

# KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VAKALARINDA ANJİYOTENSİN CONVERTİNG ENZİM İNHİBİTÖRLERİNİN KULLANIMI İLE TNF- $\mu$ DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Banu PALAK<sup>1</sup>, Demet TAŞAN<sup>1</sup>, Mehmet ÇOBANOĞLU<sup>1</sup>, Mustafa TEKÇE<sup>1</sup>, Haluk SARGIN<sup>1</sup>, Ali YAYLA<sup>1</sup>

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) tüm dünyada önde gelen morbidite ve mortalite sebeplerinden biridir. Çalışmamızda, anjiyotensin konverteng enzim inhibitörü (ACEI) tedavisi altında olan prediyaliz dönemdeki KBY'li olan hastalarda serum TNF- $\mu$  seviyelerinin araştırılması amaçlanmıştır. Araştırmaya prediyaliz dönem KBY'li olan 48 hasta (kreatinin klirensi: 21,75 $\pm$ 8 ml/dk ) alındı. Tüm hastalarda üre, kreatinin, albumin, serum TNF- $\mu$  düzeyleri ölçüldü ve kreatinin klirensi hesaplandı. Çalışma sonucunda hastalar TNF- $\mu$  sonuçlarına göre değerlendirildiğinde; ACEI kullanan KBY olan grupta (n:24), ACEI dışında antihipertansif kullanan (n:15) gruba göre TNF- $\mu$  seviyeleri (29 $\pm$ 14 vs 114 $\pm$ 157, p<0.05) anlamlı olarak düşük saptandı. Yine ACEI kullanan grupla antihipertansif kullanmayan grup arasında (29 $\pm$ 14 vs 114.4 $\pm$ 65 p<0,005) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ACEI dışında antihipertansif kullanan ve antihipertansif kullanmayan grup arasında serum TNF- $\mu$  açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu karşılaştırmalı çalışmanın verileri ACEI kullanan prediyaliz dönem KBY'li hastaların TNF- $\mu$  düzeylerinin ACEI dışında antihipertansif tedavi alan ve antihipertansif tedavi almayan prediyaliz dönem KBY'li hastalara göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Ancak, KBY'li hastalarda ACEI tedavisinin TNF- $\mu$  inhibisyonuna etkisinin gösterilebilmesi için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

*Anahtar kelimeler: Kronik böbrek yetersizliği, TNF- $\mu$ , anjiyotensin konverteng enzim inhibitörü*

## THE STUDY OF CORRELATION BETWEEN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR TREATMENT AND TNF- $\mu$ IN CHRONIC RENAL FAILURE

Chronic renal failure (CRF) is one of the leading causes of morbidity and mortality all around the world. In this study, our aim was to determine serum TNF- $\mu$  levels of pre-dialysis CRF patients who are on angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) treatment. 48 pre-dialysis CRF patients were included in the study (creatinin clearance: 21,75 $\pm$ 8 ml/min). Serum urea, creatinin, albumin, TNF- $\mu$  levels of the patients were measured and their creatinin clearances were calculated. The patients were evaluated according to their serum TNF- $\mu$  levels. The levels were significantly lower in the group that was on ACEI's (n=24) than the group that was on other anti-hypertensive drugs (n=15) (29 $\pm$ 14; 114 $\pm$ 157; p=0,05). There was also a statistically significant difference between the group that was on ACEI's and the group that was not on any anti-hypertensive medication (29 $\pm$ 14, 114.4 $\pm$ 65; p<0,005). There was no significant difference between the group that was on other anti-hypertensive drugs and the group that was not on any anti-hypertensive medications. The results of this study showed that, serum TNF- $\mu$  levels of the pre-dialysis patients that were on ACEI's are lower than the patients that were not on any medication or on the other anti-hypertensive drugs. More prospective randomised studies are needed to show the effect of ACEI treatment on the TNF- $\mu$  levels of CRF patient.

*Keywords: Chronic renal failure, TNF- $\mu$ , angiotensin converting enzyme inhibitor*

Tüm dünyada yaygın bir sağlık problemi olan kronik böbrek yetmezliği (KBY); glomerüler filtrasyonda azalma sonucunda böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonlarında, sıvı-solüt dengesinin düzenlenmesinde ilerleyici ve irreversibl fonksiyon kaybıyla giden bir hastalıktır. Tıptaki büyük gelişmelere rağmen bu hastalık en sonunda birçok hastayı hemodiyaliz makinalarına bağlı yaşama sürüklemektedir. Transplantasyon kesin çözüm olmasına rağmen donör bulma zorluğu nedeniyle hastaların büyük çoğunluğu bu tedaviden faydalanamamaktadır.

KBY'nde hastalar çok yakın ve iyi bir takipte olduklarında uzun bir yaşam süresi söz konusudur. Başlangıçta renal fonksiyonlar nefronlardaki adaptif değişikliklerle iyi düzeyde sürdürülebilir, ilerleyen dönemde hastalar böbrek yetmezliğine giderler (GFR<10 ml/dk). Bu uzun süreç içinde hastaların ateroskleroz, malnutrisyon ve infeksiyonlar gibi mortalite ve morbiditeyi etkileyen birçok faktörden korunmaları gerekmektedir<sup>1</sup>.

1Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği

Malnutrisyon üremik hastalarda mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelir<sup>1-3</sup>. Diyaliz tedavisi alsın ya da almasın zaman içinde tüm kronik böbrek yetmezlikli hastalarda malnutrisyon oluşur.

Medyatörlerin tam olarak mekanizması açık olmasa da üremik hastalarda anabolik "growth" faktörlerde (insülin like growth faktör-IGF-1) azalma ve katabolik sitokinlerin seviyelerinde artma olduğunu gösteren çalışmalar vardır<sup>3,4</sup>. Yine bazı sitokinler ve polipeptit büyüme faktörleri immun mekanizmalarla KBY patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Artmış proinflamatuvar sitokinler, özellikle katabolik sitokinler (IL-1, IL-6, TNF- $\mu$ ) katabolizmayı artırır. Bu sitokinler hem iskelet kasındaki hem de besinlerle alınan proteinlerin kaybına neden olmaktadır<sup>5</sup>. Pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı açık şekilde metabolik değişikliklerle ilişkilidir ve hastaların nutrisyonel durumunun göstergesidir<sup>6</sup>. Hem TNF- $\mu$  hem de IL-1 $\mu$  muhtemelen PGE2 aracılığı ile kas dokusunda protein katabolizmasını artırıcı etki yaparlar<sup>7</sup>.



Bu sitokinlerden TNF- $\mu$  ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. TNF- $\mu$  aktive makrofajlardan salınan bir sitokindir. IL-1 ile etkileri birbirine çok benzer. Bir çok inflamatuvar hastalıkta plazma seviyesi artar ve kronik inflamasyonun dokularda oluşturduğu hasarda başrolü oynar. Bir çok çalışmada hemodiyaliz veya periton diyalizi olan ya da henüz diyaliz gereksinimi olmayan KBY'li hastalarda TNF- $\mu$ 'nin arttığı ve bunun malnutrisyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>3,4,8-10</sup>.

Gelişen moleküler çalışmalar patogeneizde rol oynayan bu sitokinlerin inhibe edilmesi ile hastalığın gelişmesinde gerileme sağlanması üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar içinde anjiyotensin converting enzim inhibitörlerinin (ACEİ) kullanılmasıyla TNF- $\mu$  seviyelerinin baskılandığı gösterilmiştir<sup>11-13</sup>.

Biz de çalışmamızda henüz diyaliz tedavisi almayan orta ve ileri dönem KBY'li hastalarda ACEİ'ü kullanımının TNF- $\mu$  düzeyi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğinde takip ve tedavi edilen, çalışmaya alınma kriterlerine uyan ardışık 48 hasta (Erkek/Kadın: 31/17) alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Bilateral böbrek boyutlarında küçülme olması,
2. Kreatinin klirensi 30 ml/dk ve altında olması,
3. Hastaların henüz diyaliz tedavisi almıyor olması,
4. Antihipertansif tedavi alanlarda tedavinin altı aydan uzun süreli olması,
5. Hastalarda TNF- $\mu$  düzeyini etkileyebilecek ek hastalıkların (inflamatuvar, otoimmün ve infeksiyon hastalıkları, maligniteler gibi) olmaması,
6. Hastaların bilgilendirilmiş ve izinlerinin alınmış olması.

Hastalar antihipertansif ilaç kullanıp kullanmadıklarına ve kullanıyor ise anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACEİ) kullanıp kullanmadıklarına göre 3 gruba ayrılarak değerlendirildi:

Birinci grup; ACEİ kullanan 24 KBY'li (13 kadın ve 11 erkek, ortalama yaşları 62,10 $\pm$ 14,28, ortalama kreatinin klirensi 26,72 $\pm$ 8,5 ml/dk olan) hastadan oluştu.

İkinci grup; ACEİ dışında anti hipertansif ilaç tedavisi alan 15 KBY'li (Kadın/erkek: 5/10, ortalama yaşları 60,13 $\pm$ 10,6 yıl, ortalama kreatinin klirensi 21,85 $\pm$ 8,3 ml/dk olan) hastadan oluştu.

Üçüncü grup; anti hipertansif ilaç kullanmayan 9 KBY'li (Kadın/erkek: 1/8, ortalama yaşları 50,44 $\pm$ 19,7 yıl, ortalama kreatinin klirensi 24,33 $\pm$ 7,1 ml/dk olan) hastadan oluştu.

Vakalar antropometrik ölçümler (ağırlık, boy, vücut kitle indeksi, triseps deri kıvrımı ve üst kol orta bölüm çevresi) ile değerlendirildi. Hastaların günlük kıyafetleriyle birlikte ağırlık (kg) ve boyları (cm) ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ); Quetelet indeksi (ağırlık/boy<sup>2</sup>) ile hesaplandı.

Hastaların bir gecelik açlık sonrası sabah serum albumin, serum kreatinin, üre ve TNF- $\mu$  için kan örnekleri alındı. Kreatinin klirensi için 24 saatlik idrar toplandı. Tetkikler hastanemiz biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapıldı. TNF- $\mu$  düzeyleri 021501 numaralı Biosource International, İNC (USA) firması tarafından 2001 yılında üretilen kit ile Enzyme Linked Immunoabsorbent (ELISA) yöntemiyle ölçüldü.

Verilerin istatistiksel analizi "SPSS (statistical package for social sciences) for windows" programı kullanılarak PC bilgisayarda yapıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ SD (standart sapma) olarak, istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 alınarak ki-kare ve student-t testi ile yapılmıştır.

## BULGULAR

Hastalar antropometrik ölçümler açısından karşılaştırıldığında:

1. Grup: Ağırlık (70,8 $\pm$ 13,1 kg), boy (165,5 $\pm$ 10,6 cm), VKİ (26,1 $\pm$ 5,5 kg/m<sup>2</sup>), 2. Grup: Ağırlık (70,8 $\pm$ 10,4 kg), boy (165,1 $\pm$ 8,1 cm), VKİ (26,5  $\pm$  4,7 kg/m<sup>2</sup>), 3. Grup: Ağırlık (67,9 $\pm$ 8,6 kg), boy (171,0 $\pm$ 5,7 cm), VKİ (23,6 $\pm$ 1,9 kg/m<sup>2</sup>) sonuçları elde edildi. Her 3 grupta ağırlık, boy ve VKİ yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo I).

**Tablo I.** Çalışma gruplarının antropometrik verilerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
<b>Ağırlık (kg)</b>	70,8 $\pm$ 13,1	70,8 $\pm$ 10,4	67,9 $\pm$ 8,6	NS	NS	NS
<b>Boy (cm)</b>	165,5 $\pm$ 10,6	165,1 $\pm$ 8,1	171,0 $\pm$ 5,7	NS	NS	NS
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,1 $\pm$ 5,5	26,5 $\pm$ 4,7	23,6 $\pm$ 1,9	NS	NS	NS

(\*NS=p>0,05)

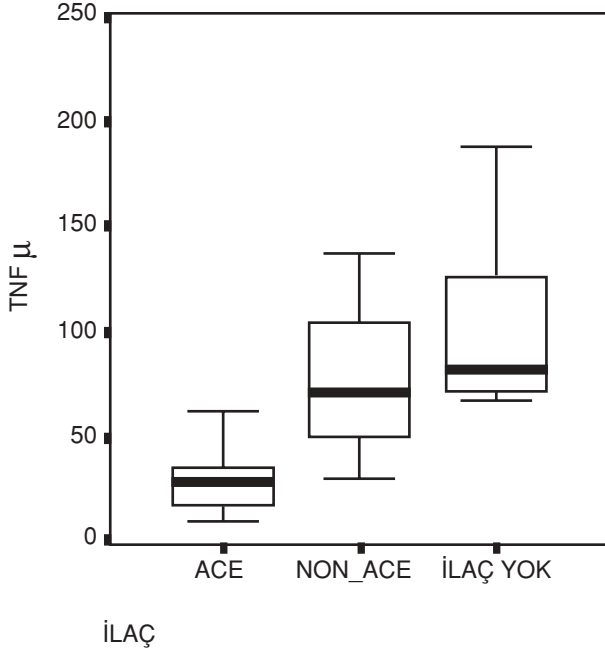
Çalışmaya alınan hasta gruplarımız arasında üre, kreatinin, kreatinin klirensi ve albumin açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo II).

**Tablo II.** Çalışma gruplarının yaş ve biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
<b>Yaş (yıl)</b>	62,1 $\pm$ 14,3	60,1 $\pm$ 10,6	50,4 $\pm$ 19,8	NS	NS	NS
<b>Üre (mg/dl)</b>	130,5 $\pm$ 6,7	112,3 $\pm$ 56	118,2 $\pm$ 60,5	NS	NS	NS
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	3,4 $\pm$ 2,1	3,1 $\pm$ 2	3,9 $\pm$ 2,8	NS	NS	NS
<b>Kreat.klir. (ml/dk)</b>	26,7 $\pm$ 8,5	21,8 $\pm$ 8,3	24,3 $\pm$ 7,2	NS	NS	NS
<b>Albumin (g/dl)</b>	3,5 $\pm$ 0,7	3,5 $\pm$ 0,6	3,4 $\pm$ 0,5	NS	NS	NS

(\*NS=p>0,05)

Hastaların TNF- $\mu$  değerleri karşılaştırıldığında antihipertansif olarak ACEİ'ü kullanan 1. grupta TNF- $\mu$  değeri  $24.5 \pm 13.9$  ile antihipertansif ilaç kullanmayan 3. grupta TNF- $\mu$  değeri  $114.4 \pm 65.2$  bulundu. 1. grupta TNF- $\mu$  değerleri 3. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ( $p < 0,005$ ). ACEİ dışında antihipertansif ilaç kullanan 2. grupta TNF- $\mu$  değeri  $114.72 \pm 157.6$  bulundu. 1. ve 2. grup arasında TNF- $\mu$  değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ( $p < 0,05$ ); 2. ve 3. grup arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ) (Grafik 1).



Grafik 1. Hasta gruplarına göre TNF- $\mu$  'nın dağılımı

## TARTIŞMA

Son yıllarda KBY'nde patogeneze rol oynayan sitokinlerle ilgili çalışmalar artmıştır. Bu çalışmalarda sitokinlerin katabolizmayı artırarak malnutrisyona neden olduğu ayrıca kardiyak, hematolojik ve nörolojik komplikasyonların gelişmesinde rolleri olduğu anlaşılmıştır<sup>14</sup>. Bütün bu etkilerin KBY'nde mortalite ve morbiditeyi arttırdığı kabul edilir.

TNF- $\mu$  ile ilgili çalışmalardan ilki 1988 yılında Plata-Salaman ve arkadaşları tarafından yapıldı. Çalışmada TNF- $\mu$  seviyeleri ile protein alımı arasında negatif korelasyon bulunduğunu, en azından bir kısım hastada anoreksi sebebi olarak pro-inflamatuar sitokinlerin rol aldığını göstermişlerdir. IL-1 $\mu$  ve TNF- $\mu$  'daki değişikliklerin lateral hipotalamustaki yeme merkezinde glikoz sensitif nöronların oranlarını arttırdığını göstermişlerdir<sup>15</sup>.

Flores ve arkadaşları tarafından 1989'da yapılan çalışmada, insanlarda ve hayvanlarda TNF- $\mu$  'nın periferik dokulardan myofibriller proteinin yıkımını takiben net aminoasit salınımını indüklediğini göstermişlerdir<sup>16</sup>.

İkizler ve arkadaşları 1995 yılında yaptıkları çalışmada, özellikle TNF- $\mu$  ve IL-1 $\mu$  gibi pro-inflamatuar sitokinlerin progresif artışının kas zayıflaması ve kötü nutrisyonel alım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu durum IGF-1 gibi anabolik sitokinlerin seviyelerinin düşüşü ve bunların periferik etkilerine direnç gelişmesi ile daha da güçlenmektedir<sup>17</sup>.

KBY'li hastalarda TNF- $\mu$  konusunda 1990 yılında Herbelin ve arkadaşları, ardından 1994 yılında Pereria ve arkadaşları KBY olan hem diyalize giren hem de prediyaliz hastalarda artmış TNF- $\mu$ , IL-1 $\mu$  ve IL-6 düzeylerini saptadılar. Bu yüksekliğin üremi ile ilişkili olup mononükleer hücreleri aktive ederek sitokin üretiminde tetiği çekebileceği veya azalmış renal klirense bağlı olabileceği sonucuna vardılar<sup>18,19</sup>.

1994 yılında Nakanishi ve arkadaşları kronik glomerülo nefrit bulunan hemodiyaliz (HD) tedavisi gören, sürekli ambulator periton diyalizi (CAPD) tedavisi gören ve diyaliz tedavisi almayan KBY'li toplam 105 hastada plazma TNF- $\mu$  düzeylerini araştırdılar. Özellikle prediyaliz üremik hastalarda plazma TNF- $\mu$  düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı arttığını saptadılar ( $p < 0,0001$ ). HD tedavisi gören hastalar sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yine anlamlı artış saptadılar ( $p < 0,01$ )<sup>20</sup>.

1995 yılında Schindler ve arkadaşları insan monositlerinin %74'ünde kaptoprilin doza bağımlı olarak IL-1 $\mu$  'a bağlı TNF- $\mu$  sentezini suprese ettiğini göstermişlerdir<sup>10</sup>. Ayrıca 1997 yılında Fukuzowa ve arkadaşları değişik ACEİ'nin örneğin kaptopril, delapril ve silazaprilin sadece in vitro değil in vivo koşullarda farelerde TNF- $\mu$  üretimini inhibe ettiğini göstermişlerdir<sup>11</sup>. Diğer taraftan Peeters ve arkadaşları 1998'de, in vitro olarak lipopolisakkarit aracılı TNF- $\mu$  ve IL-1 üretiminde kaptoprilin güçlü inhibitör etkisinin olduğunu ancak tek doz uygulanan kaptoprilin esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda lipopolisakkarit aracılı sitokin üretimini etkilemediğini göstermişlerdir<sup>21</sup>.

Stenvinkel ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada, 96 diyalize girmeyen son dönem böbrek yetmezliği olan (GFR < 10 ml/dk) ACEİ kullanan 44 hasta ile ACEİ almayan 52 hastayı (13 hasta antihipertansif tedavi almıyor, 39 hasta ACEİ dışında antihipertansif tedavi alıyor) TNF- $\mu$  düzeyleri açısından karşılaştırmışlar; ACEİ alan grupta TNF- $\mu$  düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır ( $p < 0,01$ ). Bu hastalarda ACEİ grupları arasında (enalapril, kaptopril, silazapril-ramipril) anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sonuçta ACEİ'lerinin TNF- $\mu$  düzeylerini baskılamalarının genel etkileri olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada anjiyotensin 2 reseptör blokleri kullanan hastalarda kullanmayanlara göre TNF- $\mu$  seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sonuçta ACEİ'in



anjyotensin 2 reseptör blokajından bağımsız bir mekanizmayla TNF- $\mu$  'ı baskıladığını göstermişlerdir. Yine bu çalışmada ACEI alan grupta malnutrisyon prevalansının subjektif global ölçümlerle daha düşük olduğu saptanmış ve bunun ACEI' ile sağlandığını göstermişlerdir<sup>9</sup>.

Çalışmamızda henüz diyaliz tedavisi almayan orta ve ileri evre KBY olan hastalar arasında ACEI kullanan grup ile ACEI dışında anti hipertansif ilaç alan ve antihipertansif ilaç almayan diğer grupları serum TNF- $\mu$  açısından karşılaştırdık. Sonuçta ACEI alan grup ile antihipertansif ilaç almayan grup karşılaştırıldığında TNF- $\mu$  seviyeleri ACEI alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ( $p<0,004$ ). Yine ACEI alan grupla ACEI dışında anti hipertansif alan grup TNF- $\mu$  açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Bunun aksine ACEI dışında anti hipertansif ilaç kullanan hasta grubuyla anti hipertansif ilaç almayan grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ( $p>0,05$ ). Bu bize katabolik bir sitokin olan TNF- $\mu$  'nın ACEI ile baskılabileceğini düşündürdü.

1997 yılında Abdullah ve arkadaşları, KBY'li hastalarda malnutrisyonu global subjektif ölçümler, antropometrik ölçümler ve biyokimyasal olarak sitokinler ölçülerek değerlendirildiler. Bu çalışma sonucunda KBY'li hastalarda malnutrisyon olduğu ve bunun katabolik sitokinlerde (TNF- $\mu$ , IL-1) yükselme, anabolik "growth" faktörlerde (IGF-1) azalma ile korelasyonunu gösterdiler. Ayrıca TNF- $\mu$  seviyelerinin protein alımı ve protein depoları (MAMC) ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur<sup>4</sup>. Yine 2001 yılında Selgas, üremik anorekside TNF- $\mu$  seviyelerinin yüksek olduğunu ve bunun seviyelerinin farmakolojik tedaviyle azaltılarak malnutrisyonun azaltılabileceğini saptamıştır<sup>3</sup>.

Çalışmamızda ACEI kullanan KBY olan 1. grupta, ACEI dışında anti hipertansif ilaç kullanan 2. grup ve antihipertansif almayan 3. grup malnutrisyon açısından antropometrik ölçümlerle (ağırlık, boy, BMI) karşılaştırıldığında; ACEI kullanan 1. grup ile ACEI dışında antihipertansif alan 2. grup ve antihipertansif ilaç kullanmayan 3. grup arasında ağırlık ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık. Aynı şekilde tüm hasta grupları arasında BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı.

Özet olarak, bu karşılaştırmalı çalışmanın verileri ACEI kullanan prediyaliz dönem KBY'li hastaların TNF- $\mu$  düzeylerinin ACEI dışında antihipertansif tedavi alan ve antihipertansif tedavi almayan prediyaliz dönem KBY'li hastalara göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu ACEI ile TNF- $\mu$  arasında saptanan ilişki üç nedenden kaynaklanabilir: Ya sellüler TNF- $\mu$  üretimi üzerinde daha önce gösterilmiş olan inhibisyona bağlı veya sistemik

düzelmiş hemodinamiye bağlı veya her ikisinin ortak etkisidir. İlerlemiş KBY'li hastalarda kardiyovasküler hastalık, inflamasyon ve malnutrisyonla ilişkili yüksek mortalite prevalansı düşürülebilir. Bu nedenle KBY'li hastalarda ACEI tedavisinin TNF- $\mu$  inhibisyonuna etkisinin gösterilebilmesi için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Stenvinkel P, Heimburger O, Paultr F, Diczfalusy U. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in cronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-911.
2. Bergstram J. Effect of in vivo contact between blood and dialysis membranes on protein catabolism in humans. *Kidney Int* 1990; 38: 962-8.
3. Selgas R. Anorexia in end-stage renal disease: Pathophysiology and treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1825-38.
4. Abdullah MS, Wild G, Jacob V, Milford-Word A, Ryad R, Zonaty M. Cytokines and the malnutrition of chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23(3-6): 237-42.
5. Mitch WE, Du J, Bailey JL, Price SR. Mechanism causing muscle proteolysis in uremia: The influence of insulin and cytokines. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25: 216-9.
6. McNamara MJ, Alexander HR, Norton JA. Cytokines and their role in the pathophysiology of cancer cachexia. *J Parent Enter Nutr* 1990; 16 (supl): 50-5.
7. Flores EA, Bistran BR, Pomposelli JJ, Dinarello CA, Blackburn GL, Istfan NW. Infusion of tumour necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in the rat: A synergistic effect with interleukin-1. *J Clin Invest* 1989; 83: 1614-22.
8. Brockhaus M, Bar-Khayim Y, Gurwicz S, Frensdorff A. Plasma tumor necrosis factor soluble receptors in cronic renal failure. *Kidney Int* 1992; 3: 663-7.
9. Duan S, Luo J, Liu F. The peripheral blood levels of TNF-alpha and PLA 2 activities in dialysis and non-dialysis patients with uremia. *Huran I Ko Ta Hsueh Hsueh Pao* 1997; 22: 78-80.
10. Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT. Balance between IL-1beta, TNF-alpha and their spesific inhibitors in cronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells and monocytes. *J Immunol* 1995; 154(2): 882-92.
11. Stenvinkel P, Anderson P, Wang T, Lindholm B. Do ACE-inhibitors suppress tumour necrosis factor- $\mu$  production in advanced cronic renal failure? *J Intern Med* 1999; 246: 503-7.
12. Schindler R, Dinarello CA, Koch KM. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors suppress synthesis of tumour necrosis factor and interleukin 1 by human peripheral blood mononuclear cells. *Cytokine* 1995; 7: 526-33.
13. Fukuzawa M, Satoh J, Sagera M, Muto G. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors suppress production tumour necrosis factor-alpha in vitro and in vivo. *Immunopharmacology* 1997; 36: 49-55.



14. Espinoza M, Aquilera A, Auxiliadora BM. TNF- $\mu$  as a uremic toxin: Correlation with neuropathy, left ventricular hypertrophy, anemia and hypertriglyceridemia in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 1999; 15: 82-6.
15. Plata-Salaman CR, O'mura Y, Kai Y. Tumour necrosis factor- $\mu$  and interleukine-I suppression of food intake by direct action in the central nervous system. *Brain Res* 1988; 448: 106-14.
16. Flores EA, Bistran BR, Pomposelli JJ, Dinarello CA, Blackburn GL, Istfan NW. Infusion of tumour necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in the rat: A synergistic effect with interleukine-1. *J Clin Invest* 1989; 83: 1614-22.
17. Ikizler TA, Wingard RL, Hakim RM. Interventions to treat malnutrition in dialysis patients: The role of the dose of dialysis, intradialytic parenteral nutrition and growth hormone. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 256-65.
18. Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Urena P, Descamps-Latscha B. Influence of uraemia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumour necrosis factor- $\mu$ . *Kidney Int* 1990; 37: 116-25.
19. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarello CA. Plasma levels of IL-1 $\mu$ , TNF- $\mu$  and their specific inhibitors in undialysis chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 45: 890-6.
20. Nakanshi I, Moutabarrak A, Okada N, et al. Interleukin-8 in chronic renal failure and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(10): 1435-42.
21. Peeters AC, Netea MG, Kullberg BJ, Thien T, van der Meer JW. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on pro- and anti-inflammatory cytokine production. *Immunology* 1998; 94(3): 376-9.