	PD Grubu (n:7)	Tedavi Grubu (n: 8)	P
Üre (mg/dL)	47,43±2,45	39,28±3,26	43,75±1,67	AD*
Total kolesterol (mg/dL)	49,29±4,76	60,42±3,61	48,87±4,03	AD*
Trigliserid (mg/dL)	65,29±5,13	55,14±5,93	56,00±7,16	AD*
HDL kolesterol (mg/dL)	44,0±3,50	55,28±3,30	44,63±3,66	AD*
LDL kolesterol (mg/dL)	7,77±1,85	5,89±1,26	6,95±1,90	AD*
Interleukin-1β (pg/mL)	194,67±20,84	220,49±14,99	251,21±30,66	AD*
Interleukin-6 (pg/mL)	497,62±36,34	410,48±29,31	434,99±26,25	AD*
Tumor Necrosis Factor-α (pg/mL)	49,51±10,31	58,39±14,79	48,29±14,13	AD*
Transforming growth factor β (pg/mL)	50,07±24,43	57,02±51,56	73,71±43,12	AD*
GSH (mg/dL)	596,92±53,02	461,19±45,05	506,05±44,14	AD*
MDA (nmol/mL)	22,73±	21,35±0,87	24,99±1,59	AD*
NO (micromole/L)	33,58±2,20	28,79±1,62	36,27±3,33	AD*
Katalaz (U/g Hb)	1,07±0,01	1,057±0,007	1,058±0,005	AD*
AD*: Anlamli değil				

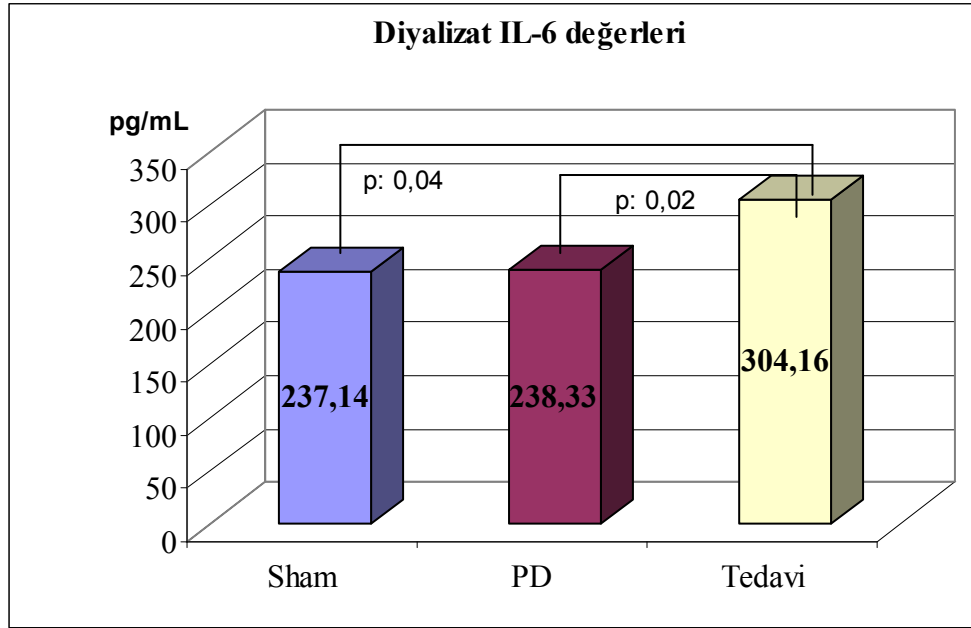
Parametreler	ShamGrup(n: 7)		PD Grup (n:7)		Tedavi Grup (n:8)		P			
	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Tüm	Sham- PD	Sham -tx	PD- tx
İnflamasyon	7/7 100%	0/7 0%	0/7 0%	7/7 100%	5/8 62,5%	3/8 37,5%	0,001	0,001	AD*	0,026
Fibrozis	6/7 85,7%	1/7 14,3 %	0/7 0%	7/7 100%	5/8 62,5%	3/8 37,5%	0,004	0,005	AD*	0,026
Vaskularizasyon	7/7 100%	0/7 0%	2/7 28,6 %	5/7 71,4%	7/8 87,5%	1/8 12,5%	0,006	0,021	AD*	0,041
Peritoneal Kalınlık (µm)	49,57±10,67		152,28±19,07		46,5± 9,720,003		0,003	0,004	AD*	0,003
AD*:	Anlamli değil									



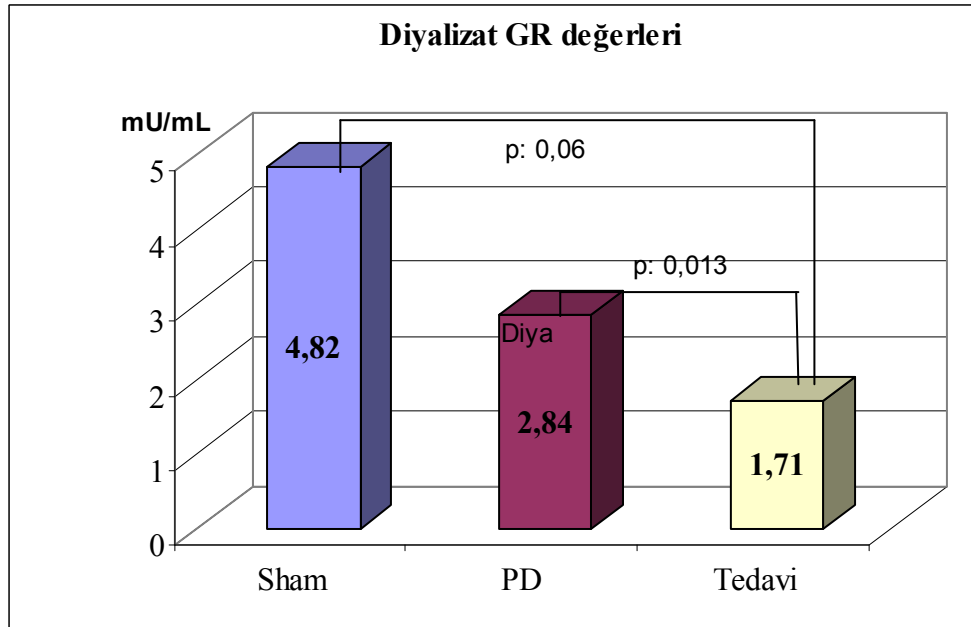
Grafik 1: Diyalizat D1/D0 oranları. Tüm gruplarda p: 0.01, Sham-PD p: 0.008, Sham- Tedavi p: 0.015



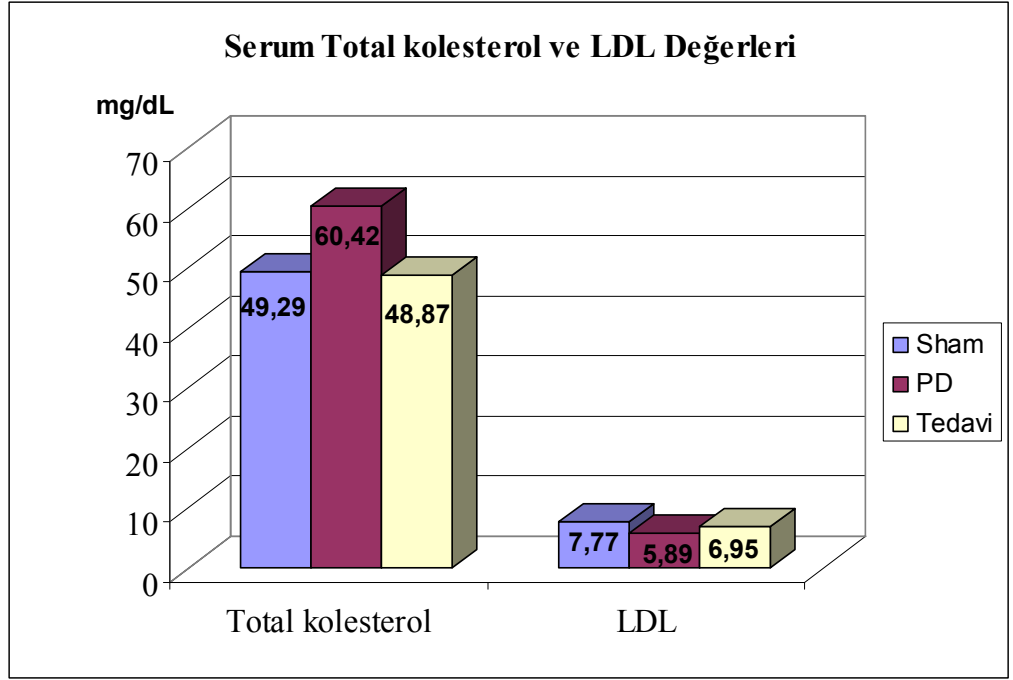
Grafik 2: Gruplara göre diyalizat TGF- β değerleri. Tüm gruplarda p: 0,045 PD-Tx grubu arasında p: 0,029



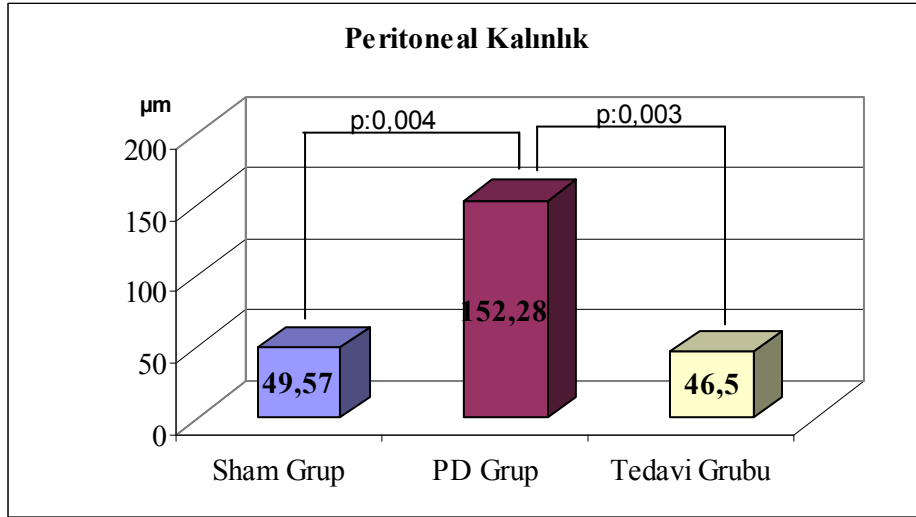
Grafik 3: Diyalizat IL-6 değerleri. Tüm gruplarda p: 0.036, Sham-Tedavi p: 0.04, PD-Tedavi p: 0.02



Grafik 4: Diyalizat GR değerleri. Tüm gruplarda p: 0.009, Sham-Tedavi p: 0.06, PD-Tedavi p: 0.013



Grafik 5: Gruplara göre serum total kolesterol ve LDL değerleri. Tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı değil.



Grafik 6: Gruplara göre ortalama periton kalınlıkları. Tüm gruplarda p: 0.003, Sham-PD: 0.004, PD-Tedavi p:0.003

## V. TARTIŞMA

PD, tüm dünyada son dönem böbrek hastalarının tedavi seçeneklerinden birisidir ve uzun dönemde peritonda oluşan morfolojik ve yapısal değişiklikler, UF yetmezliğine neden olarak diyaliz etkinliğini azaltmaktadır.

Son zamanlarda SAPD hastalarında çeşitli etkenlerle oluştuğu ileri sürülen ve peritonda önemli işlevsel bozukluklara neden olan peritoneal fibrozisin önlenmesi amacı ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır (11, 26, 27). SAPD tedavisinde periton fibrozisinin nedenleri PD sıvısının fizyolojik olmayan yapısı (yüksek glikoz yoğunluğu, hipertonsite, laktat ve düşük pH), ileri glikozilasyon son ürünleri ve tekrarlayan bakteriyel peritonit ataklarıdır (7, 8, 28, 35).

Değişen derecelerde peritoneal fibrozis, PD uygulanan hastaların neredeyse tümünde gözlenir. Peritoneal fibrozis gelişmesi kademeli ultrafiltrasyon kaybı ve diyaliz yetersizliğine neden olabilir. Deneysel ve klinik çalışmalardan elde edilen veriler, bazı büyüme faktörleri, sitokinler, adezyon moleküllerinin (TGF- $\beta$ , VEGF, FGF, CTGF, IL-6, ve IL-1 $\beta$  gibi) periton fibrozis gelişiminde rolü olduğunu ileri göstermektedir. (64, 89, 90, 91,92).

Statinler günlük tıbbi pratikte hiperlipidemi tedavisinde kullanılır. HMG-CoA redüktazı inhibe ederek etki gösterirler. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi azaltmaktadır ve The Lipid lowering and Onset of Renal Disease (LORD) çalışmasında da desteklendiği gibi renal hastalığın progresyonunu yavaşlatmaktadır (68). Bununla beraber son yıllarda statinlerin lipid düşürücü etkisinden bağımsız olarak antioksidan, anti-inflamatuar, anti-proliferatif, aterosklerotik plak stabilize edici, anti-koagulan vb gibi etkilerine ilişkin yayın sayısında artışlar gözlenmektedir (64). Statinlerin renoprotektif etkileri iskemik akut renal yetmezlikte, iskemi-reperfüzyon hasarında, streptozosine bağlı diyabetik nefropatide, subtotal renal ablasyonda, puromisine bağlı nefrozisde, siklosporine bağlı nefropatide, kontrast nefropatisinde, kronik allograft nefropatide ve unilateral üreteral obstruksiyonda gösterilmiştir (80, 93). Akut renal yetmezlikli ratlarda atorvastatin kullanımı ile eNOS mRNA seviyelerinde artış, inflamasyonda ve reaktif oksijen radikallerinde azalma tespit edilmiştir (94). Kronik allograft nefropatide atorvastatin kullanımı ile proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-10, INF $\gamma$ ) anlamlı

olarak azaldığı tespit edilmiştir (81). Kronik böbrek yetmezliği populasyonunda ise statin kullanımı ile CRP'de azalma ve endotel fonksiyonlarında düzelme bildirilmiştir (95, 96).

Atorvastatin kullanımının peritoneal fibrozis gelişimine etkisini ve olası patogenetik mekanizmaları irdeleyebilmek için Duman ve arkadaşlarının deneysel modeli kullanılmıştır (97). Yirmi iki adet üremik olmayan ratlar, üç gruba randomize edilmiştir. Sham grubuna 10 mL SF, PD grubuna 10 mL hipertonic diyaliz solüsyonu ve Tx grubuna 10 mL hipertonic diyaliz solüsyonu+atorvastatin 80 mg/mL, intraperitoneal 4 hafta boyunca verilmiştir. Bu modelde hipertonic PD solusyonları ile peritoneal fibrozis gelişimi UF yetmezliğinde majör rol oynamaktadır. Ratlarda hipertonic PD solusyonları ile maruziyet sonrası peritoneal membranda kalınlık artışı, neovaskülarizasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibrozisi içeren değişiklikler saptanmıştır (97). Musi ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada da PD sıvıları ile uzun dönem (12 hafta) maruziyet sonrası mezotelyal hücre hasarı, submezotelyal fibrozis ve neovaskülarizasyon gösterilmiştir (98).

Kullandığımız modelle peritoneal membranda, hipertonic dekstroz verilen grupta peritoneal kalınlığın, mononükleer hücre infiltrasyonunun, fibroblastik aktivitenin, neovaskülazisasyonun diğer gruplardan fazla olduğu gözlenmiştir. Bildirilen başarılı sonuçları (97), biz çalışmamızda beklediğimiz düzeyde saptayamadık. Saptadığımız değişiklikler ılımlı olmasına karşın, istatistiksel analizlerde bazı parametrelerde anlamlı sonuçlar elde edebildik. Sham grubu ile karşılaştırıldığında, PD grubunda daha sık inflamasyon, fibrozis ve vaskülarizasyon gözlenmesi ve peritonun daha kalın olması deneysel modelimizin az da olsa peritonda morfolojik değişikliklere neden olduğunu göstermektedir. Gruplar arasında minör histolojik farklılıklar saptanmasına karşın peritoneal kalınlık, inflamasyon, fibrozis ve vaskülarizasyon Sham-PD grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Daha önceki araştırmacılar deneysel çalışmalarda, periton kalınlığının kantitatif olarak ölçülmesi periton fibrozisinin değerlendirilmesinde sık bir yöntem olarak kullanılmıştır. Ayrıca peritondaki inflamasyon ve fibrozis derecelerinin yarı kantitatif ölçümleri de periton fibrozisinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (95). İncelemelerimiz sırasında her grupta istatistiksel inceleme için yeterli sayıda veri olmaması nedeni ile yarı kantitatif olarak değerlendirme yapılmıştır.

Histolojik değerlendirmede anlamlı farklılıklar olmasına karşın ultrafiltrasyon volümü, diyalizat protein kaybı ve D/P üre tüm gruplarda benzerdi. Bununla beraber  $D_1/D_0$

glikoz oranı diğer iki grupla karşılaştırıldığında sham grubunda anlamlı olarak hafifçe yüksekti.

Çalışmamızda atorvastatinin periton morfolojisi üzerine etkileri irdelendiğinde, PD uygulaması ile beraber atorvastatin kullanımı ile periton kalınlığının azaldığı, inflamasyon, fibrozis ve vaskülarizasyon sıklığının azaldığı görülmüştür. Ayrıca histolojik parametreler sham ve tx grubunda benzerdi, farklı bir ifadeyle atorvastatin kullanımının hipertonic glikoz içeren periton diyalizi solüsyonunun olumsuz etkilerini azalttığını söyleyebiliriz. Bu veri test edilen ilacın olumlu etkilerine işaret etmektedir. Duman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada atorvastatin kullanımının peritoneal skleroz gelişimini azalttığı bildirilmiştir. Adı geçen yazıda atorvastatin kullanımı ile diyalizat TGF- $\beta$  ve VEGF düzeylerinin azaldığı ve bununla anti-inflamatuar etkilere bağlı olarak geliştiği ileri sürülmüştür (97). Statinlerle yapılan birçok invitro çalışmada antiinflamatuar etkinlikleri gösterilmiştir. Navarro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, renal transplantasyon yapılmış olan gruba 10 mg/gün atorvastatin verilmesi ile TGF- $\beta$  seviyelerinin kontrol grubuna göre azaldığı tespit edilmiştir. Bu fibrojenik yanıtın regülasyonunu ve proinflamatuar sitokin yapımını azaltması sonucunda oluşmaktadır (99).

DeneySEL periton diyalizi modellerinde oksidatif stres ile mezotelyal hücre kaybı ve peritoneal fibrozis gelişimi gösterilmiştir (100). Birçok çalışmada statinlerin antioksidan etkilerinin varlığı tespit edilmiştir. MPO inflamatuvar uyarı sonrasında aktive olmuş nötrofil ve makrofajlardan salınan bir hemoproteindir. Kronik böbrek yetmezliğinin hem insan hem de hayvan modellerinde MPO aktivitesinin arttığı belirtilmiştir. Stenvinkel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında statinle tedavi edilen grupta MPO aktivitesinin anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir (101). Bundan dolayı bizim çalışmamızda proinflamatuar sitokin ve antioksidan sistem belirteçleri kullanılarak, patogenezi sorgulanmıştır.

Statinler LDL ve total kolesterol seviyesini düşürürken, HDL seviyelerini artırmaktadır. Serum parametrelerimiz değerlendirildiğinde serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde beklenen değişiklikler gözlenmesine karşın oluşan fark istatistiksel olarak tüm gruplarda benzerdi. Rat sayısının sınırlı olması farkın anlamlılık sınırını aşmamasına katkıda bulunmuş olabilir. Bununla beraber Duman ve arkadaşları statin kullanımı ile serum total kolesterol düzeyinde anlamlı farklılık saptamışlardır. (97).

Bizim çalışmamızda serum sitokin ve antioksidan sistem belirleyicileri tüm gruplarda benzerdi. Bununla beraber diyalizat IL-6 düzeyi, tx grubunda diğer iki grupla

karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti. Diğer yandan diyalizat GR aktivitesi tx grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşüktü. Çeşitli deneysel modellerde statinlerin NF- $\kappa$ B aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. NF- $\kappa$ B aktivasyonu bazı inflamatuvar genlerin ekspresyonunda anahtar role sahiptir (63). İnvitro, NF- $\kappa$ B aktivasyonunun inhibisyonu IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin sentezini baskılayabilir (102). Bununla beraber atorvastatin kullanımı ile çalışmamızda IL-6 düzeylerinde azalma saptayamadık. Bu bulgular, patogenetik süreçlerin açıklanmasına olanak tanımamaktadır.

TGF- $\beta$  pro-fibrotik sitokindir. Fibrozisin önlenmesinde çeşitli ilaçlarla yapılan çalışmalarda TGF- $\beta$  inhibisyonu ile yararlı sonuçlar elde edilmiştir. Fang ve arkadaşlarının diltiazemle yaptığı bir çalışmada insan peritoneal mezotelyal hücrelerinde TGF- $\beta$  yapımının inhibe edilmesiyle peritoneal fibrozisi önleyebileceği bildirilmiştir (103). Renin-angiotensin sistemi endokrin ve parakrin yollarla büyüme, gelişme ve doku tamirini içeren organ ve doku hasarlanmasında önemli rol oynar. Doku hasarına cevap olarak renin-angiotensin sistemi aktive olur. Hasar verici uyarılar dokuda lokal olarak angiotensin II artışına neden olur. Angiotensin II, TGF- $\beta$ 'nın aşırı üretiminin devam etmesi ve ECM patolojik birikimine neden olur. Bu durum tüm fibrotik hastalıkların ortak özelliğidir. Angiotensin II fibrozisin moleküler mekanizmasında önemli rol oynar (19). Bu nedenle Angiotensin II'yi azaltacak çalışmalar yapılmış ve hem ACEI hem ARB ile yapılan çalışmalarda da benzer olarak TGF- $\beta$ 'de azalma tespit edilmiştir ve bu etkinin fibroziste koruyucu mekanizma olduğu belirtilmiştir (10, 11, 19). Statinlerle yapılan çalışmaların çoğunda benzer etki gösterilmiştir (80, 104). Li ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ratlarda kronik siklosporin kullanımı sonucu oluşturulan nefropatide pravastatin tedavisi verilmesi sonucunda tedavi grubunda tübülointertisyel fibrozis skorlamasında, intrarenal CRP'de ve TGF- $\beta$ 1 mRNA ekspresyonunda anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (80). Bizim çalışmamızda ek olarak diyalizat TGF- $\beta$  düzeyi Tx grubunda PD grubuna göre daha düşüktü. Bu çalışmadan elde ettiğimiz verileri bir araya getirdiğimizde antioksidan ve anti-inflamatuvar mekanizmaların efektör süreçler olduğunu söylemek çok mümkün görünmemektedir. Duman ve arkadaşlarının da bildirildiği gibi azalmış diyalizat TGF- $\beta$  düzeyleri olasılıkla patogenetik süreçte rol almaktadır.

Statinler lipid düşürücü etkilerinin yanısıra, isoprenoidler gibi mevalonat yolağından elde edilen bir dizi nonsteroid maddenin sentezini de inhibe eder. Statinlerin bu etkisi, hipokolesterolemik etkisinden bağımsızdır ve pleotropik etkiden sorumludur. İsooprenoidler tüm hücre türlerinde bir dizi biyolojik süreçte rol alır (62). İsooprenoidlerin ve



mevalonatin yapımının inhibisyonu ile intrasellüler proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonu ile prenilasyonu önlenir. Bu proteinler hücre proliferasyonu, hücre iskeleti, trombosit aktivasyonu ve oksijen radikal yapımından sorumludurlar (105). Statinlerin antiinflamatuvar ve pleotropik etkilerinden birisi de prenilasyonu önleyerek olur. Bu süreçlerin daha ayrıntılı incelenmesi olası başka mekanizmaların aydınlatılmasında yararlı olabilir.

## VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızda histopatolojik değerlendirme ile atorvastatinin peritoneal değişiklikleri engellediği gösterilmiştir. Aynı zamanda peritoneal fibroziste anahtar rol oynayan mediatör olan TGF- $\beta$  ölçümleri atorvastatin alan grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Tedavi grubunda periton değişikliklerin az olmasının nedeninin, azalmış diyalizat TGF- $\beta$  olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızın sonucu, PD nin uzun dönem komplikasyonlarından olan ve ultrafiltrasyon yetmezliği ile sonuçlanan peritoneal fibrozisin önlenmesi için atorvastatinin kullanılabileceğini düşündürmektedir.

## VII. ÖZET

### **Periton Diyalizi Uygulanan Ratlarda Atorvastatinin Peritoneal Fibrozis Gelişimine Etkisi**

**Amaç ve Hipotez:** Peritoneal skleroz uzun süreli periton diyalizi uygulamasının önemli komplikasyonlarından biridir. Bu çalışmada periton diyalizi uygulanan ratlarda atorvastatin tedavisinin periton fonksiyonları ve histolojisi üzerine etkilerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Yirmi-iki üremik olmayan Wistar albino rat çalışmaya alınıp 3 gruba randomize edilmiştir. Sham grubu (intraperitoneal 10 mL SF, 4 hafta boyunca), Periton diyalizi grubu (PD, intraperitoneal 10 mL hipertonic diyaliz solüsyonu, 4 hafta boyunca) ve tedavi grubu (Tx, intraperitoneal 10 mL hipertonic diyaliz solüsyonu+atorvastatin, 4 hafta boyunca). Dört hafta sonunda 1 saatlik periton eşitleme testi yapıldı. Lipitler, bazı sitokinler, mediatörler, antioksidan enzim aktiviteleri ve belirleyicileri (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , NO, GSH, GPx, GR, CAT, MDA) serum ve/veya diyalizatta çalışıldı. Periton mikroskopik incelemesinde periton kalınlığı ölçüldü, peritoneal inflamasyon, fibrozis ve vaskülarizasyon varlığı değerlendirildi.

**Bulgular:** Histolojik incelemelerde, inflamasyon, fibrozis ve vaskülarizasyon sham grubu ile karşılaştırıldığında, PD grubunda daha sık görüldü. Atorvastatin uygulamasıyla, belirtilen parametrelerin görülme sıklığında azalma gözlemlendi. Ayrıca diğer iki grupla karşılaştırıldığında PD grubunda periton anlamlı olarak daha kalındı. Serum örnekleri incelendiğinde tüm parametreler istatistiksel olarak birbirine benzerdi. Diyalizat incelemelerinde ise, GR aktivitesi ve TGF- $\beta$  düzeyi Tx grubunda, PD grubuyla kıyaslandığında daha düşüktü. Diğer yandan diyalizat IL-6 düzeyi Tx grubunda, PD grubunda göre daha yüksekti.

**Sonuç:** Çalışmamız, atorvastatin kullanımının, hipertonic glikoz solusyonuyla oluşan periton yapısı değişikliklerini azalttığını göstermektedir. Azalmış diyaliz TGF- $\beta$  ekspresyonu olası sorumlu mekanizmalardan biri olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Periton diyalizi, atorvastatin, fibrozis

**İletişim Adresi:** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Aydın. Türkiye. ozlempehlivan79@gmail.com

## VIII. İNGİLİZCE ÖZET ( SUMMARY)

### **Effects of Atorvastatin on Development of Peritoneal Sclerosis in Rats on Peritoneal Dialysis**

**Background:** Peritoneal sclerosis is one of the important complications of long term peritoneal dialysis. In this study, we aimed to test the effects of atorvastatin on peritoneal functions and peritoneal histology in non-uremic rats on peritoneal dialysis.

**Methods:** Twenty-two non-uremic Wistar albino rats were allocated into three groups: Sham(10 mL saline intraperitoneally for four weeks), Peritoneal dialysis (PD,10 mL hypertonic dialysis solution intraperitoneally for four weeks) and treatment (Tx, 10 mL hypertonic dialysis solution intraperitoneally + atorvastatin in drinking water for four weeks) groups. At the end of four weeks, one-hour peritoneal equilibration test performed, serum lipids, certain cytokines, mediators antioxidant enzyme activities and markers (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , NO, GSH, GPx, GR, CAT, MDA) in serum and/or dialysate were evaluated. Peritoneal thickness was measured and peritoneal inflammation, fibrosis and vascularisation were evaluated in histological sections.

**Results:** In histological examinations, inflammation, fibrosis and vascularisation were more frequently observed in PD group when compared to that of the sham group and it seemed to decrease when atorvastatin used in conjunction with peritoneal dialysis. Additionally peritoneum was thicker in PD group when compared to that of the sham group and Tx groups. When serum samples were examined, there was no significant difference between the parameters. On the other hand, dialysate GR activity and TGF- $\beta$  were significantly lower in Tx group than that of the PD group whereas dialysate IL-6 level was higher in to group than that of PD group.

**Conclusions:** Our study suggests that atorvastatin use diminish structural changes in peritoneum. Decreased expression of TGF- $\beta$  in dialysate may be one of the possible underlying mechanisms.

**Key Words:** Peritoneal dialysis, atorvastatin, fibrosis

**Address:** Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Adnan Menderes University, Aydin, Turkey. ozlempehlivan79@gmail.com.

## IX. KAYNAKLAR

1. Jimenez-Heffernan JA, Aguilera A, Aroeira LS, Lara-Pezzi E, Bajo MA, del Peso G, Ramirez M, Gamallo C, Sanchez-Tomero JA, Alvarez V, Lopez-Cabrera M, Selgas R. Immunohistochemical characterization of fibroblast subpopulations in normal peritoneal tissue and in peritoneal dialysis-induced fibrosis. *Virchows Arch.* 2004; 444: 247-56.
2. Nishino T, Miyazaki M, Abe K, Furusu A, Mishima Y, Harada T, Ozono Y, Koji T, Kohno S. Antisense oligonucleotides against collagen-binding stress protein HSP47 suppress peritoneal fibrosis in rats. *Kidney Int.* 2003 Sep; 64(3): 887-96.
3. Günal AI, Duman S, Sen S, Unsal A, Terzioğlu E, Akçiçek F, Basci A. By reducing TGF beta 1, octreotide lessens the peritoneal derangements induced by a high glucose solution. *J Nephrol.* 2001 May-Jun; 14(3): 184-9.
4. Selgas R, Fernandez-Reyes MJ, Bosque E, Bajo MA, Borrego F, Jimenez C, Del Peso G, De Alvaro F. Functional longevity of the human peritoneum: how long is continuous peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am J Kidney Dis.* 1994 Jan; 23(1): 64-73.
5. Jimenez-Heffernan JA, Cirugeda A, Bajo MA, Delpeso G, Perez-Lozano ML, Perna C, Selgas R, Lopez-Cabrera M. Tissue models of peritoneal fibrosis. *Int J Artif Organs.* 2005; 28: 105-11.
6. Di Paolo N, Garosi G. Peritoneal sclerosis. *J Nephrol.* 1999 Nov-Dec; 12(6): 347-61.
7. Plum J, Hermann S, Fushöller A, Schoenicke G, Donner A, Röhrborn A, Grabensee B. Peritoneal sclerosis in peritoneal dialysis patients related to dialysis settings and peritoneal transport properties. *Kidney Int Suppl.* 2001 Feb; 78: S42-7.
8. Honda K, Nitta K, Horita S, Yumura W, Nihei H. Morphological changes in the peritoneal vasculature of patients on CAPD with ultrafiltration failure. *Nephron.* 1996; 72(2): 171-6.
9. Rubin J, Herrera GA, Collins D. An autopsy study of the peritoneal cavity from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1991 Jul; 18(1): 97-102.
10. Duman S, Sen S, Duman C, Oreopoulos DG. Effect of valsartan versus lisinopril on peritoneal sclerosis in rats. *Int J Artif Organs.* 2005 Feb; 28(2): 156-63.

11. Duman S, Wieczorowska-Tobis K, Styszynski A, Kwiatkowska B, Breborowicz A, Oreopoulos DG. Intraperitoneal enalapril ameliorates morphologic changes induced by hypertonic peritoneal dialysis solutions in rat peritoneum. *Adv Perit Dial.* 2004; 20: 31-6.
12. Gunal AI, Celiker H, Akpolat N, Ustundag B, Duman S, Akcicek F. By reducing production of vascular endothelial growth factor octreotide improves the peritoneal vascular alterations induced by hypertonic peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int.* 2002 May-Jun; 22(3): 301-6.
13. Oda H, Keane WF. Recent advances in statins and the kidney. *Kidney Int Suppl* 1999; 71: S2-S5,
14. Schonbeck U, Libby P. CD40 signalling and plaque instability. *Circ Res.* 2001 Dec 7; 89(12): 1092-103.
15. Rabbani R, Topol EJ. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiov Research* 1999; 41: 402-17.
16. Koh KK. Effects of statins vascular wall: Vasomotor function, inflammation and plaque stability. *Cardiov Research* 2000; 47: 648-57.
17. Yoshino G, Hirano T, Kazumi T, Takemoto M, Ohashi N. Fluvastatin increases LDL particle size and reduces oxidative stress in patients with hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2003; 10(6): 343-7.
18. Kumar S, Raftery M, Yaqoob M, Fan SL. Anti-inflammatory effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors (statins) in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2007 May-Jun; 27(3): 283-7.
19. Ersoy R, Celik A, Yilmaz O, Sarioglu S, Sis B, Akan P, Yenicierioglu Y, Ormen M, Camsari T. The effects of irbesartan and spironolactone in prevention of peritoneal fibrosis in rats. *Perit Dial Int.* 2007 Jul-Aug; 27(4): 424-31.
20. Gobloib L, Wajsbrot V, Shostak A. A short experimental peritoneal sclerosis from mice to men. *Int J Artif Organs.* 2005 Feb; 28(2): 97-104.
21. Davies S J, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996 Mar; 11(3): 498-506.
22. Kaneko K, Hamada C, Tomino Y. Peritoneal fibrosis intervention. *Perit Dial Int.* 2007 Jun; 27 Suppl 2: S82-6.

23. Goffin E. Peritoneal Membrane Structural and Functional Changes during Peritoneal Dialysis. *Semin Dial.* 2008 May-Jun; 21(3): 258-65. Epub 2008 Mar 18.
24. Devuyst O, Topley N, Williams J. Morphological functional changes in the dialysed peritoneal cavity: impact of more biocompatible solutions. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17 Suppl 3: 12-5.
25. Saxena R. Pathogenesis and treatment of peritoneal membrane failure. *Pediatr Nephrol.* 2008 May; 23(5): 695-703. Epub 2007 Sep 21.
26. Hung KY, Shyu RS, Fang CC, Tsai CC, Lee PH, Tsai TJ, Hsieh BS. Dipyridamole inhibits human peritoneal mesothelial cell proliferation in vitro and attenuates rat peritoneal fibrosis in vivo. *Kidney Int.* 2001 Jun; 59(6): 2316-24.
27. Fang CC, Yen CJ, Chen YM, Shyu RS, Tsai TJ, Lee PH, Hsieh BS. Pentoxifylline inhibits human peritoneal mesothelial cell growth and collagen synthesis: Effects on TGF- $\beta$ . *Kidney Int.* 2000 Jun; 57(6): 2626-33.
28. Coles GA, Williams JD, Topley N. Peritoneal inflammation and long-term changes in peritoneal structure and function. Gokal R, Khanna R, Krediet RT, Nolph KD. *Textbook of Peritoneal Dialysis.* 2<sup>nd</sup>ed. Kluwer Academic Publishers. 2000; 566-83.
29. Topley N, Brown Z, Jörres A, Westwick J, Davies M, Coles GA, Williams JD. Human peritoneal mesothelial cells synthesize interleukin-8. Synergistic induction by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *Am J Pathol.* 1993 Jun; 142(6): 1876-86.
30. Okada H, Inoue T, Kanno Y, Kobayashi T, Watanabe Y, Ban S, Neilson EG, Suzuki H. Selective depletion of fibroblasts preserves morphology and the functional integrity of peritoneum in transgenic mice with peritoneal fibrosing syndrome. *Kidney Int.* 2003 Nov; 64(5): 1722-32.
31. Di Paolo N, Gaggiotti E. Theoretical morphological approach to simple peritoneal sclerosis. *Int J Artif Organs.* 2005 Feb; 28(2): 85-9.
32. Sherif AM, Yoshida H, Maruyama Y, Yamamoto H, Yokoyama K, Hosoya T, Kawakami M, Nakayama M. Comparison between the pathology of encapsulating sclerosis and simple sclerosis of the peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial.* 2008 Feb; 12(1): 33-41.
33. Pollock C. Pathogenesis of peritoneal sclerosis. *Int J Artif Organs.* 2005 Feb; 28(2): 90-6.

34. Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, Mackenzie RK, Williams GT; Peritoneal Biopsy Study Group. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Feb; 13(2): 470-9.
35. Krediet RT, Lindholm B, Rippe B. Pathophysiology of peritoneal membrane failure. *Perit Dial Int* 2000; 20(Suppl 4); 22-42.
36. Gotloib L, Wajsbrot V, Shostak A. A short review of experimental peritoneal sclerosis: from mice to men. *Int J Artif Organs.* 2005 Feb; 28(2): 97-104.
37. Margetts PJ, Kolb M, Yu L, Hoff CM, Gauldie J. A chronic inflammatory infusion model of peritoneal dialysis in rats. *Perit Dial Int.* 2001; 21 Suppl 3: S368-72.
38. Schalkwijk CG, ter Wee PM, Teerlink T. Reduced 1,2-dicarbonyl compounds in bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis (PD) fluids and PD fluids based on glucose polymers or amino acids. *Perit Dial Int.* 2000 Nov-Dec; 20(6): 796-8.
39. Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996 Mar; 11(3): 498-506.
40. Rubin J, Herrera GE, Collins D. An autopsy study of the peritoneal cavity from patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 97-102.
41. Duman S, Ozbek SS, Gunay ES, Bozkurt D, Asci G, Sipahi S, Kirçelli F, Ertilav M, Ozkahya M, Ok E. What does peritoneal thickness in peritoneal dialysis patients tell us? *Adv Perit Dial.* 2007; 23: 28-33.
42. Honda K, Nitta K, Horita S, Yumura W, Nihei H, Nagai R, Ikeda K, Horiuchi S. Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultra-filtration. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Jun; 14(6): 1541-9.
43. Mateijsen MA, Van der Wal AC, Hendriks PM, Zweers MM, Mulder J, Struijk DG, Krediet RT. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int.* 1999 Nov-Dec; 19(6): 517-25.
44. Zweers MM, de Waart DR, Smit W, Struijk DG, Krediet RT. Growth factors VEGF and TGF-beta1 in peritoneal dialysis. *J Lab Clin Med.* 1999 Aug; 134(2): 124-32.
45. Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of Transforming Growth Factor  $\beta$  in Human Disease. *N Engl J Med.* 2000 May; 342: 1350-59.



46. Alscher DM, Braun N, Biegger D, Fritz P. Peritoneal mast cells in peritoneal dialysis patients, particularly in encapsulating peritoneal sclerosis patients. *Am J Kidney Dis.* 2007 Mar; 49(3): 452-61.
47. Del Peso G, Jimenez-Heffernan JA, Bajo MA, Hevia C, Aguilera A, Castro MJ, Sanchez-Tomero JA, Lopez-Cabrera M, Selgas R. Myofibroblastic differentiation in simple peritoneal sclerosis. *Int J Artif Organs.* 2005 Feb; 28(2): 135-40.
48. Zarrinkalam KH, Stanley JM, Gray J, Oliver N, Faull RJ. Connective tissue growth factor and its regulation in the peritoneal cavity of peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2003 Jul; 64(1): 331-8.
49. Oh KH, Margetts PJ. Cytokines and growth factors involved in peritoneal fibrosis of peritoneal dialysis patients. *Int J Artif Organs.* 2005 Feb; 28(2): 129-34.
50. Naiki Y, Matsuo K, Matsuoka T, Maeda Y. Possible role of hepatocyte growth factor in regeneration of human peritoneal mesothelial cells. *Int J Artif Organs.* 2005 Feb; 28(2): 141-9.
51. Matsuoka T, Maeda Y, Matsuo K, Naiki Y, Tamai Y, Sakaguchi M, Hasegawa H, Funouchi M, Kanamaru A. Hepatocyte growth factor prevents peritoneal fibrosis in an animal model of encapsulating peritoneal sclerosis. *J Nephrol.* 2008 Jan-Feb; 21(1): 64-73.
52. März W, Köenig W. HMG-CoA reductase inhibition: anti-inflammatory effects beyond lipid lowering? *J Cardiovasc Risk.* 2003 Jun; 10(3): 169-79.
53. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* 1998 Nov 5; 339(19): 1349-57.
54. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002 Jul 6; 360(9326): 7-22.
55. Nissen SE. Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am J Cardiol.* 2005; 96(5A): 61F-68F.

56. Özkan Y, Koca SS, Gürsu F, Sonkaya E, Poyrazoğlu OK, Emir Dönder E. Hiperlipidemik Hastalarda Atorvastatin Tedavisinin Serum Paraoksonaz 1 Düzeyine Etkisi. *Fırat Tıp Dergisi* 2004; 9(4): 123-6.
57. Davignon J, Leiter LA. Ongoing clinical trials of the pleiotropic effects of statins. *Vasc Health Risk Manag.* 2005; 1(1): 29-40.
58. Cicha I, Schneiderhan-Marra N, Yilmaz A, Garlichs CD, Goppelt-Struebe M. Monitoring the cellular effects of HMG-CoA reductase inhibitors in vitro and ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Nov; 24(11): 2046-50. Epub 2004 Sep 23.
59. Rikitake Y, Liao JK. Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res.* 2005 Dec 9; 97(12): 1232-5.
60. Mason JC. The statins--therapeutic diversity in renal disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005 Jan; 14(1): 17-24.
61. Ii M, Losordo DW. Statins and the endothelium. *Vascul Pharmacol.* 2007 Jan; 46(1): 1-9. Epub 2006 Jun 21.
62. Cattaneo D, Remuzzi G. Lipid oxidative stress and the anti-inflammatory properties of statins and ACE inhibitors. *J Ren Nutr.* 2005 Jan; 15(1): 71-6.
63. Guijarro C, Egido J. Transcription factor-kappa B (NF-kappa B) and renal disease. *Kidney Int.* 2001 Feb; 59(2): 415-24.
64. Massy ZA, Guijarro C. Statins: effects beyond cholesterol lowering. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Sep; 16(9): 1738-41.
65. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, Craig JC. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008 Mar 22; 336(7645): 645-51. Epub 2008 Feb 25.
66. Agarwal R, Curley TM. The role of statins in chronic kidney disease. *Am J Med Sci.* 2005 Aug; 330(2): 69-81.
67. Liu J, Kalantarina K, Rosner MH. Management of lipid abnormalities associated with end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2006 Sep-Oct; 19(5): 391-401.
68. Fassett RG, Ball MJ, Robertson IK, Geraghty DP, Coombes JS. The Lipid lowering and Onset of Renal Disease (LORD) Trial: a randomized double blind placebo controlled trial assessing the effect of atorvastatin on the progression of kidney disease. *BMC Nephrol.* 2008 Mar 18; 9: 4.

69. Goldfarb-Rumyantzev AS, Habib AN, Baird BC, Barenbaum LL, Cheung AK. The association of lipid-modifying medications with mortality in patients on long-term peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2007 Nov; 50(5): 791-802.
70. Çavdar C, Güngör Ö, Çamsarı T. Statinlerin Böbrek İşlevleri Üzerine Etkisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2005; 3: 104-7.
71. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol.* 2006 Mar 1; 97(5): 748-55. Epub 2006 Jan 11.
72. Nurhan Ozdemir F, Akcay A, Sezer S, Arat Z, Colak T, Turan M, Gulmus S, Haberal M. Effect of simvastatin in the treatment of highly sensitized dialysis patients: the pre and post-renal transplantation follow-up outcomes. *Transpl Immunol.* 2004 Jun-Jul; 13(1): 39-42.
73. Baykan M. Statins in hyperlipidemia. *J Int Med Sci.* 2006; 2(7): 57-65.
74. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002 Apr 18; 346(16): 1221-31.
75. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med.* 2002 Feb 14; 346(7): 539-40.
76. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol.* 1998 Mar 1; 81(5): 582-7.
77. Paraskevas KI. Statin therapy in peritoneal dialysis patients: effects beyond lipid lowering. *Int Urol Nephrol.* 2008; 40(1): 165-70. Epub 2007 Dec 8.
78. Chatziantoniou C, Dussaule JC. Is kidney injury a reversible process? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008 Jan; 17(1): 76-81.
79. Goppelt-Struebe M, Hahn A, Iwanciw D, Rehm M, Banas B. Regulation of connective tissue growth factor (ccn2; ctgf) gene expression in human mesangial cells: modulation by HMG CoA reductase inhibitors (statins). *Mol Pathol.* 2001 Jun; 54(3): 176-9.
80. Li C, Yang CW, Park JH, Lim SW, Sun BK, Jung JY, Kim SB, Kim YS, Kim J, Bang BK. Pravastatin treatment attenuates interstitial inflammation and fibrosis in a rat model of chronic cyclosporine-induced nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004 Jan; 286(1): F46-57. Epub 2003 Sep 30.

81. Zhang W, Liu M, Wu Y, Zhu P, Yin C, Zhang W, Gu M. Protective effects of atorvastatin on chronic allograft nephropathy in rats. *J Surg Res.* 2007 Dec; 143(2): 428-36. Epub 2007 Jul 12.
82. Marumo H, Satoh K, Yamamoto A, Kaneta S, Ichihara K. Simvastatin and atorvastatin enhance hypotensive effect of diltiazem in rats. *Yakugaku Zasshi.* 2001 Oct; 121(10): 761-4.
83. Lowry O, Rosenbraugh N, Farr A, Randall R (1951) Protein measurement with the folin-phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951 Nov; 193(1): 265-75.
84. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues. *Anal Biochem.* 1969 Mar; 27(3): 502-22.
85. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979 Jun; 95(2): 351-8.
86. Navarro-González JA, García-Benayas C, Arenas J. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. *Clin Chem.* 1998 Mar; 44(3): 679-81.
87. Aebi H. Catalase. *Methods of enzymatic analysis.* 1974 Academic, New York, pp 673–77.
88. Racker E. Glutathione reductase (liver and yeast). In: *Methods in Enzymology*, Vol 2, Colowick S.P. and Kaplan N.O. (Editors) pp. 722-729, Academic Press, New York, 1955.
89. Margetts PJ, Kolb M, Yu L, Hoff CM, Holmes CJ, Anthony DC, Gauldie J. Inflammatory cytokines, angiogenesis, and fibrosis in the rat peritoneum. *Am J Pathol.* 2002 Jun; 160(6): 2285-94.
90. Margetts PJ, Bonniaud P. Basic mechanisms and clinical implications of peritoneal fibrosis. *Perit Dial Int.* 2003 Nov-Dec; 23(6): 530-41.
91. Garosi G, Di Paolo N. Morphological aspects of peritoneal sclerosis. *J Nephrol.* 2001 Nov-Dec; 14 Suppl 4: S30-8.
92. Imai H, Nakamoto H, Fukushima R, Ishida Y, Yamanouchi Y, Suzuki H. Role of adhesion molecules in the progression of peritoneal sclerosis. *Adv Perit Dial.* 2003; 19: 180-5.
93. Li C, Sun BK, Lim SW, Song JC, Kang SW, Kim YS, Kang DH, Cha JH, Kim J, Yang CW. Combined effects of losartan and pravastatin on interstitial inflammation

and fibrosis in chronic cyclosporine-induced nephropathy. *Transplantation*. 2005 Jun 15; 79(11): 1522-9.

94. Sabbatini M, Pisani A, Uccello F, Serio V, Serù R, Paternò R, Cianciaruso B, Fuiano G, Andreucci M. Atorvastatin improves the course of ischemic acute renal failure in aging rats. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Apr; 15(4): 901-9.

95. Asberg A, Hartmann A, Fjeldså E, Holdaas H. Atorvastatin improves endothelial function in renal-transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Sep; 16(9): 1920-4.

96. Kumar S, Thuraisingham RC, Raftery MJ, Fan SL, Yaqoob MM. Statins have anti-inflammatory effects in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 737.

97. Duman S, Sen S, Sozmen EY, Oreopoulos DG. Atorvastatin improves peritoneal sclerosis induced by hypertonic PD solution in rats. *Int J Artif Organs*. 2005 Feb; 28(2): 170-6.

98. Musi B, Braide M, Carlsson O, Wieslander A, Albrektsson A, Ketteler M, Westenfeld R, Floege J, Rippe B. Biocompatibility of peritoneal dialysis fluids: long-term exposure of nonuremic rats. *Perit Dial Int*. 2004 Jan-Feb; 24(1): 37-47.

99. Navarro-Muñoz M, Bonet J, Bayés B, Lauzurica R, Blanco S, Romero R. Atorvastatin treatment in the short term: does it induce renoprotection or vasculoprotection in renal transplantation? *Transplant Proc*. 2007 Sep; 39(7): 2259-63.

100. Gotloib L, Wajsbrot V, Cuperman Y, Shostak A. Acute oxidative stress induces peritoneal hyperpermeability, mesothelial loss, and fibrosis. *J Lab Clin Med*. 2004 Jan; 143(1): 31-40.

101. Stenvinkel P, Rodríguez-Ayala E, Massy ZA, Qureshi AR, Barany P, Fellström B, Heimbürger O, Lindholm B, Alvestrand A. Statin treatment and diabetes affect myeloperoxidase activity in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Mar; 1(2): 281-7. Epub 2006 Feb 1.

102. Massy ZA, Kim Y, Guijarro C, Kasiske BL, Keane WF, O'Donnell MP. Low-density lipoprotein-induced expression of interleukin-6, a marker of human mesangial cell inflammation: effects of oxidation and modulation by lovastatin. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 267: 536-40

103. Fang CC, Yen CJ, Chen YM, Chu TS, Lin MT, Yang JY, Tsai TJ. Diltiazem suppresses collagen synthesis and IL-1beta-induced TGF-beta1 production on human peritoneal mesothelial cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 May; 21(5): 1340-7. Epub 2006 Jan 18.

104. Tang SC, Leung JC, Chan LY, Eddy AA, Lai KN. Angiotensin converting enzyme inhibitor but not angiotensin receptor blockade or statin ameliorates murine adriamycin nephropathy. *Kidney Int*. 2008 Feb; 73(3): 288-99. Epub 2007 Nov 21.

105. Corsini A, Ferri N, Cortellaro M. Are pleiotropic effects of statins real? *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3(5): 611-3.