

## تعیین اثرات انالاپریل و لوزارتان بر روی پروتئین فاز حاد و آنتی اکسیدان توتال در بیماران پیوند کلیه مطابق با پلی مورفیسم های سیستم رنین - آنژیوتانسین

دکتر محمد آقائی شهسواری<sup>۱</sup>، دکتر مسعود نوروزیان اول<sup>۲</sup>، دکتر پگاه ویسی<sup>۳</sup>، دکتر حسن ارگانی<sup>۳</sup>، دکتر نادره رشتچی زاده<sup>۴</sup>، دکتر امیر قربانی حق جو<sup>۵</sup>، دکتر سیما عابدی آذر<sup>۶</sup>، امیر منصور وطنخواه<sup>۷</sup>

<sup>۱</sup> نویسنده مسئول: پزشک عمومی، مرکز تحقیقات کاربردی - داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، Email: dr\_mash1951@yahoo.com

<sup>۲</sup> پزشک عمومی، مرکز تحقیقات کاربردی - داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز <sup>۳</sup> دانشیار نفرولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران،

مرکز تحقیقات کاربردی - داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز <sup>۴</sup> دانشیار بیوشیمی بالینی <sup>۵</sup> استادیار بیوشیمی بالینی <sup>۶</sup> استادیار نفرولوژی

<sup>۷</sup> کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات کاربردی - داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

### چکیده

**زمینه و هدف:** فعالیت سیستم رنین - آنژیوتانسین بر میزان استرس اکسیداتیو و مارکرهای التهابی موثر است. این مطالعه اثرات انالاپریل و لوزارتان را بر روی مارکرهای مذکور مطابق پلی مورفیسم یاد شده در بیماران پیوند کلیه مورد ارزیابی قرار می دهد.

**روش کار:** در این مطالعه بعد از تعیین ژنوتیپ های سیستم رنین - آنژیوتانسین شامل ژنوتیپ آنزیم مبدل آنژیوتانسین (I/D)، آنژیوتانسینوزن (M235T) و رسپتور نوع ۱ آنژیوتانسین II (A1166C) توسط PCR، ۷۶ بیمار، به چهار گروه تقسیم شدند. گروه اول ۱۷ بیمار و گروه دوم ۲۴ بیمار به ترتیب، روزانه با انالاپریل ۱۰ میلی گرم و لوزارتان ۵۰ میلی گرم درمان شدند. گروه سوم به عنوان کنترل مثبت شامل ۱۷ بیمار هر دو دارو را با همان دوز دریافت نمودند و در نهایت گروه چهارم شامل ۱۸ بیمار به عنوان کنترل منفی هیچ دارویی دریافت نکردند. پروتئین فاز حاد و آنتی اکسیدان توتال به عنوان معیارهای التهابی و استرس اکسیداتیو بعد از دو ماه درمان اندازه گیری شدند. سپس بعد از ۲ هفته دوره wash out، گروههای انالاپریل و لوزارتان به عنوان یک طرح متقاطع CROSS-OVER جایگزین همدیگر شدند. بیماران برای ۸ هفته دیگر پیگیری شدند و در انتهای دوره، سطوح مارکرهای مذکور مجدداً چک شدند.

**یافته ها:** بعد از ۲ و ۴ ماه درمان سطوح پروتئین فاز حاد و آنتی اکسیدان توتال به طور معنی داری در گروههای درمانی مذکور تغییر کرد ( $P < 0/05$ ). اگر چه بیماران با ژنوتیپ CC پلی مورفیسم رسپتور نوع ۱ آنژیوتانسین II، سطح پروتئین فاز حاد پائین تری ( $P = 0/04$ ) داشتند، اما پلی مورفیسمهای سیستم رنین - آنژیوتانسین تأثیر معنی دار آماری در کاهش مارکرهای مذکور متعاقب درمان با داروهای یاد شده را نداشتند ( $P > 0/05$ ).

**نتیجه گیری:** انالاپریل و یا لوزارتان توانستند اندازه سطوح پروتئین فاز حاد و آنتی اکسیدان توتال را بدون توجه به ژنوتیپهای سیستم رنین - آنژیوتانسین تغییر دهند.

**واژه های کلیدی:** انالاپریل، لوزارتان، پلی مورفیسم های سیستم رنین - آنژیوتانسین، پروتئین فاز حاد، آنتی اکسیدان توتال، پیوند کلیه

دریافت: ۸۶/۲/۲۷ پذیرش: ۸۷/۴/۲۵

### مقدمه

آنرواسکلروز، نفروپاتی و کاردیو میوپاتی است.

آنژیوتانسین II<sup>۱</sup> به عنوان پپتید مؤثر سیستم رنین-

التهاب، یکی از مکانیسمهای کلیدی در شروع،

پیشرفت و ایجاد بیماریهای قلبی- عروقی شامل

<sup>۱</sup> Angiotensin

آنژیوتانسین<sup>۱</sup> نقش مهمی در پدیدار گشتن بیماریهای التهابی بخصوص آترواسکلروز ایفا می کند [۱].

مطالعات اخیر دلالت بر این دارد که سیستم رنین- آنژیوتانسین در پاسخهای التهابی و ایجاد حالت پیش التهابی در آسیب کلیوی دخالت دارد [۲].

پروتئین فاز حاد<sup>۲</sup> به عنوان معیار حساس تعیین کننده التهاب بوده و در پاتوژنز بیماریهای قلبی - عروقی نقش ویژه ای دارد. اثرات قلبی - عروقی پروتئین فاز حاد شامل ایجاد لخته خون، تشکیل رادیکالهای آزاد اکسیژن و افزایش مولکولهای چسبنده و مهارگر فعال کننده پلاسمینوژن بوده که در نهایت منجر به بروز بیماریهای قلبی - عروقی می گردد [۳و۴].

استرس اکسیداتیو به عنوان یکی از عوامل مرگ و میر با علت قلبی - عروقی در نارسایی مزمن کلیوی است [۵] و به صورت عدم توازن بین تولیدات اکسیداتیو و سیستمهای دفاعی آنتی اکسیداتیو تعریف می شود [۶]. نقش آسیب رسانی اکسیژن فعال در فرآیند آترواسکلروتیک به خوبی شناخته شده است [۷].

رویدادهای مختلف منجر به شروع و افزایش پدیده اکسیداتیو شامل تحریک سیستم ایمنولوژیک، فعال شدن سلولهای اندوتلیال و یا مزانژیال توسط سیتوکین ها و ارتشاح آلوگرافتها توسط ماکروفاژها هستند. این رویداد می تواند ناشی از تطابق نفرون به دنبال کاهش حجم توده سلولهای کلیوی به دنبال افزایش فشارخون و یا انقباض عروقی به علت هیپوکسی باشد که همگی آنها می توانند باعث ایجاد ضایعات بینابینی، گلومرولی و عروقی بشود [۸].

به علت فعالیت سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون که منجر به افزایش استرس اکسیداتیو می شود، اخیراً گزارش شده است که فعالیت متعدد این سیستم در ارتباط با عملکرد ضعیف طولانی مدت کلیه پیوندی بوده و منجر به کاهش بقاء پیوند می شود [۹و۱۰]. بنابراین پلی مورفیسم ژنی مذکور که فعالیت

سیستم رنین - آنژیوتانسین را تعیین می کند به عنوان یکی از عوامل دخیل در کارکرد کلیه پیوندی است [۱۰].

مطالعات اخیر خاطر نشان کرده اند که بلوک آبشار سیستم رنین - آنژیوتانسین توسط مهارگرهای آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بلوکرهای رسپتور آنژیوتانسین باعث بهبود عملکرد اندوتلیال عروقی و کاهش استرس اکسیداتیو می شود [۱۱و۱۲].

متعاقباً داروهای مذکور می توانند باعث کاهش پدیده آترواسکلروز و سایر المانهای التهابی گردد. همچنین این داروها فعالیت ضد التهابی داشته و باعث کاهش گسترش آترواسکلروز در مدل‌های حیوانی می گردد [۱]. شواهد اخیر دال بر ارزیابی التهاب عروقی به عنوان مهمترین ابزار در ایجاد بیماری آترواسکلروز بوده و همچنین بر فعالیت سیستم رنین - آنژیوتانسین به عنوان اتیولوژی این بیماریها دلالت داشتند. از طرفی مولکولهای التهابی مانند پروتئین فاز حاد توسط داروهای بلوک کننده سیستم رنین - آنژیوتانسین تعدیل یافته و بنابراین مانیتورینگ این مارکرها به منظور بررسی اثرات بالینی این داروها در پیامد بیماران مفید می باشد [۱]. هدف این مطالعه ارزیابی میزان پروتئین فاز حاد و آنتی اکسیدان توتال در بیماران پیوند کلیه و تعیین اثرات لوزارتان و یا انالپریل در بهبود معیارهای مذکور مطابق پلی مورفیسم ژنی سیستم رنین - آنژیوتانسین می باشد.

## روش کار

مطالعه حاضر در مرکز تحقیقات کاربردی- داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز از سال ۲۰۰۴ تا سال ۲۰۰۶ انجام شده است. بعد از اخذ رضایتنامه آگاهانه از بیماران، که رضایتنامه مذکور در کمیته اخلاقی این مرکز مورد تأیید قرار گرفته بود ۶۴ (۲۹ مرد و ۳۵ زن با میانگین سنی  $6/38 \pm 36/47$ ) بیمار پیوند کلیه‌ای به صورت تصادفی وارد مطالعه شدند. همه آنها در مدت ۶ ماه گذشته و یا بیشتر مورد پیوند قرار گرفته بودند و عملکرد ثابت کلیه پیوندی (کراتینین سرم کمتر از  $2/2 \text{ mg/dl}$ ) داشتند. تمامی بیماران تحت درمان

<sup>1</sup> Renin-Angiotensin System

<sup>2</sup> Reactive Protein

سیکلوسپورین توسط روش رادیوایمنواسی اندازه‌گیری شد. بعد از تعیین پلی‌مورفیسم سیستم رنین - آنژیوتانسین و تبدیل داروهای ضد فشار خون (نظیر بلوک کننده کانال کلسیم) در بیماران هایپرتانسیو به مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین و / یا بلوک کننده رسپتور آنژیوتانسین، کلیه بیماران به صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند، گروه‌های اول و دوم شامل ۱۳ و ۲۰ بیمار به ترتیب به تنهایی با ۱۰ میلی گرم انالاپریل و ۵۰ میلی گرم لوزارتان روزانه درمان شدند. گروه سوم به عنوان کنترل مثبت (شامل ۱۳ بیمار) هر دوی آن داروها را با همان دوز دریافت کردند و در نهایت گروه چهارم به عنوان کنترل منفی (شامل ۱۸ بیمار) هیچ دارویی دریافت نکردند. داروها برای تمامی بیماران با دوزهای کم (۲/۵ میلی گرم برای انالاپریل و ۲۵ میلی گرم برای لوزارتان) شروع شده و به تدریج به همان دوزهای درمانی ذکر شده افزایش داده شد. تمامی بیماران به مدت ۸ هفته تحت پیگیری و درمان قرار گرفتند. سپس بعد از دو هفته دوره wash-out، گروه انالاپریل به لوزارتان و برعکس به عنوان یک طرح متقاطع cross-over عوض شدند و به مدت ۸ هفته دیگر تحت درمان قرار گرفتند.

در طول این مدت به ترتیب ۱۳ و ۲۲ بیمار به عنوان کنترل مثبت و منفی (به مدت ۴ ماه) تحت پیگیری و درمان بودند. قبل و بعد از ۲ و ۴ ماه مداخله، آزمایشات شمارش کامل سلولهای خونی، الکترولیت‌های سرم، اوره، کراتینین، سطح سیکلوسپورین، پروفایل لیپیدی، پروتئین فاز حاد و آنتی اکسیدان توتال (به ترتیب به عنوان مارکرهای التهابی و آنتی اکسیداتیو) مورد سنجش قرار گرفت. در طول تمامی این مدت، بیماران به طور متناوب و مکرر (هر هفته) از نظر فشار خون، تستهای عملکردی کلیوی و عوارض این داروها نظیر هایپرکالمی، سرفه و سایر واکنشهای دارویی مورد معاینه و بررسی قرار می‌گرفتند. برای آنالیز آماری از SPSS برنامه ویندوز ۱۱ استفاده شد. از روش آنالیز شیوع برای طبقه‌بندی برخی داده‌ها استفاده شد. برخی داده‌ها به صورت درصد، میانگین

سه‌گانه ایمنوساپرسیو شامل سیکلوسپورین + پردنیزولون + آزاتیوپرین یا مایکو فنولات مفتیل بودند و هیچ‌کدام از آنها دیابتیک و سیکاری نبوده و از داروهائی نظیر دیورتیکها، بتابلوکرها، مهار کننده HMG-COA reductase در سه ماه قبل از شروع مطالعه استفاده نکرده بودند. همچنین هیچ‌کدام از بیماران تنگی شریان کلیه پیوندی و پیوند مجدد نداشتند. برای تعیین پلی‌مورفیسم سیستم رنین - آنژیوتانسین شامل ژنهای آنژیو تانسینوژن (M235T)، ژنوتیپ آنزیم مبدل آنژیوتانسین (I/D)، و رسپتور نوع ۱ آنژیوتانسین II (A1166C) از نمونه خون وریدی که در لوله آزمایش حاوی آنتی‌کواگولان EDTA جمع‌آوری شده بود، استفاده شده است. سپس DNA ژنومی از لکوسیت‌های خون محیطی جدا شد. کل مراحل انجام پروسه‌های آزمایشگاهی بر اساس توصیه‌ها و دستورالعمل‌های کارخانه سازنده، با استفاده از پرایمرهای اختصاصی واکنش زنجیره ای پلیمرز در هر بخش و آنزیم مناسب محدود کننده هر قسمت انجام شد [۱۳-۱۵]. در این مطالعه پروفایل لیپیدی (HDL کلسترول، LDL کلسترول، کلسترول تام، تری گلیسیرید)، اوره، کراتینین توسط متد آنزیماتیک استاندارد با دستگاه اتوآنالیزر کوباس میرا مورد سنجش قرار گرفت. سطوح پروتئین فاز حاد با استفاده از کیست پارس آزمون از طریق روش ایمنوتوربیدومتری (با واحد میلی گرم بر لیتر) سنجش شد [۱۶]. سطوح آنتی اکسیدان توتال از طریق روش اسپکتروفوتومتر مورد سنجش قرار گرفت. به طور خلاصه جهت انجام این کار ۲۲-آزینو-دی-۳ اتیل بنزوتیازولین سولفونات (ABTS)<sup>۱</sup> با یک پراکسیداز (مت میو گلوبین) و آب اکسیژنه جهت تولید رادیکالهای کاتیونی ABTS انکوبه شد. این ترکیب در طول موج ۶۰۰ نانومتر دارای رنگ نسبتاً یکنواخت سبز-آبی است که در نهایت اضافه کردن آنتی اکسیدان باعث تناسب رنگ ترکیب با غلظت آنتی اکسیدان (با واحد میلی مول بر لیتر) شد [۱۷]. در نهایت اینکه میزان سطح سرمی

<sup>۱</sup> 2,2'-Azino-di-[3-ethylbenzthiazoline sulphonate]

± انحراف استاندارد یا میانه بیان شدند. برای تعیین رابطه بین شاخص‌های کلینیکی توسط تست‌های آماری T-test برای دو متغیر کمی- کیفی، آزمون خی دو برای دو متغیر کیفی- کیفی، آزمون Anova برای بیان رابطه موجود گروه‌های چندگانه با متغیرهای کمی و در نهایت آزمون  $\chi^2$  پیرسون برای تعیین ضریب همبستگی استفاده شده است. در این مطالعه،  $p < 0.05$  به عنوان رابطه معنی‌دار شناخته شده است.

### یافته‌ها

خصوصیات دموگرافیک جمعیت نمونه مورد بررسی در جدول ۱ نشان داده شده است. مطابق این جدول هیچ اختلافی در سن، جنسیت، طول مدت پیوند، زمان دیالیز قبل از پیوند، نوع درمان ایمونوساپرسیو و پلی مورفیسم‌های سیستم رنین - آنژیوتانسین در گروه‌های مختلف دارویی وجود نداشت ( $P > 0.05$ ).

بین بیماران قبل از مداخله دارویی هیچ تفاوتی مطابق درمان‌های دارویی در سطوح اولیه پروتئین فاز حاد و آنتی‌اکسیدان توتال وجود نداشت ( $P > 0.05$ ). بعد از شروع درمان، سه بیمار به علت هایپرکالمی (۲ مورد) و سرفه خشک (۱ مورد) از مطالعه خارج شدند. هیچ تفاوتی در پروتئین فاز حاد و آنتی‌اکسیدان توتال قبل از مداخله درمانی مطابق با رژیم ایمونوساپرسیو تراپی (آزاتیوپرین یا میکوفنلات مفتیل) وجود نداشت. (به ترتیب  $2/61 \pm 5/71$  در مقابل  $2/68 \pm 6/40$  میلی گرم بر لیتر؛  $0/33 \pm 0/93$  در مقابل  $0/30 \pm 0/92$  میلی مول بر لیتر؛  $P > 0.05$ ).

پیگیری بیماران بعد از دو ماه درمان نشان داد که سطوح پروتئین فاز حاد به طور معنی‌داری در کلیه گروه‌های درمانی کاهش یافت (جدول ۲). همچنین نتایج مشابه در ماه چهارم درمان حاصل شد (جدول ۳).

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک بیماران پیوند کلیه ای در گروه‌های مختلف دارویی

| P.value      | کنترل منفی<br>(n=18) | کنترل مثبت<br>(n=13) | لوزارتان<br>(n=20) | انالپریل<br>(n=13) | مؤلفه‌ها                             |
|--------------|----------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------|
|              |                      |                      |                    |                    | سن (سال)                             |
| غیر معنی دار | $37/33 \pm 6/27$     | $37/33 \pm 6/42$     | $32/68 \pm 4/97$   | $32/41 \pm 8/82$   |                                      |
|              |                      |                      |                    |                    | جنسیت (مرد/زن)                       |
| غیر معنی دار | 6/12                 | 9/4                  | 12/8               | 8/5                |                                      |
|              |                      |                      |                    |                    | مدت زمان بعد پیوند (ماه)             |
| غیر معنی دار | $44/94 \pm 12/54$    | $39/54 \pm 16/24$    | $20/10 \pm 10/58$  | $50/08 \pm 22/06$  |                                      |
|              |                      |                      |                    |                    | مدت زمان دیالیز قبل پیوند (ماه)      |
| غیر معنی دار | $20/26 \pm 9/01$     | $13/57 \pm 8/83$     | $19/84 \pm 8/42$   | $21/6 \pm 15/68$   |                                      |
|              |                      |                      |                    |                    | علت زمینه‌ای نارسایی کلیه            |
| غیر معنی دار | 3                    | 4                    | 8                  | 3                  | - گلو مرونولونفریت مزمن              |
|              | 2                    | 2                    | 2                  | 2                  | - پیلونفریت مزمن                     |
|              | 2                    | 1                    | 1                  | 1                  | - کلیه پلی کیستیک بالغین             |
|              | 1                    | 1                    | 2                  | 1                  | - دیابت شیرین                        |
|              | -                    | 1                    | 1                  | -                  | - بیماری‌های بافت همبند              |
|              | 1                    | -                    | 1                  | -                  | - سندرم آلپورت                       |
|              | 1                    | -                    | 1                  | 2                  | - هایپرتانسیون                       |
|              | 1                    | -                    | -                  | -                  | - نکروز کورتیکال حاد                 |
|              | 7                    | 4                    | 4                  | 4                  | - علت ناشناخته                       |
|              |                      |                      |                    |                    | درمان ایمونوساپرسیو                  |
| غیر معنی دار | 10                   | 7                    | 10                 | 6                  | - سیکلوسپورین + کورتون + ایموران     |
|              | 8                    | 6                    | 10                 | 7                  | - سیکلوسپورین + کورتون + سل سپت      |
|              |                      |                      |                    |                    | پلی مورفیسم سیستم رنین - آنژیوتانسین |
| غیر معنی دار | 6                    | 6                    | 7                  | 7                  | - ژنوتیپ آنزیم مبدل آنژیوتانسین DD   |
|              | 12                   | 7                    | 13                 | 6                  | non-DD                               |
| غیر معنی دار | 8                    | 5                    | 14                 | 9                  | - ژنوتیپ آنژیوتانسینوژن TT           |
|              | 10                   | 8                    | 6                  | 4                  | non-TT                               |
| غیر معنی دار | 3                    | 2                    | 4                  | 2                  | - ژنوتیپ رسپتور نوع I آنژیوتانسین CC |
|              | 15                   | 11                   | 16                 | 11                 | non-CC                               |

جدول ۲. مؤلفه های آزمایشگاهی بیماران پیوند کلیه ای قبل و بعد از دو ماه درمان

| P. value    | کنترل منفی (n=18) |             | کنترل مثبت (n=13) |              | لوژارتان (n=18) |             | آنالابریل (n=12) |              | مؤلفه ها                    |
|-------------|-------------------|-------------|-------------------|--------------|-----------------|-------------|------------------|--------------|-----------------------------|
|             | بعد درمان         | قبل درمان   | بعد درمان         | قبل درمان    | بعد درمان       | قبل درمان   | بعد درمان        | قبل درمان    |                             |
| ۰/۰۲        | ۵/۶۵ ± ۲/۴۲       | ۵/۸۱ ± ۲/۱۳ | ۱/۷۳ ± ۰/۶۲       | ۶/۴۱ ± ۲/۱۳  | ۲/۷۵ ± ۰/۴۱     | ۵/۷۴ ± ۲/۲۵ | ۲/۷۰ ± ۰/۶۲      | ۵/۷۶ ± ۲/۴۳  | (mg/l) (CPR)                |
| ۰/۰۱        | ۱/۵۲ ± ۰/۶۲       | ۱/۵۶ ± ۰/۳۳ | ۱/۶۰ ± ۰/۶۹       | ۰/۹۳ ± ۰/۱۸  | ۱/۹۱ ± ۰/۳۰     | ۱/۰۰ ± ۰/۳۱ | ۱/۷۶ ± ۰/۴۶      | ۱/۰۰ ± ۰/۳۴  | آنتی اکسیدان توتال (mmol/l) |
| غیرمعنی دار | ۳۹/۹ ± ۲/۴        | ۴۰/۶ ± ۱/۴  | ۳۷/۴ ± ۲/۶        | ۴۰/۷ ± ۱/۵   | ۳۸/۷ ± ۲/۷      | ۴۰/۷ ± ۲/۳  | ۳۸/۵ ± ۲/۸       | ۴۰/۷ ± ۲/۱   | هماتوکریت (%)               |
| غیرمعنی دار | ۴۱/۷ ± ۱۹/۲       | ۴۲/۱ ± ۱۶/۵ | ۵۳/۴ ± ۹/۳        | ۴۰/۲ ± ۱۸/۰  | ۴۲/۰ ± ۶/۱      | ۳۷/۷ ± ۶/۵  | ۴۸/۴ ± ۸/۴       | ۴۱/۳ ± ۷/۳   | اوره (mg/dl)                |
| غیرمعنی دار | ۱/۳۰ ± ۰/۰۵       | ۱/۳۵ ± ۰/۰۶ | ۱/۴۶ ± ۰/۲۳       | ۱/۲۷ ± ۰/۱۲  | ۱/۴۸ ± ۰/۰۷     | ۱/۴۰ ± ۰/۰۸ | ۱/۴۷ ± ۰/۱۵      | ۱/۱۵ ± ۰/۰۷  | کراتینین (mg/dl)            |
| غیرمعنی دار | ۱۳۹ ± ۸           | ۱۴۰ ± ۵     | ۱۳۵ ± ۶           | ۱۳۹ ± ۳      | ۱۳۵ ± ۵         | ۱۳۸ ± ۹     | ۱۳۸ ± ۷          | ۱۳۷ ± ۵      | سدیم (mEq/L)                |
| غیرمعنی دار | ۳/۹۰ ± ۰/۱        | ۴/۰۰ ± ۰/۱  | ۴/۸۰ ± ۰/۴        | ۴/۲۰ ± ۰/۳   | ۴/۵ ± ۰/۱       | ۴/۵۰ ± ۰/۲  | ۴/۵۸ ± ۰/۰۲      | ۴/۶۱ ± ۰/۳   | پتاسیم (mEq/L)              |
| غیرمعنی دار | ۲۲۲ ± ۳۴          | ۲۵۰ ± ۲۶    | ۲۴۷ ± ۲۳          | ۲۳۵ ± ۲۲     | ۲۲۲ ± ۲۴        | ۲۵۶ ± ۲۵    | ۱۷۶ ± ۳۳         | ۱۹۴ ± ۳۲     | سطح سیکلوسپورین (ng/ml)     |
| غیرمعنی دار | ۹۷/۰ ± ۱۳/۸       | ۹۴/۰ ± ۱۴/۱ | ۸۴/۰ ± ۱۸/۳       | ۱۰۴ ± ۹/۱    | ۱۰۰ ± ۱۱/۸      | ۱۰۵ ± ۱۳/۴  | ۹۳/۰ ± ۱۰/۵      | ۹۵/۰ ± ۱۴/۸  | فشار متوسط شریانی (mmHg)    |
| غیرمعنی دار | ۵۶/۰ ± ۷/۲۵       | ۵۰/۸ ± ۷/۶۴ | ۴۵/۵ ± ۵/۶۱       | ۴۶/۸۱ ± ۸/۱۹ | ۴۵/۵ ± ۶/۰۱     | ۴۵/۸ ± ۶/۴۶ | ۵۴/۵ ± ۷/۸۴      | ۴۳/۰ ± ۱۰/۳۸ | (mg/dl) HDL-C               |
| غیرمعنی دار | ۱۲۶ ± ۱۶/۶        | ۱۰۹ ± ۱۸/۶  | ۱۳۷ ± ۱۶/۸        | ۱۳۵ ± ۱۴/۷   | ۱۳۲ ± ۱۸/۰      | ۱۰۵ ± ۱۴/۸  | ۱۱۹ ± ۲۴/۶       | ۱۲۱ ± ۲۴/۳   | (mg/dl) LDL-C               |
| غیرمعنی دار | ۱۵۱ ± ۳۲/۳        | ۱۴۱ ± ۳۶/۲  | ۲۰۹ ± ۴۲/۶        | ۲۳۵ ± ۳۴/۳   | ۲۶۱ ± ۵۴/۰      | ۲۲۰ ± ۱۳/۱  | ۱۷۵ ± ۳۳/۱       | ۱۳۰ ± ۳۰/۳   | تری گلیسرید (mg/dl)         |
| غیرمعنی دار | ۱۹۵ ± ۲۹/۸        | ۱۸۴ ± ۲۰/۴  | ۲۰۳ ± ۲۶/۲        | ۲۲۲ ± ۳۵/۲   | ۲۱۵ ± ۲۶/۸      | ۱۹۱ ± ۲۲/۴  | ۲۰۸ ± ۳۱/۳       | ۱۹۹ ± ۲۶/۸   | کلسترول تام (mg/dl)         |

جدول ۳. مؤلفه های آزمایشگاهی بیماران پیوند کلیه ای در ماه چهارم درمان

| P. value    | کنترل منفی (n=۱۸) |             |             |             | کنترل مثبت (n=۱۳) |              |             |              | لوزارتان (n=۱۲)             |           |           |           | اتالابریل (n=۱۸) |           |           |  | مؤلفه ها |
|-------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------------|--------------|-------------|--------------|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|------------------|-----------|-----------|--|----------|
|             | بعد درمان         | قبل درمان   | بعد درمان   | قبل درمان   | بعد درمان         | قبل درمان    | بعد درمان   | قبل درمان    | بعد درمان                   | قبل درمان | بعد درمان | قبل درمان | بعد درمان        | قبل درمان | بعد درمان |  |          |
| ۰/۰۴        | ۵/۶۸ ± ۲/۵۲       | ۵/۸۱ ± ۲/۱۳ | ۱/۹۲ ± ۰/۶۵ | ۶/۴۱ ± ۲/۱۳ | ۱/۸۵ ± ۰/۷۲       | ۵/۷۶ ± ۲/۴۳  | ۲/۵۵ ± ۱/۲۱ | ۵/۷۴ ± ۲/۷۵  | (mg/l) (CPR)                |           |           |           |                  |           |           |  |          |
| ۰/۰۳        | ۱/۵۸ ± ۰/۶۵       | ۱/۵۶ ± ۰/۳۳ | ۱/۴۹ ± ۰/۵۲ | ۰/۹۳ ± ۰/۱۸ | ۱/۶۵ ± ۰/۵۲       | ۱/۰۰ ± ۰/۳۳  | ۱/۷۳ ± ۰/۶۳ | ۱/۰۰ ± ۰/۳۰  | آنتی اکسیدان توپال (mmol/l) |           |           |           |                  |           |           |  |          |
| غیرمعنی دار | ۳۸/۷ ± ۲/۶        | ۴۰/۶ ± ۱/۴  | ۳۷/۰ ± ۲/۷  | ۴۰/۷ ± ۱/۵  | ۳۷/۹ ± ۲/۸        | ۴۰/۷ ± ۲/۱   | ۳۷/۲ ± ۲/۶۷ | ۴۰/۷ ± ۲/۳   | هماتوکریت (%)               |           |           |           |                  |           |           |  |          |
| غیرمعنی دار | ۴۲/۶ ± ۱۸/۸       | ۴۲/۱ ± ۱۶/۵ | ۴۹/۷ ± ۹/۷  | ۴۰/۲ ± ۱۸/۰ | ۴۱/۱ ± ۵/۹        | ۴۱/۳ ± ۷/۳   | ۴۸/۰ ± ۷/۹  | ۳۷/۷ ± ۶/۵   | اوره (mg/dl)                |           |           |           |                  |           |           |  |          |
| غیرمعنی دار | ۱/۲۸ ± ۰/۰۹       | ۱/۳۵ ± ۰/۰۶ | ۱/۴۷ ± ۰/۲۱ | ۱/۲۷ ± ۰/۱۲ | ۱/۴۶ ± ۰/۰۶       | ۱/۱۵ ± ۰/۰۷  | ۱/۳۴ ± ۰/۱۷ | ۱/۴۰ ± ۰/۰۸  | کراتین نین (mg/dl)          |           |           |           |                  |           |           |  |          |
| غیرمعنی دار | ۱۳۸ ± ۴           | ۱۴۰ ± ۵     | ۱۳۶ ± ۶     | ۱۳۹ ± ۳     | ۱۳۷ ± ۵           | ۱۳۷ ± ۵      | ۱۳۶ ± ۷     | ۱۳۸ ± ۹      | سدیم (mEq/L)                |           |           |           |                  |           |           |  |          |
| غیرمعنی دار | ۳/۸۸ ± ۰/۲        | ۴/۰ ± ۰/۱   | ۴/۸ ± ۰/۳   | ۴/۲ ± ۰/۳   | ۴/۵۱ ± ۰/۱        | ۴/۶۱ ± ۰/۳   | ۴/۴۵ ± ۰/۳  | ۴/۵۰ ± ۰/۲   | پتاسیم (mEq/L)              |           |           |           |                  |           |           |  |          |
| غیرمعنی دار | ۲۶۹ ± ۳۵          | ۲۵۰ ± ۲۶    | ۲۴۲ ± ۲۵    | ۲۳۵ ± ۲۲    | ۲۲۱ ± ۲۳          | ۱۹۴ ± ۳۲     | ۱۷۰ ± ۳۶    | ۲۵۶ ± ۲۵     | سطح سیکلوسپورین (ng/ml)     |           |           |           |                  |           |           |  |          |
| غیرمعنی دار | ۹۷/۰ ± ۱۲/۹       | ۹۴/۰ ± ۱۴/۱ | ۱/۷۱ ± ۱۷/۹ | ۱/۰۴ ± ۹/۱  | ۱/۰۱ ± ۱۰/۷       | ۹۵ ± ۱۴/۷    | ۹۲/۷ ± ۹/۶  | ۱۰۵/۰ ± ۱۲/۴ | فشار متوسط شریانی (mmHg)    |           |           |           |                  |           |           |  |          |
| غیرمعنی دار | ۵۵/۰ ± ۷/۵۱       | ۵۰/۸ ± ۷/۶۴ | ۴۴/۷ ± ۵/۷۳ | ۴۶/۷ ± ۸/۷۳ | ۴۵/۹ ± ۵/۰۱       | ۴۳/۱ ± ۱۰/۳۲ | ۵۴/۵ ± ۷/۷۷ | ۴۵/۷ ± ۶/۴۶  | (mg/dl) HDL-C               |           |           |           |                  |           |           |  |          |
| غیرمعنی دار | ۱۲۱ ± ۱۵/۰        | ۱۰۹ ± ۱۸/۶  | ۱۱۹ ± ۱۵/۹  | ۱۳۵ ± ۱۴/۷  | ۱۳۰ ± ۱۷/۰        | ۱۳۱ ± ۲۴/۳   | ۱۱۲ ± ۲۳/۸  | ۱۰۵ ± ۱۴/۸   | (mg/dl) LDL-C               |           |           |           |                  |           |           |  |          |
| غیرمعنی دار | ۱۴۹ ± ۳۰/۳        | ۱۴۱ ± ۳۶/۲  | ۲۰۸ ± ۴۸/۹  | ۲۳۵ ± ۳۴/۳  | ۱۳۰ ± ۳۰/۳        | ۲۶۳ ± ۵۳/۰   | ۱۶۹ ± ۳۲/۷  | ۲۲۰ ± ۳۱/۱   | تری گلیسرید (mg/dl)         |           |           |           |                  |           |           |  |          |
| غیرمعنی دار | ۱۹۱ ± ۳۰/۱        | ۱۸۴ ± ۲۰/۴  | ۲۰۰ ± ۲۴/۹  | ۲۲۷ ± ۳۵/۲  | ۲۱۷ ± ۲۷/۰        | ۱۹۹ ± ۲۴/۸   | ۲۰۶ ± ۳۱/۰  | ۱۹۱ ± ۲۲/۴   | کلسترول تام (mg/dl)         |           |           |           |                  |           |           |  |          |

جدول ۵. قدر مطلق تغییرات مؤلفه های بیوشیمیایی بین پلی مورفیسیم های سیستم رنین - آنژیوتانسین بعد از مداخله دارویی در بیماران پیوند کلیه ای

| پلی مورفیسیم سیستم رنین - آنژیوتانسین | مؤلفه ها    | پروتئین فاز    | آنتی اکسیدان |
|---------------------------------------|-------------|----------------|--------------|
|                                       | (mg/l) حاد  | (mmol/l) توتال |              |
| ژنوتیپ آنزیم مبدل آنژیوتانسین         |             |                |              |
| DD -                                  | ۱/۳ ± ۰/۳۵  | ۰/۱۳ ± ۰/۰۲    |              |
| non-DD -                              | ۰/۴۸ ± ۰/۰۵ | ۰/۱۵ ± ۰/۰۴    |              |
| ژنوتیپ آنژیوتانسینوژن                 |             |                |              |
| TT -                                  | ۰/۷۴ ± ۰/۱۶ | ۰/۰۳ ± ۰/۰۱    |              |
| non-TT -                              | ۰/۵۶ ± ۰/۰۸ | ۰/۰۷ ± ۰/۰۲    |              |
| ژنوتیپ رسپتور نوع II آنژیوتانسین      |             |                |              |
| CC -                                  | ۱/۰ ± ۰/۲۵  | ۰/۲۸ ± ۰/۰۸    |              |
| non-CC -                              | ۰/۶ ± ۰/۲   | ۰/۰۳ ± ۰/۰۱    |              |

به دنبال درمان هیچ تغییری در سطوح کراتی نین، اوره، الکترولیتها و سیکلوسپورین ایجاد نشد. فشار میانگین شریانی در طول مدت پیگیری تغییری نداشت (جدول ۲ و ۳).

### بحث

یافته های اساسی مطالعه حاضر دلالت بر این دارد که در بیماران پیوند کلیه آنتی اکسیدان توتال و پروتئین فاز حاد به ترتیب پائین و بالا می باشد، با این وجود بعد از درمان با بلوک کننده های سیستم رنین - آنژیوتانسین، آنتی اکسیدان توتال افزایش یافته و در مقابل پروتئین فاز حاد کاهش می یابد. اما هیچ یک از داروهای مذکور در بهبود شرایط یاد شده بر همدیگر ارجحیت ندارند.

هدف مطالعه حاضر تأیید این فرضیه است که آنالاپریل و/ یا لوزارتان در بیماران پیوند کلیه ای سطوح پروتئین فاز حاد و آنتی اکسیدان را به عنوان معیارهای التهابی و استرس اکسیداتیو مطابق با پلی مورفیسیم سیستم رنین - آنژیوتانسین تغییر می دهد.

یافته های ما مطابق با نتایج سایر مطالعات بود که در آنها تأکید بر این شده بود که درمانهای مذکور عوامل التهابی و استرس اکسیداتیو را بهبود می بخشد [۱۸-۲۳].

بعد از دو ماه درمان در کلیه گروههای درمانی سطوح آنتی اکسیدان توتال به طور معنی داری افزایش یافت که همچنین این تغییر در ماه چهارم درمان نیز دنبال شد (جدول ۳ و ۲).

هیچ یک از داروهای مذکور در بهبود شرایط یاد شده (افزایش آنتی اکسیدان توتال و کاهش پروتئین فاز حاد) بر همدیگر ارجحیت نداشتند (جدول ۳ و ۲) ( $P > 0.05$ ).

ارزیابی ارتباط بین پلی مورفیسیم سیستم رنین - آنژیوتانسین و سطوح اولیه (قبل درمان) معیارهای مذکور نشان داد که تنها ژنوتیپ CC پلی مورفیسیم رسپتور نوع ۱ آنژیوتانسین II از میزان پروتئین فاز حاد پائین تری برخوردار بود ( $P = 0.04$ ) (جدول ۴).

جدول ۴. مؤلفه های بیوشیمیایی بین پلی مورفیسیم های سیستم رنین - آنژیوتانسین قبل از مداخله دارویی در بیماران پیوند کلیه ای

| پلی مورفیسیم سیستم رنین - آنژیوتانسین | مؤلفه ها     | پروتئین فاز حاد | آنتی اکسیدان |
|---------------------------------------|--------------|-----------------|--------------|
|                                       | (mg/l)       | (mmol/l) توتال  |              |
| ژنوتیپ آنزیم مبدل آنژیوتانسین         |              |                 |              |
| DD -                                  | ۲/۶۱ ± ۵/۷۵  | ۰/۲۴ ± ۰/۸۶     |              |
| non-DD -                              | ۲/۵۴ ± ۵/۶۲  | ۰/۲۸ ± ۰/۹۷     |              |
| ژنوتیپ آنژیوتانسینوژن                 |              |                 |              |
| TT -                                  | ۲/۵۲ ± ۵/۹۳  | ۰/۳۲ ± ۰/۸۸     |              |
| non-TT -                              | ۲/۸۳ ± ۶/۲۱  | ۰/۲۴ ± ۱/۰۴     |              |
| ژنوتیپ رسپتور نوع I آنژیوتانسین       |              |                 |              |
| CC -                                  | ۳/۹۲ ± ۱/۳۰* | ۰/۳۱ ± ۰/۹۳     |              |
| non-CC -                              | ۲/۵۶ ± ۶/۲۲  | ۰/۳۰ ± ۰/۹۹     |              |

\* معنی دار بین ژنوتیپهای رسپتور نوع I آنژیوتانسین

اما هیچ یک از پلی مورفیسیم های سیستم مذکور در پیش بینی فعالیت آنتی اکسیداتیو و ضد التهابی داروهای یاد شده (قدر مطلق افزایش آنتی اکسیدان توتال و کاهش پروتئین فاز حاد) دخالتی نداشتند ( $P > 0.05$ ) (جدول ۵).

در یک مطالعه نشان داد که هیچ ارتباطی مابین پلی مورفیسم آنزیم مبدل آنژیوتانسین و کاهش یا بروز عوامل التهابی وجود ندارد [۲۸].

همچنین در بررسی دیگری گزارش داده شد که وجود آلل CC پلی مورفیسم ژنی رسپتور نوع ۱ آنژیوتانسین II در ارتباط با شرایط ضد التهابی است و می تواند پیامد کلیه پیوندی را تحت تأثیر قرار دهد. اما این مطالعه که برای اولین بار در ایران به منظور اثرات انالپرل و یا لوزارتان در بهبود شرایط یاد شده مطابق با پلی مورفیسم سیستم رنین - آنژیوتانسین انجام شده است نشان داد که به دنبال درمان با داروهای یاد شده مارکرهای آنتی اکسیدان توتال و پروتئین فاز حاد بهبود یافته اما تنها ژنوتیپ CC پلی مورفیسم ژن رسپتور نوع ۱ آنژیوتانسین در ارتباط با شرایط ضد التهابی است.

### نتیجه گیری

اگرچه سطح پروتئین فاز حاد در ژنوتیپ CC پلی مورفیسم رسپتور نوع یک آنژیوتانسین پائین می باشد، اما انالپرل و یا لوزارتان توانستند اندازه سطوح پروتئین فاز حاد و آنتی اکسیدان توتال را بدون توجه به ژنوتیپهای سیستم رنین - آنژیوتانسین تغییر دهند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله قسمتی از پروژه‌ای است که با حمایت مرکز تحقیقات کاربردی - دارویی و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شده است. از همکاری کارکنان درمانگاه تخصصی و فوق تخصصی شیخ‌الرئیس در انجام این مطالعه نهایت تشکر و قدردانی را داریم. در نهایت این مطالعه به تمام بیمارانی که در تمام دوره این مطالعه همکاری لازم را با ما داشتند تقدیم می‌گردد.

بعلاوه نتایج ما حاکی از آن بود که آلل CC پلی مورفیسم رسپتور نوع ۱ آنژیوتانسین II در ارتباط با کاهش شرایط التهابی بوده و می تواند پیامد کلیه پیوندی را تحت تأثیر قرار دهد.

به دنبال یافتن ارتباط بین آنژیوتانسین II و ایجاد التهاب، اثرات داروهای بلوک کننده سیستم رنین - آنژیوتانسین، به عنوان داروهای ضد التهابی در پیشگیری از بیماریهای قلبی - عروقی شناخته شده است. اخیراً مطالعات مداخله ای با داروهای یاد شده که در بیماران با فشارخون اولیه انجام شده است نشانگر آن هستند که بلوک رسپتور آنژیوتانسین II باعث کاهش التهاب عروقی می گردد [۲۴].

مطالعات مختلف، به افزایش استرس اکسیداتیو در بیماران با نارسایی کلیوی و دریافت کنندگان پیوند کلیه اشاره داشته اند و این آسیب با داروهای نظیر مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بلوک کننده رسپتور آنژیوتانسین بهبود می یابد [۲۵-۲۷ و ۲۱-۲۳ و ۸ و ۷].

یافته های این مطالعه، نتایج مطالعات قبلی در مورد نقش هردوی انالپرل و لوزارتان در کاهش استرس اکسیداتیو در دریافت کنندگان پیوند کلیه را تأیید کرد. بررسی پروتئین فاز حاد به عنوان روش مناسب، ارزان و آسان اما غیر اختصاصی جهت ارزیابی فعالیت سیستم ایمنی می باشد. عفونت حاد، جراحی، بدخیمی، بیماریهای التهابی - عفونی مزمن، یا بیماریهای کبدی باعث افزایش سطوح پروتئین فاز حاد می شوند [۳].

در این مطالعه بیماران پیوند کلیه از سطوح بالای پروتئین فاز حاد برخوردار بودند. همچنین ارزیابی این بیماران نشان داد که سطوح پائین تر پروتئین فاز حاد به طور معنی داری با آلل CC پلی مورفیسم ژنی رسپتور نوع ۱ آنژیوتانسین II در ارتباط است.

### References

- 1- Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2006 Jul; 98: 121-128.
- 2- Tan K, Chou WS, Wong y, Shiu S, Tam S. Effect of losartan on plasma C-reactive protein in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care.* 2002 Jul; 25: 1254-1255.



- 3- Sezer S, Uyar M, Akcay A, Arat Z, Kulah E, Ozdemir FN, et al. Endothelial nitric oxide synthase and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms can influence chronic inflammatory state in renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2005 Mar; 37: 776-778.
- 4- Prasad K. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardio Vasc Drug Rev.* 2006 Spring; 24: 33-50.
- 5- Vural A, Yilmaz MI, Caglar K, Aydin A, Sonmez A, Eyileten T, et al. Assessment of oxidative stress in the early posttransplant period: comparison of cyclosporine A and tacrolimus-based regimens. *Am J Nephrol.* 2005 Jul; 25: 250-255.
- 6- Parildar M, Parildar Z, Oran I, Kabaroglu C, Memis A, Bayindir O. Nitric oxide and oxidative stress in atherosclerotic renovascular hypertension: effect of endovascular treatment. *J Vasc Interv Radiol.* 2003 Jul; 14: 887-892.
- 7- Steinerova A, Racek J, Stozicky F, Tatzber F, Lapin A. Antibodies against oxidized LDL--theory and clinical use. *Physiol Res.* 2001 Sep; 50: 131-141.
- 8- Boratynska M, Boratynski J, Klinger M, Szyber P, Pawlowski S, Pupka A, et al. Lipid peroxidation and cytokines in chronic allograft failure: influence of nonimmunological risk factors. *Transplant Proc.* 2000 Sep; 32:1384-1386.
- 9- Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, Vernace M, Wilkes BM, Mossey RT. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlated, and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis.* 1994 Oct; 24: 622-629.
- 10- Akcay A, Ozdemir FN, Atac FB, Sezer S, Verdi H, Arat Z, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype is a predictive factor in the peak panel-reactive antibody response. *Transplant Proc.* 2004 Jan-Feb; 36: 35-37.
- 11- Yavuz D, Koc M, Toprak A, Akpinar I, Velioglu A, Deyneli O, et al. Effects of ACE inhibition and AT1-receptor antagonism on endothelial function and insulin sensitivity in essential hypertensive patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2003 Sep; 4:197-203.
- 12- Pechter U, Aunapuu M, Riispere Z, Vihalemm T, Kullissaar T, Zilmer K, et al. Oxidative stress status in kidney tissue after losartan and atenolol treatment in experimental renal failure. *Nephron Exp Nephrol.* 2004; 97: 33-37.
- 13- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988 Feb; 16: 1215.
- 14- Frishberg Y, Becker-Cohen R, Halle D, Feigin E, Eisenstein B, Halevy R. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and the outcome of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Kidney Int.* 1998 Dec; 54:1843-1849.
- 15- Ohno T, Kawazu S, Tomono S. Association analyses of the polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes with diabetic nephropathy in Japanese non- insulin-dependent diabetics. *Metabolism.* 1996 Feb; 45: 218-222.
- 16- Thompson D, Milford-Ward A, Whicher Jt. The value of acute phase protein measurement in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1992; 29: 123-131.
- 17- Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, ilner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci* 1993;84:407-12.
- 18- Mitrovic V, Klein HH, Krekel N, Kreuzer J, Fichtlscherer S, Schirmer A, et al. Influence of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril on high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with documented atherosclerosis. *Z Kardiol.* 2005 May; 94: 336-342.
- 19- Dandona P, Kumar V, Aljada A, Ghanim H, Syed T, Hofmayer D, et al. Angiotensin II receptor blocker valsartan suppresses reactive oxygen species generation in leukocytes, nuclear factor-kappa B, in mononuclear cells of normal subjects: evidence of an antiinflammatory action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Sep; 88: 4496-4501.
- 20- Tikiz C, Utuk O, Pirildar T, Bayturan O, Bayindir P, Taneli F, et al. Effects of Angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with longterm rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005 Nov; 32: 2095-2101.
- 21- Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol.* 2003 Dec; 482: 95-99.

- 22- Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, Kivlighn S, Ferrario CM. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation*. 2000 Apr; 101: 1586-1593.
- 23- Kramer C, Sunkomat J, Witte J, Luchtefeld M, Walden M, Schmidt B, et al. Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of losartan: role of the active metabolite EXP3179. *Circ Res*. 2002 Apr; 90: 770-776.
- 24- Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation*. 2004 Aug; 110: 1103-1107.
- 25- Perez Fernandez R, Martin Mateo MC, De Vega L, Bustamante J, Herrero M, Bustamante Munguira E. Antioxidant enzyme determination and a study of lipid peroxidation in renal transplantation. *Ren Fail*. 2002 May; 24: 353-359.
- 26- Tkaczewski W, Kedziora J, Buczynski A, Dziekanski S, Ryniec A. [Effect of captopril on superoxide dismutase (SOD-1) activity and malondialdehyde (MDA) level in blood platelets in patients with arterial hypertension]. *Kardiol Pol*. 1989; 32: 138-141.
- 27- Tepel M, Echelmeyer M, Orle NN, Zidek W. Increased intracellular reactive oxygen species in patients with end-stage renal failure: effect of hemodialysis. *Kidney Int*. 2000 Aug; 58: 867-872.
- 28- Wang L, Zou YL, Lin SG. [Association between angiotensin converting enzyme I/D polymorphism and high-sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients with atherosclerosis treated with ramipril]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Bao*. 2005 Jun; 25: 691-695.