

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HEMODİYALİZ AMAÇLI AÇILAN ARTERİO-VENÖZ
FİSTÜLLERDE GELİŞEN ENDOTEL DİSFONKSİYONUNA
STATİNLERİN ETKİSİ**

Dr. Mustafa ETLİ

**UZMANLIK TEZİ
KALP ve DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Turhan YAVUZ**

ISPARTA - 2011

ÖNSÖZ

Zorlu ihtisas sürem boyunca çok şey borçlu olduğum her türlü desteğini benden esirgemeyen sadece Kalp Damar cerrahisi değil her zaman bizlere hekimlik hayatımızda doğru ve dürüst olmamızı, herşeyden daha önemli olanın iyi bir insan olmaktan geçtiğini 5,5 yıl boyunca hep öğüt eden değerli hocam sayın Prof. Dr. Turhan Yavuz'a,

Bu mesleği öğrenmemde katkısı bululanan sayın hocalarım Prof. Dr. Hüseyin Okutan'a, Doç. Dr. R. Oktay Peker'e, Doç. Dr. İlker Kiriş'e, Yrd. Doç. Dr. Şenol Gülmen'e,

Aynı klinikte beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

İyi günde kötü günde daima koşulsuz olarak hep yanımda bana destek olan başta anne, babama ve tüm aileme en içten dileklerimle teşekkürü borç bilirim.

Dr. Mustafa ETLİ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.2. Vasküler Giriş Yolları	5
2.2.1. Kateterler	5
2.2.2. AVF	7
2.2.3. AVG.....	17
2.2.4. AV Fistül ve Greft Komplikasyonları	19
2.2.4.1. Tromboz	20
2.2.4.2. Anevrizma	20
2.2.4.3. Enfeksiyon.....	21
2.2.4.4. Kanama	21
2.2.4.5. Arteriyel Steal Sendromu	21
2.2.4.6. Kalp Yetmezliği	22
2.2.4.7. Venöz Hipertansiyon.....	22
2.2.4.8. Kozmetik Problemler	23
2.3. Endotel Disfonksiyonu	23
2.3.1. Endotelin Yapısı ve Fonksiyonları	23
2.3.2. Endotelden Kaynaklanan Mediatorler	25
2.4. Aterosklerozun Patogenezi	25
2.5. Dislipidemi ve SDBH.....	27
2.6. Ateroskleroz, Hiperlipidemi ve Endotel Disfonksiyonu	30
2.7. Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesinde Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) Ölçümü.....	32
2.8. Lipid Düzenleyen İlaçlar ve Mekanizmaları	34
2.8.1. Safra Asidi Bağlayan İlaçlar	34
2.8.2. Nikotinik Asit	34
2.8.3. HMG CoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler).....	34

2.8.4. Fibrik Asit Deriveleri.....	34
2.8.5. Probucol.....	34
2.8.6. Ezetimibe.....	34
2.9. Statinler.....	35
2.9.1. Statinlerin Pleotropik Etkileri.....	36
2.9.2. Statinlerin Kolesterol Düzeyini Düşürücü Etkilerinden Bağımsız Etkileri.....	37
2.9.3. Yapılmış Olan Klinik Çalışmalar.....	38
2.9.4. Statinler ve Diğer Kardiyovasküler Risk Faktörleri.....	38
2.9.5. Statinlerin Kan Basıncı Üzerine Olan Etkileri.....	39
2.9.6. Statinler ve Yeni Gelişmeler.....	39
2.9.7. Statinler-Böbrek ve KVS Üzerinde Olumlu Etkileri.....	40
2.9.8. Statinlerin Yan Etkileri.....	42
2.9.8.1. Hepatik Yan Etkiler.....	42
2.9.8.2. Miyopati.....	43
3. MATERYEL ve METOD.....	44
3.1. Çalışma Dizaynı.....	44
3.2. Çalışma Grubu.....	44
3.3. Arteriovenöz Fistüller.....	44
3.4. Biyokimyasal Testler.....	45
3.5. Radyoloji Labaratuvarı.....	45
3.6. İstatistiksel Analizler.....	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	53
ÖZET.....	61
SUMMARY.....	62
KAYNAKLAR.....	63

SİMGELER ve KISALTMALAR

AS	: Anatomik snuff-box
AV	: Arteriovenöz
AVF	: Arteriovenöz Fistül
AV G	: Arteriovenöz Greft
EDTA	: Etilendiamintetraasetikasit
DEY	: Fonksiyone Damar erişim yolları
HD	: Hemodiyaliz
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
NKF-DOQI	: National Kidney Foundation's Dialysis Outcomes Quality Initiative
PTFE	: Politetrafloroetilen
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetersizliği
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
GFH	: Glomerul Filtrasyon Hızı
FMD	: Endotel bağımlı vazodilatasyon
PWV	: Nabız dalga hızı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Tüneli kılıflı venöz kateterler (21).....	7
Tablo 2. AV bölgeleri.....	10
Tablo 3. İdeal AVF özellikleri	13
Tablo 4. AV fistüllerde tromboz nedenleri.....	16
Tablo 5. AVF komplikasyonları.....	19
Tablo 6. Örneklem grubunun cinsiyete göre dağılımı.....	47
Tablo 7. Örneklem grubunun yaşa göre dağılımı	47
Tablo 8. Örneklem grubunun statin verilme durumuna göre dağılımı	48
Tablo 9. Örneklem grubunun HT olma durumuna göre dağılımı	49
Tablo 10. Örneklem grubunun DM olma durumuna göre dağılımı	49
Tablo 11. LDL ilk ve son değer farkının statin verilen ve verilmeyen gruplara göre bağımsız örneklem T-Testi sonuçları.....	50
Tablo 12. FMD ilk ve son değer farkının statin verilen ve verilmeyen gruplara göre bağımsız örneklem T-Testi sonuçları.....	50
Tablo 13. LDL ilk ve son değer gruplarına statin verilme durumuna göre ilişkili örneklem iki yönlü varyans analizi sonuçları.....	51
Tablo 14. FMD ilk ve son değer gruplarına statin verilme durumuna göre ilişkili örneklem iki yönlü varyans analizi sonuçları.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çeşitli risk faktörleri oksidatif strese ve endotel disfonksiyonuna yol açar.....	31
Şekil 2. Endotel disfonksiyonunu göstermede noninvaziv tanı yöntemlerinden FMD ölçümü.....	33

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği, çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize olan bir sendromdur (1). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ise endojen renal fonksiyonun irreversibl kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin uygulandığı klinik bir tablo oluşturur (2).

Damar erişim yolu hem akut hem de kronik böbrek yetmezliği tedavisinde temel gereksinimdir. 1960'lardan önce diyaliz tekrarlanan arter ve ven ponsiyonları ile gerçekleştiriliyor; bu şekilde damar yolları hızla tükeniyordu. Brescia ve arkadaşları 1966'da radyal arter ile yandaş ven arasında cilt altında bir arteriovenöz fistül (AVF) yapma tekniğini açıkladı ve bu teknik günümüze kadar uygulanan modifikasyonları ile beraber arteriovenöz fistüller için temel teşkil etti (3).

Günümüz kronik hemodiyaliz teknolojisi kolayca dolaşıma giriş yolu olarak kullanılabilen bir yüksek akımlı arteriovenöz fistülü gerektirir. Uygun olduğu sürece otojen venler kullanılmalıdır. Bu maliyet, enfeksiyon ve yabancı madde kullanımına bağlı cilt erozyonu gibi problemleri önler (4).

Ateroskleroz batı dünyasında en sık görülen ölüm nedeni olan büyük ve orta boy arterlerin iç tabakasının fokal bir hastalığıdır. Temel özelliği kabarık, fibrin ve yağdan oluşan, fokal plak veya aterom olan arteriyel intimanın inflamatuvar/fibrotik bir hastalığıdır. Ateromlar büyük oranda kolesterolden oluşan ve fibröz bir şapka ile çevrili olan lipid çekirdeği içerirler. Aterosklerotik lezyonların gelişimi hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara ve diabet gibi risk faktörleri ile hızlanır. Düşük dansiteli lipoprotein ve monosit kaynaklı makrofajların, arteriyel intimaya akışı ve burada birikmesi, yağlı çizgilenmeye neden olur. İnflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, düz kas hücreleri ve kollajen şapkası içeren, fibrin ve yağdan oluşan bir plağın oluşumunu uyarırlar. Bu süreç plak içinde proteaz sekresyonu ve inflamatuvar aktivasyon ile gelişir (5).

Aterosklerozun öncü lezyonları yağ izleri (fatty streak) ve fibröz plaktır. Yağ izleri aterosklerozun en erken görülen bulgusudur. İleri derecede yağ izleri arterin en

iç tabakası üstünde sarı renkli bölgeler olarak görülür. Yağ izleri mikroskopik olarak incelendiğinde köpük görünümü veren intraselüler lipitlerle dolu geniş hücrelerin (foam cells) subendotelyal bölgeye toplanmasıyla karakterizedir. Köpük hücrelerinin bir kısmı düz kas orijinli olsa da esas olarak lipit yüklü makrofajlardır. Yağ izleri komponentleri, makrofaj ve düz kas orijinli köpük hücreleri olarak bilinen geniş lipit yüklü hücrelerin hasarlı veya disfonksiyone endotel hücreleri altına toplanmasıdır. Fibröz plak aterosklerozun en önemli patolojik lezyonudur, hastalıkta görülen klinik bulguların da kaynağıdır. Lezyonlar zamanla arteryel lümen içine büyüyerek kan akımını azaltabilirler (6).

Son dönem böbrek yetmezliğine erişen hastalarda LDL kolesterol seviyeleri çoğunlukla genel popülasyondakine benzer yada daha düşüktür. Fakat bu lipit paterni genellikle yüksek oranda anormal lipit subfraksiyon profilini gizler, çünkü küçük yoğun LDL partikülleri artmıştır. Pekçok retrospektif çalışma, küçük yoğun LDL partikülleri ile artmış koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi bildirmektedir (7-9).

Hiperlipidemi ve ateroskleroz, endotel fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Özellikle düşük dansiteli lipoproteinler birkaç şekilde endotel disfonksiyonu yapar. Düşük dansiteli lipoproteinler yoğunluklarının az olması nedeni ile damar lümeninden intimaya geçebilmektedir. Hiperkolesterolemi olanlarda bu geçiş daha fazla gerçekleşerek zamanla bu bölgede lipid birikimleri oluşmaktadır. Biriken lipidler zamanla inflamasyona neden olmakta ve makrofajların intimaya gelmesi ile enzimler ve oksijen radikalleri ortaya çıkmaktadır. Serbest oksijen radikalleri de endotel hücre membran fosfolipidlerinin peroksidasyonuna sebep olarak sitotoksik etki göstermektedir. Bu durum endotel devamlılığında bozulmaya neden olur. Lipid peroksidasyonu sonucu malonaldehit (MDA) oluşur. Aterosklerozda kan MDA düzeylerinde artış görülmüştür. MDA düzeyinde artış serbest oksijen radikal oluşumu ile ilişkilidir ve hiperlipideminin sonucudur (10).

Hiperkolesterolemi, nitrik oksid (NO)'e bağlı damar relaksasyonunu bozar. NO lokal olarak etki gösteren ve hızlı metabolize olan bir maddedir. Arjininden nitrik oksit sentaz enzimi ile sentezlenir (11). Vasküler düz kasta vazodilatasyonu oluşturur. Bunu hücre içinde guanilat siklazı aktive ederek başlatır. Hücre içinde c-GMP miktarı artar. Bu da miyozin hafif 21 zincirlerini defosforile eder. İntraselüler

kalsiyum azalır ve vazodilatasyon oluşur. Hiperkolesterolemi, hem NO yapımını azaltır, hem de NO'ın aterosklerozdaki inflamasyon nedeni ile oluşan oksijen radikalleri tarafından inaktive edilmesine neden olur (12). Kolesterol yüksekliği arttıkça NO aktivitesinin inhibisyonu giderek hızlanır ve biyolojik olarak aktif NO azalır. Bunun yanında, endotel kaynaklı vazodilatasyon yapıcı bir madde olan prostasiklin yapımı da azalma gösterir.

Günümüzde yüksek etkinlik ve düşük yan etki profilinden dolayı, en çok kullanılan antihiperlipidemik ilaçlar, HMG CoA redüktaz inhibitörleri olan statinlerdir. Statinler, kolesterol biosentezindeki hız kısıtlayıcı enzimi inhibe edip, kolesterol biosentezini azaltarak, aterosklerotik lezyonun içeriği olan kolesterolü azaltmış olurlar (13).

Statinlerin pleiotropik etkileri ile ilgili daha ileri kanıtlar ise anjiyografi ile yapılan plak stabilizasyonu çalışmalarından elde edilmiştir. Bu çalışmalarda statin verilmesiyle aterosklerotik plak progresyonundaki azalmaya oranla klinik yarar çok daha fazla gözlenmiştir.

Statinler lipit düşürücü etkilerine ek olarak, antiinflamatuvar-antioksidan-endotel stabilize edici-immunomodulatuvar ve antifibrotik özellikler taşırlar. Statinler ateroskleroza; endotel hücrelerinin apoptozunu, arteriyel tunika medianın fibroblastlarının etkisini, ateromu oluşturan immün süreci ve proinflamatuvar sitokin ağını engelleyerek önleyebilirler. Bu sayede kardiyovasküler hasarın önlenmesinde terapötik rolleri çok geniş bir sahaya yayılmaktadır (14).

Bu çalışmamızda; düzenli ve yeterli şekilde, en az 6 aydır, son dönem böbrek hastalığı nedeniyle hemodiyalize giren, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen LDL değeri 100 mg /dL'nin üzerinde seyreden, statin kullanmayan, aktif bir inflamatuvar hadisesi olmayan, nütrisyonel açıdan stabil hastalarda, çalışma grubuna 3 ay süre ile 20 mg/gün atorvastatin kullanıldı. Atorvastatin tedavisinin antihiperlipidemik etkilerinin yanında endotel disfonksiyonu üzerine etkisine akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation, FMD) testi ile bakarak statinin arterio venöz fistül açıklığı üzerine etkilerini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KBY Evreleri ve Nedenleri

Kronik böbrek yetmezliği, çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize olan bir sendromdur (1). SDBY ise endojen renal fonksiyonun irreversibl kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin uygulandığı klinik bir tablo oluşturur (2). Böbrek yetersizliği olan bir olguda üç ay veya daha uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silindirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalık göstergeleridir (1).

National Kidney Foundation's Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI) grubu tarafından yayınlanan kılavuzun amacı KBY'nın evrenmesini, evre ve komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi belirlemektir (15). GFH azalması ile komplikasyonların ortaya çıkışı ve şiddetinin artışı arasında direk ilişki bulunmaktadır. Yine bu bilgiler ışığında kılavuzda önerilen orta düzeyde GFH azalması olan hastalarda ($< 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) komplikasyonlar değerlendirilmeli ve tedavi edilmeli. Ağır GFH azalması olan hastalar ($< 30 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) nefrologia yönlendirilmeli ve son dönem böbrek yetersizliği ($< 15 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) olan hastalara renal replasman tedavisi (RRT, diyaliz/transplantasyon) başlanmalı.

NKF-DOQI kılavuzuna göre KBY tanımı:

1. GFR'de azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması

2. Böbrek hasarı olsun ya da olmasın, GFR'nin 3 aydan uzun bir sürede $60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ 'den düşük olması Johnson ve arkadaşlarından alınmıştır (15).

Kronik böbrek yetmezliğinin en sık görülen nedenler arasında diyabetik nefropati, kronik glomerülonefrit, hipertansiyon, polikistik böbrek hastalığı, ürolojik bozukluklar vardır. Kronik böbrek yetmezliğinin Amerika Birleşik Devletleri'ndeki en sık rastlanan iki nedeni diyabetik nefropati ve hipertansiyondur. Ülkemizde ise

son yıllarda yapılan çalışmalarda KBY'li olguların benzer bir etyolojiye sahip bulunduğu dikkati çekmiştir (16).

2.2. Vasküler Giriş Yolları

Damar yolu hem akut hem de kronik böbrek yetmezliği tedavisinde temel gereksinimdir. 1960'lardan önce diyaliz tekrarlanan arter ve ven ponsiyonları ile gerçekleştiriliyor; bu şekilde damar yolları hızla tükeniyordu. Ancak 1960'da bu durum Quinton ve arkadaşlarının, arter ve ven arasına yerleştirdiği silastik bir tüp ile ilk eksternal arteriovenöz şantı (Scribner şant) tanımlaması ile radikal olarak değişti. Fakat enfeksiyon ve tromboz gibi komplikasyonların şantın ömrünü oldukça kısıtlaması periferik sirkülasyona giriş yolu olarak yeni arayışlar gerektirdi. Bresciave arkadaşları 1966'da radyal arter ile yandaş ven arasında cilt altında bir arteriovenöz fistül (AVF) yapma tekniğini açıkladı ve bu teknik günümüze kadar uygulanan modifikasyonları ile beraber arteriovenöz fistüller için temel teşkil etti (3).

2.2.1. Kateterler

Hemodiyalizin ilk senelerinde kullanılan Scribner şantı, komplikasyonları nedeni ile popülerliğini yitirmiştir ve yerine artık yüksek akımlı tek veya çift lümenli poliüretan diyaliz kateterleri kullanılmaktadır (17).

Tek veya çift lümenli kateterler internal juguler, subclavian ya da femoral vene kolayca takılabilir. Kateter takıldıktan hemen sonra kullanılabilir. Femoral ven kateterizasyonu enfeksiyona en açık bölge olması nedeniyle en az tercih edilen lokalizasyondur. Kullanım süresi bir haftayı geçmemelidir. Ayrıca ileride transplantasyon planlanan hastalarda iliak venlerde tromboza yol açabilmesi riski nedeni ile kullanılmamalıdır. Subclavian ven kateterizasyonu fistül planlanan kol tarafına venöz darlığa yol açması nedeni ile uygulanmamalıdır. Subclavian ven kateterizasyonu sırasında pnömotoraks ve hemotoraks riski vardır; ayrıca atriuma kadar uzanan kateterizasyonlar tehlikeli aritmilere yol açabilir. Bu nedenle mutlaka takıldıktan sonra kullanım öncesi radyografik olarak pozisyonu saptanmalıdır. Santral septik ven trombozu geçici kateterlerin en ciddi komplikasyonudur. Fonksiyon kusuru, tromboz ve/veya enfeksiyon varlığında kateter çıkartılarak başka bir bölgeden yeni bir kateter yerleştirilebilir. Sepsis, genellikle kateterin takılırken

ve diyalizde kullanımı sırasında uyulması gereken aseptik teknikteki yanlışlardan dolayı ortaya çıkar. Enfeksiyon ajanı genellikle stafilokoklardır; ateş, lökositoz ve sepsisin diğer bulguları ile karakterizedir. Cilt giriş yerinde püy görülebilir veya görülmeyebilir. Tedavi kateterin çıkarılıp uygun antibiyotiklerin verilmesidir (18).

Santral venöz kateterler pozisyon değiştirebilir, bükülerek ya da içi tromboze olarak tıkanabilir. Eğer kateter normal fonksiyon görmüyorsa, hem giriş hem de çıkış kanalları nazıkçe aspire edilebilir. Kateter radyopak ise düz bir grafi yanlış pozisyonu ya da bükülmeyi gösterebilir. Trombolitik ajanların kateter içine verilmesi trombüsleri temizleyebilir. Geçici hemodiyaliz kateterlerinin yol açtığı santral venöz trombozunun gerçek insidansı belli değildir. Ancak, özellikle subclavian trombozu çok da nadir değildir. Çoğu zaman semptomatik olmasa da, ekstremitede şişliğe yol açabilir. Tanı en güvenilir olarak venografi ile konulur. Bunu takip eden pulmoner emboli insidansı düşüktür ancak trombozun proksimalinde fonksiyone bir arteriyovenöz fistül var ise, ödemi azaltmak için fistül bağlanabilir. Ödem ileri boyutta ise, trombolitik tedavi ve stenzun balon dilatasyonu bazı hastalarda yararlı olabilir (19).

Cilt altı tünel açılarak yerleştirilen özel kateterler hem acil vasküler giriş yolu, hem de kalıcı vasküler giriş yolu olarak uzun süreli hemodiyaliz için kullanılmaktadır. Bu kateterlerle arteriyovenöz greftin olgunlaşmasına kadar geçen sürede bir köprü teşkil etme, kalıcı damar yolu olma rolüne değişmiştir. Son on sene içinde geleneksel kafsız kateterlerin yerini bu cilt altı tüneline yerleştirilen Kafli kateterler almıştır. Ancak bu kateterlerde de karşılaşılan en büyük sorun kullanımla artan tromboz insidansıdır. Bu komplikasyon geliştiğinde ürokinaz ve alteplaz (rekombinan doku plazminojen aktivatörü) kullanımının kateter ömrünü anlamlı olarak uzattığı bildirilmektedir.

Kalıcı kateter uygulanan hastalara genel popülasyondaki kontrendikasyonlara dikkat edilerek profilaktik warfarin veya klopidogrel verilmesi son yıllarda giderek yaygınlaşmaktadır. Kalıcı kateter kullanımında profilaktik antikoagülanlar INR=2-2,5 olacak şekilde verilir. Kalıcı kateterde arka arkaya üç diyalizde kan akım hızı 450 ml/dk altında kalırsa kateterin tıkanma olasılığı çok yüksektir, trombolitik tedavi lokal veya sistemik olarak denenmelidir (20).

Tablo 1. Tüneli kılıflı venöz kateterler (21).

Avantajları	Dezavantajları
Kolayca yerleştirilebilir.	Yüksek morbiditesi vardır (trombozis, enfeksiyon)
Olgunlaşmasına gerek yok, acil olarak kullanılabilir.	Kalıcı santral stenoz ve tıkanma riski mevcuttur.
HD için tekrarlayan cilt kanulasyonu gerekmiyor.	Konforsuzdur ve kozmetik problemlere yol açar.
Kısa süreli hemodinamik değişiklik yaratmaz, kardiyak atım ve myokardiyal yüklenmeye yol açmaz.	Beklenen kullanım süresi diğerlerine göre kısadır.
Fistül olgunlaşmasını bekleyen hastalarda acil hemodiyaliz gereken hastalarda kullanılabilir.	Tüm BFRs düşük, dolayısıyla diyaliz süresi uzamaktadır
Fiyatları ve yerleştirme maliyeti azdır.	

2.2.2. AVF

Kalıcı hemodiyaliz giriş yolu için hazırlık, uygun hemodiyaliz tedavisini planlamak için kalıcı giriş yolunun sağlanması gerekir. Glomerül filtrasyon hızı (GFR): 30 ml/dk/1.73m² (KBY: stageIV)'den düşük olan hastalar tüm KBY tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilmelidir. Bu seçenekler diyaliz ve renal transplantasyondur. Zamanında bu yöntemlerin uygulanması ve eğer diyaliz yapılacaksa kalıcı damar giriş yolunun sağlanması gerekir (22).

KBH evre 4 veya evre 5 hastalarında kolun üst ve alt tarafındaki venler diyaliz için kalıcı giriş yolu olarak kullanılabilirdiğinden bu kolda kan alınmaması, intravenöz kateter yerleştirmemesi gerekir. Diyaliz öncesi hastalarda kalıcı fonksiyonel giriş yolunun sağlanması gerekir. Diyalize başlanmadan 6 ay öncesinde fistülün açılması önerilir. Bu zaman içerisinde fistülün değerlendirilmesi, gerekirse revize edilmesi mümkün olur. Greftlerin yerleştirmesi diyalizden 3 ya da 6 hafta önce yapılması gerekir. Kalıcı HD giriş yolu açılmadan önce iyi bir öykü alınmalı, vasküler muayene yapılmalı ve mümkünse üst extremité doppler USG yapılmalıdır.

NKF DOQI tarafından 1997'de vasküler giriş kılavuzu oluşturuldu. Bu girişim fistül için girişimleri daha da cesaretlendirdi.

Hastalar venlerin korunması, fistül açılması ve fistülün olgunlaşması konusunda eğitilmeleri gerekir. Subclavian ven kateterizasyonu santral ven stenozu ile ilişkilidir. Subclavian ven stenozu aynı kolda fistül açılımına engel olmaktadır. Böbrek hastalarında geçici kataterizasyon için subclavian ven kataterinden kaçınılmalıdır. Santral ven stenoz ve okluzyon insidansı uzun süreli periferel katater veya venöz port takılanlarda % 7 bulunmuş. Santral uzun süreli kateterizasyon aynı zamanda üst extremite trombozu ile ilişkili bulunmuştur. Üst extremite venöz tromboz insidansı % 11 ve % 85 bulunmuştur. Bu da üst extremite fistül kaybına yol açmaktadır (4).

En ideal olanı hastaların hemodiyaliz başlangıcında fonksiyonel kalıcı giriş yoluna sahip olmalarıdır. Giriş yolunun özelliği sadece yeterince kanı diyaliz için dağıtmakla kalmamalı aynı zamanda rahat kanüle edilebilmelidir. Genelde giriş yolu kan akımı yaklaşık olarak 600 ml/dk, cilt yüzeyinden 0,6 cm'den daha altta olması, en küçük çapı 0,6 cm olmalıdır. Fistülün hem büyüklüğü hem de anatomik kalitesi, venöz arteryel komponentlerin matürasyonunu etkiler. Hasta HD'e girmeden önce fistül açılırsa fistülün olgunlaşması için zaman olur, gerekirse başka giriş yolları denenebilir, böylece HD başladığında geçici giriş yollarından da kaçınılır (4).

Böbrek hastalarında hasta nefroloğe yönlendirilmeli gerekli medikal ve diyet tedavisi ile böbrek fonksiyonları korunmaya çalışılır. Daha sonra KBY evre 5 hastalar fistül için hazırlanır. Çalışma grubu konsensusu fistülün cerrahi sonrası şişlik ve greftin tünel dokusuna yapışıklığı göz önüne alınarak 3 hafta da olgunlaşabildiği savunulmuştur. Böylece ideal bir fistül açıldıktan 3 ile 6 hafta sonra kullanılabilir. Fistül açılmadan önce ven matür olmalıdır, fiziksel ve fonksiyonel olarak normal olmalıdır. Çalışma grubu ilk bir ay içerisinde fistülün kullanımını önermemektedir, çünkü kanülasyon sonrası hematoma, infiltrasyon fistül kaybına yol açmaktadır. Genelde fistül olgunlaşmış olgunlaşmadığı veya fistül kaybı olup olmadığı için önerilen süre 6 ile 8 haftadır. Bu süreden sonra başarılı bir şekilde çalışıyorsa kullanılabilir, iyi bir fistülün özelliği şunlardır: Diyaliz için yeterli kan akımı sağlamalı, kan akımı 600 ml/dk'den fazla olmalı, çapı 0,6 cm'den fazla olmalı, kanülasyon için iyi lokalize edilmeli, tekrarlayan kanülasyon için iyi palpe edilmeli, derinliği yaklaşık 0.6cm (ideal derinlik 0.5cm-1cm) olmalıdır. Buna rağmen extremite de iyi kan akımının olduğu fistül geliştirilmesi konusunda tanımlayıcı veri

yoktur. Böylece fistül olgunlaşınca kadar el-kol egzersizleri önerilir. Genellikle fistül kaybı damarın venöz dalının kan akımının bozulması sonucu oluşur. AVF öncesi damarın görüntülenmesi ve hastanın sistemik olarak incelenmesi gerekir. Preoperatif incelemede doppler USG tercih edilebilecek medottur. HD'e hazırlanan KBY hastaları AVF için hem arter hem de venin görüntülenmesi gerekir. Preoperatif hastalarda görüntülenme oranları gittikçe artmaktadır (23).

Çoğu çalışma başarılı fistül için çapı 2-2,5 mm'yi önermektedir. Yapılan önemli çalışmalarda fistül için görüntülenme yapılanlarda % 63 oranında çap 2.5 mm bulunurken görüntülenme yapılmayanlarda bu oran % 14 bulunmuştur. Doppler USG cerrahinin planlanmasında, hastanın klinik değerlendirilmesinde cerrahlar tarafından gittikçe artan oranda kullanılmaktadır. Genel olarak vasküler görüntüleme kabul edilmiş bir standart bulunmamaktadır. Arteryel değerlendirmede nabız, kan basıncı ölçümü, palmar ark, doppler USG, arterin kalsifikasyonuna bakılır. Preoperatif arteryel çapı 1.6mm'den küçük ise açılan radiosefalik fistül yüksek oranda fistül kaybı ile sonuçlanır. Başarılı fistül yapımı için en az fistül çapı 2 mm olmalıdır. Ven değerlendirilken lümenal çapı 2,5 mm veya yukarısı olmalı; proksimal santral ven tercih edilmeli ve vende obstrüksiyon olmamalıdır. Santral ven doppler USG ile incelenmelidir. Invaziv venografi ile karşılaştırıldığında Doppler USG santral ven okluzyonunu tesbit etmede % 97 spesifik ve %81 sensitiftir. Alternatif olarak venografi ve MR anjiyografi santral ven incelenmesinde kullanılabilir (4).

Vasküler giriş yolu (AVF) cerrahisinin klinik değerlendirmeye mi yoksa vasküler görüntülemeye göre mi olduğu konusunda çalışma yoktur. Randomize prospektif çalışmalara yeterince ihtiyaç vardır. Yalnız son veriler vasküler görüntülemelerin arttığı yönündedir. Çalışma grubu konsensusu damar görüntüleme rehberliğini önermektedir.

Günümüz kronik hemodiyaliz teknolojisi kolayca dolaşıma giriş yolu olarak kullanılacak bir yüksek akımlı arteriovenöz fistülü gerektirir. Uygun olduğu sürece otojen venler kullanılmalıdır. Bu maliyet, enfeksiyon ve yabancı madde kullanımına bağlı cilt erozyonu gibi problemleri önler (4).

Tablo 2. AV bölgeleri

1) Radyo-sefalik
2) Ulna-bazilik
3) Brakio-sefalik
4) Brakio-bazilik(ters akımlı)
5) Sefan venin loop tarzında interpozisyonu
6) Safeno-femoral(loop)
7) Safeno-popliteal(düz)

Bir AV fistülün yeterliliği uzun süre hemodiyalize olanak verecek şekilde açık olması, komplikasyonların azlığı ve kolay uygulanabilirliği ile doğru orantılıdır. İlk defa AV fistül yapılacak bir hastada ilk seçilecek yer kullanılacak ekstremitenin en distal kısmıdır. AV fistül tıkanıldığında yeni bir arteriyovenöz fistül için seçilecek yer tıkanma bölgesinin hemen proksimali ya da karşı ekstremitenin en uygun olan en distal bölgesidir.

Kalıcı damar yolu sağlamak için temel gereksinimler:

- 1) Oluşturması kolay olmalı
- 2) Lokal anestezi altında yapılabilmesi
- 3) Kolayca ponksiyone edilmeli
- 4) Uzun ömürlü olmalıdır

AV fistül yapılacak olan ekstremitede damarlar girişimden en az 10 gün önceden istirahate alınmalı ve ponksiyondan kaçınılmalıdır. Bunun yanı sıra arteriyel sistemin yeterli olup olmadığı belirlenmelidir (Allen testi). Diyaliz gerektiren hasta girişimden önce diyalize alınarak metabolik kondisyonu düzeltilmeli ve kanama, pıhtılaşma ve trombosit değerleri uygun sınırlarda olmalıdır.

Kolda hedef, olabilecek en distalde bir fistül yapmaktır. Bu şekilde, proksimal yönde daha fazla sayıda ven genişleyebilecek ve zaman içinde giriş yolu olarak birkaç yerden yararlanılabilecektir. Buna ek olarak distaldeki AV fistül durduğunda hemen proksimaline yeni bir fistül açmak mümkün olacağından kol ekonomik olarak kullanılabilir.

‘**Anatomik snuff-box**’(AS) başparmağın tabanında ekstensör pollisis kasının tendonları arasındaki yerdir (enfiye çukuru) ve hemodiyaliz için vasküler cerrahiye başlanılacak ideal bir bölgedir (24).

AS avantajları şunlardır:

1. Arter ve venin rahatlıkla bulunabileceği basit bir girişimdir.
2. Giriş yolu olarak yaygın bir vasküler segment elde edilir.
3. Tıkanığında ön kol proksimalinde yeni bir AV fistül yapılma olasılığı her zaman vardır.

AS'ın uygun olmadığı ya da fonksiyone edilmediği durumlarda el bileğinde radyosefalik fistül (Brescia-Cimino) yapılmalıdır. Bu fistül yapılmadan önce Allen testi ile ulnar arterin (elin dominant arteri) patent olup olmadığı ortaya konmalıdır. Radyo sefalik fistüllerin hemodiyaliz için kanüle edilebilecek yeterlilikte olgunlaşması 2 ile 12 haftalık bir süre gerektirir. Cilt altı sefalik vende pulsatil akım hissedilmesi fistül olgunlaşmasının tamamlandığını gösterir. Hastanın lastik bir topu sıkması akımı arttırarak fistül olgunlaşmasını hızlandırabilir. Diabet ya da sistemik lupus Eritromatozuslu hastalarda olduğu gibi eğer radyal arter kalınlaşmış ya da yetersiz bir akıma sahip ise fistül olgunlaşmayabilir. Genellikle daha evvelki venöz kanülasyonlara bağlı nedbeleşme veya tromboz gelişmesine bağlı olarak sefalik ven de fistül gelişmesine engel teşkil edebilir. Bu durumda diğer fistül alternatifleri gündeme gelecektir. Tabiatı ile daha iyi bir ven, ulnar arterin yakınında olabilir ve ulnobazilik AV fistül yapılabilir. Ancak daha evvel yapılmış fonksiyone olmayan bir radyosefalik fistül varlığında radyal arterin patent olup olmadığı arteriografik olarak belirlemeden ulno-bazilik fistül yapılması önerilmez. Çünkü eğer ulnar arter de tromboze olursa elin dolaşımı sadece anterior interosseöz artere bağlı kalacaktır. Bu da yetersiz beslenme ve iskemiye yol açacaktır (4).

El bileği ya da önkolda uygun damar yapısı yoksa veya önceden yapılan AV fistül çalışmıyorsa, antekübital bölgede brakial arter kullanılarak üç ayrı tip fistül yapılabilir. Sefalik ven bu bölgede kolayca bulunarak brakial artere anastomoz edilebilir. Sefalik ven klavikula altından klavipektoral fasyayı delip geçene kadar subkütan yerleşimlidir. Brakial arter ile yapılan fistüllerde kan akımı daha yüksek olduğundan, fistül olgunlaşması daha kısa sürecektir. Eğer bu bölgede sefalik ven

anastomoz için uygun değil ya da daha önceden kullanılıp tromboze olmuş ise brakiobazilik fistül de yapılabilir. Her ne kadar birbirlerine yakın komşuluğu sebebiyle bazilik ven ile brakial arter arasında kolay bir AV fistül yapılabilir olsa da bu tip fistül, bazilik venin cilt altı yağ içinde derin yerleşmesi ve dirsekten yaklaşık 5 parmak mesafede kolun derin fasyası altına girerek kronik hemodiyaliz için sınırlı bir uzunluğu olması sebebi ile bir takım problemler yaratır.

Bu problemi halletmek için iki teknik denenebilir:

1. Veni proksimalde plike etmek ve distalde valvüler mekanizmasını bozmaktır; bu şekilde distal ya da ters yönlü akım venin dallarını doldurarak önkoldaki venlerin genişlemesine yol açacaktır.
2. Bazilik venin distalde bağlanıp kesilerek proksimale doğru aksiler vene kadar prepare edilmesi ve cilt altı bir tünelden geçilerek brakial arter uç-yan anastomoz edilmesidir; bu şekilde aksiler vene kadar cilt altı yeterli uzunlukta ven elde edilmiş olur (4).

Ön kol venleri yetersiz olduğunda hastanın bacağından alınan safen ven, loop tarzında, brakial arter ile dirsek seviyesinde ya da daha yukarıda uygun bir ven arasına yerleştirilebilir.

Koldaki damar yapısı uygun olmadığında bacak kullanılabilir. Ancak bacağın kullanılmasında bazı teorik sakıncalar vardır: Birincisi venler çok derindedir ve ikincisi arterler ateroskleroza bağlı düşük kalitede olabilirler. Derin yağlı dokuda yerleşmiş olan safen venin cilt altına getirilmesi gerekir. Eğer pulse eden bir popliteal arter varsa popliteal fossanın üst kısmında ekspoze edilir ve kasıktan dize kadar bütün yan dallar bağlanarak mobilize edilen safen venin ayrı bir insizyon ile cilt altı tüneline alınması ile düz bir uç-yan safenopopliteal AV fistül gerçekleştirilir. Çoğu yaşlı insanda olduğu gibi eğer popliteal arter uygun değilse, kasıktaki femoral arter kullanılarak safen venin mobilizasyonu ve cilt altı tüneline alınmasını takiben loop tarzı uç-yan loop safenofemoral AV fistül yapılabilir (25).

İdeal bir arteriovenöz fistül, uzun bir süre düzenli ve tekrarlayan diyaliz yapılmasına izin vermelidir (Tablo 3).

Tablo 3. İdeal AVF özellikleri

1) Yüksek kan akımı olmalı. İyi bir akımı bulunan arter olduğu kadar iyi bir akımı olan ven de gereklidir.
2) Kolayca kanüle edilebilecek yeterli bir çapı bulunmalı.
3) İki iğnenin girişine ve kolayca iğne giriş yerlerinin değiştirilmesine izin verecek uzunlukta olmalı.
4) Lokal anestezi altında nispeten hızlı bir operasyonla oluşturulabilmeli.
5) Enfeksiyon ve tromboz gibi komplikasyon oranları düşük olmalı
6) Uzun bir dönem açık kalmalı.

Başarılı bir internal AV fistül oluşturmak için üç şey çok önemlidir. Birincisi, kalsifikasyon gibi ateromatöz hastalık bulgusu olmayan ve normal nabız bulgusu bulunan uygun akımlı bir arterdir. 1.5 mm'den küçük arterlerde, fistül için yeterli kan akımı sağlamak oldukça zordur. İkincisi, çapı 3 mm'den daha büyük ve stenotik hastalığı olmayan bir vendir. 3 mm'den küçük venlerde başarılı bir fistül oluşturulamaması yanı sıra bu venler diyalize izin verecek bir maturasyon da gösteremezler. Üçüncüsü ise, zarar görmemiş ve fistül açılmasıyla artmış kan akımını drene edebilecek aksiller ve subklavian venin bulunmasıdır (26). Arteriovenöz bir fistül operasyonu, genellikle lokal anestezi ile yapılır. Hastanın kooperasyon probleminin olması veya doktor ile hastanın lokal anesteziyi tercih etmemesi durumunda genel anestezi uygulanabilir. Anestezi seçiminin fistül akımında önemli bir yeri vardır. Genel anestezide kardiyak atım azalır ve dolayısıyla da fistül akımı azalır. Brakial ve supraklavikuler rejyonel anestezi arteriyel periferik vazodilatasyon ile kan akımını artırabilir.

Operasyon prosedürü, seçilen arter ve ven arasına bir anastomoz yapılmasını içerir. Steril hazırlık ve örtüm sonrasında, AV fistül yapılacak lokalizasyona uygun bir insizyon yapılır. Fistül için seçilen venin dalları bağlanarak ven hazırlanır. Bu esnada, farkına varılmadan venin bükülmesini engellemek için venin traktının iyi belirlenmesi gerekir. Venin distali bağlanır. Arter dalları bağlanarak anastomoz için hazırlanır. Arter ve venin çapına göre değişmekle birlikte 0,5-1 cm arasında bir uzunlukta her iki damarı da anastomoz için hazırlamak gerekir. Bu sırada arter ve vene fazla hasar verilmemeli, dikkatli disseksiyon yapılmalıdır. Arterle ven arasında

0,5-1 cm uzunlukta, gergin olmayan bir anastomoz yapılıdır. Anastomoz çapı küçük olduğunda trombüs, büyük olduğunda steal sendrom riski ortaya çıkar. Anastomoz 6/0 ya da 7/0 polipropilen monofilaman bir suture ile kontinü olarak yapılıdır (27). Bir AV fistül için 4 tip anastomoz yapılabilir. Bu anastomozlar yan - yana, uç arter - yan ven, uç ven - yan arter ve uç - uca'dır. Yan yana olan anastomozlarda elde venöz hipertansiyon komplikasyon riski potansiyel olarak daha fazladır. Bu komplikasyon başlangıçta nadir olarak görülür. Fistül matürasyonu tamamlanıncaya kadar venöz sistemde bulunan kapakçıklar sayesinde venöz hipertansiyondan korunur. Zamanla kapakçıklarda bozulma olması üzerine elde venöz basınç artar ve siyanoz, ağrı ve ödem gelişmeye başlar. Venin distali bağlanması sonucunda eldeki artmış venöz basınç azaltılır. Eğer venöz basınç, zamanla infeksiyon ve atrofi gelişmesi azaltılamaz ise AV fistül yetmezliği başlayacaktır. Uç arter-yan ven anastomoz yapılan fistüllerde arteriyel steal sendrom riski azalmıştır. Ama venöz hipertansiyon riski yüksektir. Uç ven-yan arter şeklinde yapılan anastomoz en sık kullanılan yöntemdir. Elde venöz hipertansiyon oluşma riski en azdır ve en yüksek akımı sağlamaktadır. Ulnar arter ve distal radyal arter fistül kan akımına yaklaşık % 30 kadar bir katkıda bulunmaktadır. Bu katkı fistül kan akımına önemli bir artışa neden olmaktadır. Aynı zamanda steal sendrom için de potansiyel bir problem ile karşı karşıya kalmaya neden olmaktadır. Elde soğukluk ve solukluktan parezi veya paresteziye kadar değişen semptomlar ortaya çıkabilir. Distal radyal arterin bağlanması steal sendrom örneklerinin çoğunda semptomların gerilemesine neden olur.

Fistülün tamamlanması ve klemplerin açılmasıyla fistül anastomozunda ve venöz uçta "trill" hissedilmelidir. Trill alınmayan olgularda ameliyat sırasında doppler ultrasonografi incelemesi ile akım kontrol edilebilir. Eğer elle ya da doppler ultrasonografide sert pulsatile bir akım varsa distal obstruksiyon anlamına gelmektedir. Bunların varlığında düzeltilebilen stenoz alanının görülebilmesi için ameliyat sırasında ya da erken postoperatif dönemde ven içinden yavaşça geçirilen balon kateterle veya floroskopi altında intravenöz kontrast madde verilerek inceleme yapılabilir.

Proksimal ya da distal de fistül açılımı ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bununla beraber çoğu cerrah pratiklerde distalde giriş yolu

açılmasını önerirler. Genelde öncelikli olarak giriş yolu sırası periferden santrale olmalıdır. Öncelikli olarak enfiye çukurundan başlayıp daha sonra sırası ile el bileği, ön kol sefalik fistül, orta hat sefalik fistül şeklindedir. Ön kolda fistül mümkün değilse antekubital fistül, dirsek ve sonuçta transpoze bazalik fistül denenir. Fistül mümkün değilse greft denemelidir. Ön kol kısmında greft başarısız olursa üst kol ile değiştirilebilir, femoral kısımda giriş yolu düşünülmeden önce tüm üst ekstermite kısmında giriş yolu denemelidir. Greftlerde problem olursa göğüs ön kısmında ve internal juguler ven kateteri düşünülebilir. Kateter yerleştirmeden önce venöz sistemin radyolojik olarak değerlendirilmesi gerekir. Uzun süreli fistül oluşturmak hem hasta hem de doktor için çok zor olmaktadır. Öncelikli olarak distalden başlayıp proksimale gitmek hem üst kısmın korunması hem de ileriki zamanlarda oluşacak problemlerden dolayı o bölgenin kullanılması sağlanmış olacaktır. Öncelikli olarak distal kısmın by-pass edilip proksimalde giriş açmak hem hasta hem de fistülü açan kişi için tam bir trajedi ile sonuçlanır. Proksimalde giriş için öncesinde görüntüleme yapılması önerilir; çünkü daha sonra arteryel çalma meydana gelebilir (4). Fistüller daha çok tercih edilir; çünkü komplikasyon oranları ve tromboz riski daha düşüktür, daha az müdahale gerektirir; ömürleri uzundur. Prostetik greftlerde fistüllere göre 3 ile 7 kat daha çok komplikasyon gelişir. Fistül açılması ve devam ettirilmesi için gereken maliyet çok düşüktür. Fistüllerin grefte göre enfeksiyon ihtimali daha düşüktür. Enfeksiyona yatkınlık bakımından perkütan kateter ve subkutan port kateterinden daha az risklidir. KBY hastalarında vasküler giriş yeri enfeksiyonları sık görülmekte ve ölümlerin önemli bir nedenini oluşturmaktadır (4).

Hastaya postoperatif dönemde oluşabilecek venöz hipertansiyon, steal sendromu ve trombus açısından açıklayıcı bilgiler verilmelidir. Fistülün maturasyonu için 6-8 haftalık bir süre geçmesi gerekmektedir. Bu süreç içerisinde fistül kan akımı artar ve ven duvarı arteriyalize olur. Fistül maturasyonu sırasında, etraf dokularda hematoma ve fistül içerisinde trombus oluşabilir. Fistül maturasyonu için hastalara bir takım egzersiz programları öğretilmesi önerilse de bu egzersizlerin çok belirgin bir faydasının olmadığı kabul edilmiştir.

Tablo 4. AV fistüllerde tromboz nedenleri

1) Cerrahi Nedenler
Yetersiz cerrahi teknik
Yetersiz arteryel akım
Neointimal fibroplaziye bağlı venöz dönüş obstrüksiyonu
Anevrizma oluşması
2) Diyaliz personelinin yetersiz bakımı
Yanlış ponksiyon tekniği
Yeni olgunlaşmamış fistülün erken kanülasyonu
Kanül çıkarıldıktan sonra ponksiyon yerine aşırı basıncı uygulama ve çok gergin bandaj yapma
3) Vasküler komplikasyonlara yol açan risk faktörleri
Uzamış sistemik hipotansiyon
Üremik koagülopati
Hiperlipidemi
Sigara içimi

Snuffbox fistül, ekstensor pollicis longus ve ekstensor pollicis brevis tendonlar arasında radyal arter ve sefalik ven arasında yapılır. Geleneksel Brescia-Cimino fistülüne göre daha cazibeli gözükürken Snuffbox AV fistülün, daha az disseksiyon yapılması ve dirsekleşme olmaması gibi avantajları vardır. Ayrıca kronik diyaliz ihtiyacı olan hastaların proksimal vasküler sistemi bu şekilde korunmuş olur. Yara yeri komplikasyonları, disseksiyonun az olması ve flep hazırlanmaması nedeniyle belirgin olarak azalmıştır. Damar çapları küçük olsa da uzun dönem açık kalma oranları, Brescia-Cimino fistülü ile karşılaştırıldığında benzerdir (28). Fistüller, DOPPS (Result the dialysis outcomes and practise patteins studys) grubu fistüllerin açıldıktan ilk bir ay içerisinde kanüle edildiğini göstermiştir. Fistüllerin fonksiyon kaybı FM ve doppler USG ile gösterilebilir. Çoğu çalışma fistül matürasyonu açısından venöz çapı > 0,4 cm ve kan akımı (500 ml/dk), % 35 prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir. Kadınlarda fistül çapının 0,4 cm ve üstünde olması açısından % 40'a karşılık % 69 oranla erkeklere göre daha az sahiptirler. Tüm bunlara rağmen diyaliz hemşireleri tarafından fistül matürasyonu % 80 bulunmuştur.

Çok sayıda akım yoluna sahip fistüllerde yan dal venler bağlanarak bu durumdan kurtarmak mümkündür. Çoğu yaşlı hastalarda fistül matürasyon kaybı artmaktadır. Fistülde matürasyon olup olmadığını fistül açıldıktan 6 hafta sonra FM ve USG ile kontrol edilmelidir (29).

2.2.3. AVG

Genellikle birkaç defa fistül açılmış ve başarılı olmamış ya da zaman içinde durmuş olan hastalarda AV fistül için uygun bir ven bulunmayabilir ve artifisyal materyallerin kullanımı gündeme gelebilir. Kullanılabilecek artifisyal materyaller Dakron, spark'ın mandril, sığır karotis heterogrefti, insan umbilikal veni (Dardik biogreft) ve genişletilmiş politetrafloroetilen (PTFE) dir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların sürvileri uzarken daha güç damar yolu problemleri ile karşılaşmakta ve artifisyal materyallere olan ihtiyaç artmaktadır. Bunun yanında, obesiteye bağlı olarak hastanın otojen venini ponksiyone etmekte karşılaşılabilecek olan zorluklar öngörüldüğünde ya da A-V fistülün olgunlaşması için yeterli zaman olmadığı durumlarda artifisyal materyaller kullanılabilir (30).

Günümüzde en çok tercih edilen materyal PTFE'dir. PTFE üst ve alt ekstremitede kullanılabilir. Üst ekstremitede önkol ya da üst kolda, düz ya da loop tarzında, uygun arter ve ven arasına interpoze edilir. Önkolda radial arter ya da ulnar arter ile antekübital fossada uygun bir ven arasına düz bir köprü grefti konabileceği gibi yine önkolda antekübital fossada brakial arter ya da bifürkasyon sonrası proksimal radyal arter ile yandaş patent bir ven arasına loop tarzı bir greft konabilir. Üst kolda ise dirsek düzeyinde brakial arter ile aksiler ven arasına düz bir köprü grefti ya da aksilla seviyesinde aksiler ven ve arter arasına loop tarzı bir greft de yerleştirilebilir. Genellikle tercih edilen greft boyu loop için 45 cm, düz için 25-30 cm ve greft çapı 6 mm'dir. Loop tarzı konan greftlerde greftin kıvrımını yaptığı yerde bir yüzük bulunması, greftin bu noktada keskin bir açı yaparak tromboza yol açmasını önler. Ayrıca greft açık kalma sürelerinin genellikle venöz taraftaki anastomozlarda oluşan stenozlara bağlı olması dolayısıyla venöz tarafı 6,5 mm çapında ve arter tarafı oluşabilecek steal sendromuna karşı 4,5 mm olarak geliştirilmiş PTFE greftler de piyasada bulunmaktadır. İlk önce venöz taraftaki

anastomozun yapılması, önkol iskemi süresini kısaltacaktır. Genellikle anastomozlar uygun damar cerrahisi tekniği ile 6/0 monofilaman dikiş materyali kullanılarak yapılır. Kullanılan dikiş materyalinin de PTFE olması greft üzerinde iğnenin meydana getirdiği deliklerden erken dönem kanamaları önlemede etkilidir. Greftlerin cilt altından geçirilmesi bu iş için geliştirilmiş tünel açıcılar sayesinde gerçekleştirilir. Bütün artifisyal greft kullanımlarında kesin antiseptik tekniğin uygulanmasının yanı sıra sistemik antibiyotiklerin de uygulanması zorunludur (4).

Üst ekstremitelerde uygun damarları bulunmayan hastalarda alt ekstremitelerde PTFE greftleri kullanılabilir. Kasık bölgesinde süperfisyal femoral arter ile safen ven arasında loop tarzı ya da popliteal arter ile femoral ven arasına konacak bir köprü grefti en sık uygulanan konfigürasyonlardır. Ancak alt ekstremitelerde kullanılan PTFE greftlerde enfeksiyon insidansı oldukça yüksektir. Özellikle sık olarak periferik arteriyel yetmezliği olan yaşlı ve diyabetik hastalarda alt ekstremitelerde greft uygulanması kötü bir seçim olacaktır. Femoral üçgen sepsisi olan hastalarda yüksek bir amputasyon ve mortalite oranı ortaya çıkar (4).

PTFE greftlerin bir avantajı da hızla olgunlaşmalarıdır. Fistülün akımı arterden gelen kan akımına ve greftin çapına bağlıdır ve greft konduktan kısa bir süre sonra kullanılmaya hazır hale gelir. Ancak greft materyalinin çevre doku tarafından sıkı bir şekilde sarılması için genellikle 10-14 gün beklenir. Eğer greft ile cilt altı dokusu arasında bu kaynaşma olmadan greft ponksiyone edilirse ekstremitasyon sonucu hematoma ve bunu takip eden basıya bağlı tromboz ya da enfeksiyon gibi diğer komplikasyonlar oluşabilir. Eğer greft daha kısa zamanda kullanılacak ise 48 saat içinde kullanılabilen özel'ince duvarlı PTFE greftlerin uygulanması ya da greft etrafına tetrasiklin enjekte edilerek cilt altı dokusu ile kaynaşmanın hızlandırılması gerekir.

PTFE greftlerin ana dezavantajlarından biri aşınmaya bağlı yırtılmasıdır. Greft ponksiyonu sonrası oluşan delik, trombus ile dolar ve bunu takiben fibröz bir nedbe oluşur. Eğer greft aynı yerden mütemadiyen ponksiyone edilirse greft duvarının bütünlüğü bozulur ve yalancı anevrizma oluşur.

Diyaliz ünitelerinde karşılaşılabilecek bir diğer problem ise özellikle loop tarzı yerleştirilen greftlerin hangi kolunun arteriyel akımı ve hangi kolunun venöz

diyaliz makinesine ters olarak bağlanırsa yüksek bir resirkülasyon oranı ile yetersiz diyaliz meydana gelecektir. Bu problem greftin şematik bir çiziminin diyaliz ünitesi ekibine verilmesi ile önlenabilir.

Elde edilen son verilere göre PTFE greftler biyolojik ve diğer sentetik materyellere göre enfeksiyon riski daha az olup, daha uzun ömürlüdür, cerrahi onarımları daha kolaydır. Biyolojik greftler sentetik greftlere göre daha çok komplikasyona yol açmaktadır. AVGs'nin daha çok proksimal damarlarda kullanılması öngörülmektedir. Bu durumda kan akımı daha fazla olmakta, başlangıç fonksiyonu daha iyi, ömürleri uzun olmaktadır. Sentetik diyaliz AVGs ömürleri 3 ile 5 yıldır. Periferal yerleşimli greftte tromboz oluşması daha kolaydır; ancak periferal yerleşimde olası fonksiyon kaybında proksimalde yeni greft takılması şansı mevcuttur. Greft yerleştirmede antekubital ve üstkol olmak üzere iki şekilde olmaktadır. Kullanılan arteryel bölgelerde arter olarak el radyal arter, antekubital çukurunda brakial arter, kolun alt kısmında brakial arter, axillanın alt bölgesinde brakial arter, axiller arter ve en son olarak da femoral arter mevcuttur. Ven olarak median antekubital ven, proksimal ve distal sefalik ven, basilik ven, axiller ven, juguler ven ve femoral ven kullanılır (4).

2.2.4. AV Fistül ve Greft Komplikasyonları

AV fistüllerin başta tromboz olmak üzere birçok komplikasyon olabilmektedir (Tablo7).

Tablo 5. AVF komplikasyonları

—Tromboz
—Anevrizma
—Enfeksiyon
—Kanama
—Arteryel Steal Sendromu
—Kalp Yetmezliği
—Venöz Hipertansiyon
—Ödem

2.2.4.1.Tromboz

Hem cerrahi sonrası hemen erken dönemde hem de yıllar sonra geç dönemde görülebilir. Cerrahi sonrası trombozların sebebi ya damarların dirseklenmesi ya damarların rotasyonuna ya da anastomoz veya önceden bilinmeyen proksimal venin oklüzyonuna bağlı olabilir. Bu tip erken trombozun tedavisi, reeksplorasyon, teknik problemlerin düzeltilmesini, trombektomi ve müteakip aspirin ya da heparin kullanılmasını gerektirir. AV fistül trombozunda gecikmeden trombektomi yapılması intimanın iskemiden korunmasını sağlar. Erken trombektomi, arteryel ve venöz kontrolün sağlanmasını takiben anastomozun açılarak 3F fogarthy embolektomi kateteri ile arter ve venöz kesimdeki pıhtıların çıkarılması ve heparinli serum fizyolojik irrigasyonunu ve anastomozun kapatılmasını içerir. Damar klempleri açıldığında hala bir trill hissedilmiyorsa arter ve venin daha proksimal kesimi hazırlanarak yeniden bir fistül oluşturulması gerekir.

Geç dönemde meydana gelen trombozun nedeni intimal hiperplaziye bağlı anastomoz stenozu ya da venöz kolun tekrarlanan girişlerin yaptığı travmaya bağlı olarak nedbeleşme ve kalınlaşmadır. Hipotansiyon, dehidratasyon, hiperkoagülabilité ve dıştan bası tromboza eğilimi arttırır. AV fistül yapıldıktan birkaç sene sonra AV fistülün akım dinamikleri AV anastomozun hemen distalindeki venöz kesimde gittikçe artan bir stenozu neden olur. Bu daralan segmentin boyu 0,5 ile 2 cm arasında değişir ve bir yama anjioplasti tekniği ile düzeltilerek AV fistülün açık kalma süresi uzatılabilir.

2.2.4.2. Anevrizma

Anevrizmalar büyüklüklerine bağlı olarak önemli olabilirler. Gerçek anevrizmalar, yani arterin anormal dilatasyonu nadirdir. Anevrizmal dilatasyonlar, belki de anevrizmal varisler demek daha doğru olur, daha sıktır ve genellikle anastomoz sahasında olurlar. Yalancı anevrizmalar damar lümeni ile ilişkili kapsüllü hematomlardır. Anastomozdaki iyileşme problemlerine bağlı olarak ya da fistülün ponksiyona edildiği yerde, ekstrasvazasyona bağlı olarak oluşurlar. Konservatif tedavi venin anevrizmatik sahanın uzağından ponksiyone edilmesi ve enfeksiyondan korunma genellikle yeterli olmasına karşın, anevrizmalarda boyuta ve üzerindeki

cildin incelmeyeine bağlı olarak, rüptür ve distal emboli riski, yandaş yapılarla bası ya da kozmetik nedenlerden dolayı cerrahi müdahale gerekebilir. Cerrahide anevrizma olan damarı mümkün olduğu kadar korumak esastır. Mümkünse basit ligasyon ve fistülün iptal edilmesinden kaçınmak gerekir. Yapılması gereken anevrizmanın çıkarılması ve aynı seansta fistülün rekonstrüksiyonudur.

2.2.4.3. Enfeksiyon

En sık iğne giriş yerlerinde olur ve venöz kolun tromboflebitine, tromboza, kanamaya ya da yalancı anevrizmaya neden olur. Otojen ven kullanılan olgularda sentetik materyal kullanılan olgulara göre daha az problem olur. Enfeksiyonu önlemek için hemodiyaliz ünitelerinde kesin aseptik giriş tekniklerin uygulanması gerekir. İğne giriş yerinde enfeksiyon, kendisini 48 saat içinde şişme ve kızarma ile belli eder. Antibiyotik tedavisinin başlatılması ve hastanın izlenmesi gerekir. Daha sonra yapılan giriş yerleri enfekte alanın çok daha uzağında olmalıdır. Eğer hızla rezolüsyon olmazsa ya da yalancı anevrizma ve/veya kanama problemi meydana gelirse, enfekte segmentin eksize edilmesi ve bu bölgenin başka bir ven ile bypass edilmesi gerekir.

2.2.4.4. Kanama

Kanama primer ya da sekonder olabilir. Primer kanama, erken postoperatif dönemde teknik problemler ya da koagülasyon bozukluklarına bağlı olarak, sekonder kanama ise genellikle geç dönemde enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkar.

2.2.4.5. Arteriyel Steal Sendromu

Steal kelimesi venin arter kanını çalması anlamındadır. Steal sendromu besleyen arterden gelen kanının çoğunun, arterin daha distalindeki dokular yerine daha az direnci olan fistülün venöz koluna büyük oranda kaçması sonucu oluşur. Steal sendromu genellikle brakiosefalik gibi daha proksimal fistüllerde karşılaşılan bir problemdir. Steal sendromunun bulguları, o ekstremitte parmaklarında soğukluk, hissizlik, solukluk ve ağrıdır. Ağrı karakteristik olarak hemodiyaliz esnasında pompanın daha fazla miktar kan çekmesine bağlı olarak artar. Tedavide temel prensip, kanın yeterli miktarda periferik yönlendirilmesini sağlamaktır. Bu, çapı azaltacak

şekilde anastomozun rekonstrüksiyonunu ya da anastomozdan hemen sonraki venöz segmentin artifisyal materyal ile (örneğin PTFE, Teflon) sarılarak çapının daraltılmasını gerektirebilir. Nadir olarak radyosefalik fistüllerde de steal sendromu ortaya çıkabilir. Arter-ven yan-uç ya da yan-yan anastomozlarda radial arter palmar ark sayesinde ulnar arterin kanının üçte birini çalabilir, bu durumda arter yan anastomozunu uç anastomoza çevirmek gerekir.

2.2.4.6. Kalp Yetmezliği

Bir fistüldeki olağan kan akımı 350 ile 500 ml/dk arasındadır. Kompense kardiovasküler sistemi olan kronik renal yetmezlikli hastalar periferik A-V fistülün yol açtığı artmış hemodinamik yükü normalde tolere ederler. Ancak kalp hastalığı olan hastalarda daha fazla kardiyak yük gerekliliği ortaya çıktığında, kalp yetmezliği meydana gelebilir. Ayrıca fistül debisi 500 ml/dk'nın üstünde olan hastalarda kalp yetmezliği olasılığı artar. Aslında kalp yetmezliğinin ortaya çıkmasında A-V fistülün rolünü belirlemek kolay değildir. İlk önce hastanın anemi, hipertansiyon ve sıvı dengesi yönünden en iyi koşullarda olup olmadığını belirlemek gerekir. Kardiyak çıkışın fistül açıkken ve geçici olarak kapatıldıktan sonra ölçülmesi yararlı olabilir. Sonunda belki de fistülün revizyonu kalp yetmezliğinin hakikaten yüksek çıkışlı bir fistüle bağlı olup olmadığını anlamanın en kesin yolu olacaktır. Bu ya venöz tarafın daraltılması ya da yüksek akımlı bir fistülün kapatılarak yeni bir düşük akımlı fistülün yapılması ile gerçekleştirilir.

2.2.4.7. Venöz Hipertansiyon

Bu 3 evrede meydana gelir:

- 1) Ödem olmaksızın venöz dilatasyon,
- 2) Ciltte renk değişikliği ya da ağrı olmaksızın venöz dilatasyon ve ödem,
- 3) Ağrı ile beraber ciddi ödem ve ciltte renk değişikliği ve ülserasyon.

Bilekte yapılan yan-yana radyosefalik AV fistül sonrası başparmak ve işaret parmağında venöz hipertansiyon oluşabilir. Proksimal vende obstrüksiyon olduğunda, elin venöz ağında distale doğru akım artarak venöz hipertansiyonu meydana getirebilir. Ağrı ve ülserasyon olduğunda distal ven bağlanmalıdır. Daha

önceden şüphenilmeyen bir subclavian ven stenozu olan ekstremitede yapılan bir AV fistül sonucu bütün kolu içeren venöz hipertansiyon oluşabilir. Diyaliz için uzun süreli subclavian kateterizasyonu yapılan olgularda stenoz, fistülün yapılarak venöz dönüşün artmasına kadar klinik olarak kendini göstermeyebilir. Bu durum ortaya çıktığında fistülün ligasyonu hızla rezolusyon sağlar.

2.2.4.8. Kozmetik Problemler

Hastaya başarılı bir renal organ aktarımı yapıldığında kozmetik nedenlerden ötürü fistülün iptal edilmesi istenebilir. Bu isteklerin, ancak fistül açmaya uygun başka venlerin varlığında yerine getirilmesi uygundur, çünkü transplante böbrek problem çıkarttığına ya da kronik rejeksiyona giderek fonksiyone etmediğinde hastaya fistül gerekecektir (31).

PTFE greft hemodiyaliz fistüllerin komplikasyon oranı otojen AV fistüllerden daha yüksektir. PTFE fistülleri tromboza yatkındır ve ortalama açık kalma süreleri otojen AV fistüllerin ortalama açık kalma süresinden daha kısadır (1,9 seneye karşın 3,1 sene). Tromboz genellikle venöz anastomoz tarafında meydana gelen subintimal fibroza bağlıdır. Ayrıca diyaliz sonrası iğnenin çıkarıldığı yere fazla basınç ya da çok gergin bandaj uygulanması, uykuda olan kolun üzerine yatılması, hipotansiyon ya da hipovolemiye bağlı düşük akım, fazla diyaliz ya da ağır hipertansif tedavi da tromboza neden olabilir (32).

2.3. Endotel Disfonksiyonu

2.3.1. Endotelin Yapısı ve Fonksiyonları

Kardiyovasküler araştırmalar sonucu endotelin fonksiyonları açısından önemli bir rol üstlendiği saptanmıştır. Endotelin damar iç yüzeyinde parakrin, otokrin, endokrin fonksiyonları vardır. Endotel, vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemlidir (33).

Normal bir erişkinde damar iç yüzeyindeki tüm endotel dokusunun yaklaşık olarak yayılım alanı 700 m^2 civarında alana eşittir. Endotel tabakası, damar iç yüzeyinde tek katlı yassı hücrelerden oluşmuştur. Endotel dolaşımdaki maddelerin damar duvarından geçişine karşı önemli bir bariyerdir. Gerekli moleküllerin geçişini

sağlamak için özel taşıma sistemleri vardır. Glukoz transportu için GLUT taşıyıcı sistemine sahiptir. Endotel hücrelerinde GLUT-1 ve GLUT-4 bulunur. Aminoasitler için katyonik aminoasit taşıyıcı sistemi vardır ve nitrik oksit substratı olan arginin bu sayede taşınır (34). Albumin için en önemli taşıma sistemi kaveolalar yolu ile yapılan taşımadır. Endotel hücre zarında, kaveolanın hücre içine alınmasını kontrol eden bir protein olan kaveolin-1 mevcuttur (35). Damar tonusunun ayarlanması ve kan akışkanlığının sağlanması endotelin öncelikli görevleridir. 1980’de Furchgott ve Zawadski’nin yaptığı çalışmalar sonucu asetilkolinin yaptığı vazodilatasyon için sağlam endotel varlığının gerekliliği ortaya konuldu (36). Endotel hasarı gevşetici uyarıyı konstriktör uyarıya dönüştürebilir. Nitekim, endotel bütünlüğü kaybolduğunda asetilkolin vazokonstriktif etki gösterir. Endotelden kaynaklanan maddeler damar tonusunun ayarlanmasında etkilidir. Tonusun düzenlenmesi için endotel hem dilatatör hem de konstriktör maddeleri belli bir dengede salgılamaktadır. Bunu hem çevresindeki değişiklikleri algılayarak hem de vazoaaktif maddeler salgılayarak yapar. Normalde sağlam endotel, kan akımının sorunsuz olabilmesi için nitrikoksit (NO, EDRF) ve prostasiklin (PGI₂) gibi vazodilatatör etkili maddeleri yapar. NO lokal olarak etki gösteren ve hızlı metabolize olan bir maddedir. Arjininden sentezlenir. Ayrıca NO, lökosit adezyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etkide de bulunur (37). Vasküler düz kasta vazodilatasyonu oluşturur. PGI-2 arasidonik asit ürünüdür ve vazodilatasyonun yanında trombosit agregasyonunu önleyici etkiside vardır.

Ayrıca endotel güçlü vazokonstriktör bir madde olan Endotelin-1’in de yapıldığı yerdir (10). Hücre içinde granüllerde depolanmaz ve inaktif bir molekül olan proendotelin-1’den sentezlenir. Endotelin etkisini endotelin reseptörleri üzerinden gösterir. Bilinen 3 tip endotelin reseptörü vardır, (ETa, ETb, ETc). ETa reseptörleri uyarılınca vazokonstriksiyona, ETb ise vazodilatasyona neden olur (34). Kan akışkanlığının devamı ve pıhtılaşma sisteminin kontrolü endotelin diğer hayati fonksiyonudur. Bunu da heparan sülfat, prostasiklin, doku plazminojen aktivatörü üretimiyle yapar. Heparin benzeri maddeler antitrombin III’ü bağlayarak (aktive eder) pıhtılaşma faktörlerinin inaktivasyonunu sağlar. Araşidonik asit ürünü olan prostasiklin trombosit agregasyonunu inhibe eder. Endotel hücrelerinde membran reseptörü olan trombomodulin, protein C aktivatörüdür. Protein C aktivasyonu

sonucu, plazminojen aktivator inhibitörü (PAI) inhibe olarak, lokal fibrinoliz uyarılır. Endotel hücrelerinin yüzeyinde aneksin V denilen, antikoagulan etkili nonglikolize proteinler de vardır. Bunlar fosfolipid bağımlı koagülasyonu inhibe ederler (34).

2.3.2. Endotelden Kaynaklanan Mediatörler

Küçük moleküller: Histamin, NO (EDRF)

Lipidler: Prostaglandin, Lökotrienler, PAF (platelet aktive faktör)

Proteinler: Endotelin(ET-1), Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), Adezyon molekülleri (ICAM,VCAM), Heparin sülfat, Plazminojen aktivator inhibitörü (PAI), Trombomodulin, Von Willebrant Faktör, Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) (10).

Vasküler inflamasyon ve ateroskleroza endotel salgıladığı maddelerle inflamasyon ve plak oluşumunu etkiler. Endotel, TNF- α (tümör nekrozis faktör- α), IL-1 (interlökin-1), PAF (platelet aktivator faktör) salgılayarak nötrofil adezyonunu ve trombosit agregasyonunu aktive ederler (38). İnflamasyonda endotel yüzeyinde proinflamatuvar etkili moleküller, intersellüler adezyon molekülü (ICAM), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM), selektinler (P selektin, E selektin)'in sentezi artar (34). Ayrıca endotel, inflamasyonda trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi faktörler oluşturarak düz kas hücre proliferasyonunu ve kollojen sentezini etkiler. Düz kas hücrelerinin bölgesel kaybı ve düz kas hücre fonksiyonlarında bozulma, kollojen sentezini etkilediğinden, iyileşme ve tamirde aksamaya yol açarak plakta kararsızlığa sebep olur (39).

2.4. Aterosklerozun Patogenezi

Ateroskleroz batı dünyasında en sık görülen ölüm nedeni olan büyük ve orta boy arterlerin iç tabakasının fokal bir hastalığıdır. Temel özelliği kabarık, fibrin ve yağdan oluşan, fokal plak veya aterom olan arteriyel intimanın inflamatuvar/fibrotik bir hastalığıdır. Ateromlar büyük oranda kolesterolden oluşan ve fibröz bir şapka ile çevrili olan lipid çekirdeği içerirler. Aterosklerotik lezyonların gelişimi hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara ve diabet gibi risk faktörleri ile hızlanır. Düşük dansiteli lipoprotein ve monosit kaynaklı makrofajların, arteriyel intimaya

akışı ve burada birikmesi, yağlı çizgilenmeye neden olur. İnflamatuar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, düz kas hücreleri ve kollajen şapkası içeren, fibrin ve yağdan oluşan bir plağın oluşumunu uyarırlar. Bu süreç plak içinde proteaz sekresyonu ve inflamatuvar aktivasyon ile gelişir (5).

Aterosklerozun öncü lezyonları yağ izleri (fatty streak) ve fibröz plaktır. Yağ izleri aterosklerozun en erken görülen bulgusudur. İleri derecede yağ izleri arterin en iç tabakası üstünde sarı renkli bölgeler olarak görülür. Yağ izleri mikroskopik olarak incelendiğinde köpük görünümü veren intraselüler lipitlerle dolu geniş hücrelerin (foam cells) subendotelyal bölgeye toplanmasıyla karakterizedir. Köpük hücrelerinin bir kısmı düz kas orijinli olsa da esas olarak lipit yüklü makrofajlardır. Yağ izleri komponentleri, makrofaj ve düz kas orijinli köpük hücreleri olarak bilinen geniş lipit yüklü hücrelerin hasarlı veya disfonksiyone endotel hücreleri altına toplanmasıdır. Fibröz plak aterosklerozun en önemli patolojik lezyonudur, hastalıkta görülen klinik bulguların da kaynağıdır. Lezyonlar zamanla arteryel lümen içine büyüyerek kan akımını azaltabilirler (6).

Mikroskopik olarak fibröz plaktaki değişikliklerin çoğu intimal tabakada meydana gelir ve burada monosit, lenfosit, köpük hücreleri ve konnektif doku toplanmıştır. Yağ izlerinden farklı olarak fibröz plak içindeki köpük hücrelerinin çoğu düz kas orijinlidir. Fibröz plakların majör klinik önemi luminal kan akımına engel olma veya damar duvarının bütünlüğünü bozan komplikasyonların oluşmasıdır. Sonuç olarak ateromatöz plak intimada lipit yüklü makrofajların toplanmasından ibarettir. Lümenin inisiyal daralması, temeldeki fibröz reaksiyonu uyararak aterosklerotik plak içine hemoraji ve/veya trombüs oturabilir. Plak, damarın orijinal genişliğinde %70'den daha fazla lümen daralması yaparsa kan akımı için direnç oluşturarak basınç gradiyenti meydana gelir (6).

Son yıllardaki çalışmalar hasar gören veya aşırı uyarılan endotelden salınan büyüme faktörleri ve kemotaktik maddeler üzerine yoğunlaşmıştır. Bunlar da damar duvarındaki yapısal değişikliklerde önemli rol oynarlar. Endotelin fizyolojik fonksiyonlarında vazokonstriksiyon ve vazorelaksasyon özellikle önemlidir. Kemokinler, sitokinler ve endotelden salınan diğer faktörler yalnız damar duvarına değil aynı zamanda dolaşıma da salınırlar. Bu sayede kemotaktik etki lökositleri

endotel duvarına yönlendirir. Endotel hücreleri lökosit ve trombositlerle etkileşen, spesifik yüzey adhezyon molekülleri salarak adhezyona neden olurlar.

Son yıllarda çok sayıda yeni adhezyon molekülü tespit edilmiştir, bunlar üç gruba ayrılırlar (40):

1. Selektinler ailesi (E ve P selektin gibi adhezyon moleküllerini içeren)
2. İntegrinler grubu (biri lökosit fonksiyon antijeni 1-LFA-1)
3. İmmunglobulinlerin süpergen ailesi (interselüler adhezyon molekülü 1 - ICAM-1 ve vasküler hücre adhezyon molekülü-VCAM)

Bu adhezyon molekülleri TNF-alfa ve diğer sitokinler gibi uyarıların endotel hücrelerini stimülasyonu ile salınırlar. Sigara ve hiperkolesterolemi gibi aterosklerozun risk faktörleri ile endotel hücrelerinin kronik hasarı bu moleküllerin salınımını artırır (40).

Aterosklerozun moleküler mekanizmasında iki özellik göze çarpmaktadır (40):

1. Dolaşımdaki lökositler ve trombositler kronik vasküler hastalığın başlangıç ve progresyonuna büyük katkıda bulunurlar. Çeşitli uyarımlarla bu kan hücrelerinin stimülasyonu hücre aktivasyonunu artırır, onları yapışkan hale getirir, intimaya hücre infiltrasyonuna yol açar, bu sayede inflamasyon ve fibrozise neden olur.
2. İnflamatuar moleküller, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi ateroskleroz progresyonunu artıran unsurların çokluğu hangisinin anahtar rol oynadığını belirlememizi zorlaştırmaktadır.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklara bağlı günümüzde artmış mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmada özellikle reversibl (değiştirilebilir) risk faktörleri önemlidir.

2.5. Dislipidemi ve SDBH

Dislipidemi genel popülasyonda aterosklerotik hastalık gelişiminde primer bir risk faktörüdür, yaklaşık olarak %30'luk bir relatif risk artışına yol açar. SDBH hastalarında kompleks dislipideminin sekonder bir formu olan serum

lipoproteinlerinde hem kantitatif, hem de kalitatif bozukluk söz konusudur. Artan sayıda çalışmalar göstermektedir ki, dislipidemi son dönem böbrek hastalığında ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür. Dislipidemiye bağlı glomerüler hastalık ilerlemesine yol açan mekanizmalar ateroskleroz patogenezindekilere benzer şekildedir (41).

Son dönem böbrek hastalığı, hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeylerine dayanan karakteristik üremik dislipidemi ile sonuçlanan lipoprotein metabolizması değişikliklerine eşlik eder. Renal yetmezlikte dislipidemi, kısmi metabolize edilmiş artık partiküller olarak isimlendirilen trigliseritten zengin partiküllerin birikmesiyle karakterizedir. Bu artık lipoprotein partikülleri lipoprotein lipaz aktivitesinin bozulmasının sonucudurlar, kısmi metabolize edilmiş şilomikronların ve VLDL kolesterolün ürünüdürler. Trigliserit düzeylerinde artış olarak karşımıza çıkarlar. Aynı ayrı bulgular, artık lipoprotein partiküllerinin aterosklerozda etyolojik rol oynadığını göstermektedir. Yeni bir immünassay yöntemi ile artık lipoprotein partikülü kolesterolün; koroner arter hastaları, diyabetik hastalar, hemodiyaliz hastaları, anjioplasti sonrası koroner restenozlu hastalar ve ani kardiyak ölümlü hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir (41).

Son dönem böbrek hastalarında lesitin kolesterol açıl transferaz aktivitesindeki azalmayla HDL kolesterol düzeyleri azalabilir. Son dönem böbrek yetmezliğine erişen hastalarda LDL kolesterol seviyeleri çoğunlukla genel popülasyondakine benzer yada daha düşüktür. Fakat bu lipid paterni genellikle yüksek oranda anormal lipid subfraksiyon profilini gizler, çünkü küçük yoğun LDL partikülleri artmıştır. Pekçok retrospektif çalışma, küçük yoğun LDL partikülleri ile artmış koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi bildirmektedir (7-9). Küçük yoğun LDL ile artan aterojenite için muhtemel mekanizmalar; artmış oksidasyon, intimaya kolay penetrasyon, LDL reseptörüne bağlanma bozukluğudur. Hemodiyaliz hastalarında özellikle yüksek trigliserit düzeyleri olanlarda küçük yoğun LDL miktarı artmıştır. Kesitsel çalışmalar göstermiştir ki, renal disfonksiyonlu bireylerde erken evrelerde bile geç evrelerinde olduğu kadar lipid ve apolipoprotein anormallikleri bulunmaktadır (41).

Prospektif gözlemsel çalışmalar göstermektedir ki, genel popülasyonda koroner arter hastalığı ve kan kolesterol düzeyleri arasında lineer bir ilişki bulunmaktadır (42). Orta yaşlarda hem düşük, hem de yüksek risk popülasyonlarında LDL kolesteroldeki her 1 mmol/L artış koroner arter hastalığı riskinde iki kat artışa yol açmaktadır. HDL kolesterol düzeylerindeki düşüklük de LDL kolesterol konsantrasyonlarından bağımsız olarak koroner arter hastalığında risk artışı ile ilişkilidir. Gözlemsel çalışmaların bir metaanalizinde HDL kolesterol düzeylerindeki uzun süreli her 0,1 mmol/L düşüş koroner arter hastalığı riskinde yaklaşık 1,2 kat artış ile ilişkilidir (41).

Bir aterojenik risk faktörü olarak bilinen lipoprotein (a) da SDBH'da artmıştır. Kronenberg ve arkadaşları düşük moleküler ağırlıklı apolipoprotein (a) fenotipinin bağımsız olarak koroner arter hastalığı prediktörü olduğunu göstermişlerdir (43). Apolipoprotein (a) boyutu ve lipoprotein (a) plasma konsantrasyonunun ileri aterosklerozda sinerjistik rol oynadıkları düşünülmektedir (44). Kesitsel veriler lipoprotein (a) plasma konsantrasyonları ile glomeruler filtrasyon oranı arasında ters orantı olduğunu göstermektedir (45). Genel popülasyondaki prospektif çalışmalar göstermektedir ki, lipoprotein (a) plasma konsantrasyonundaki 0,2-0,4 mmol /L artış, koroner arter hastalığı riskini 1.5 kat artırmaktadır (46).

SDBH'da lipoproteinler kantitatif değişikliklere ek olarak kompozisyonel ve kalitatif değişikliklere de uğrarlar, bu da onları apolipoprotein B'nin çeşitli modifikasyonları kadar proaterojenik yapar. Bu değişiklikler; oksidasyon, karbamilasyon ve ileri glikasyon son ürünleriyle modifikasyonu içerirler (46,47). Bu modifikasyonlar LDL yarı ömrünü uzatarak okside LDL'ye dönüşümünü kolaylaştırırlar. Bundan başka SDBH hastalarında HDL'nin LDL'yi oksidasyondan koruma özelliğinin azaldığı gösterilmektedir (48). Ayrıca lipit zengin LDL proteine oranla daha fazla kolesterol ve trigliserit içerir, bunun da proaterojenik olduğu ve monositlerin endotele adhezyonunu artırdığı gösterilmektedir (49).

3-Hidroksi-3-metil glutaril koenzim A redüktaz inhibitörü olan statinlerin LDL-kolesterol düzeylerini düşürmenin yanında, CRP ve artık lipoprotein partiküllerinin miktarını da azalttığı gösterilmiştir (41).

Son dönemlerde yapılan bazı çalışmalar SDBH hastalarında kolesterol düzeyleri ile mortalite arasındaki ters ilişkiye işaret etmekte, lipit düşürücü tedavinin etkilerine yönelik yeni bakış açıları getirmektedir (50).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programından (NCEP) son raporda, klinik çalışmaların anlamı Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) klavuzlarında tartışıldı. Kalp koruma çalışması (Heart Protection Study) ve PROVE IT çalışmasında LDL kolesterol düzeylerini 100 mg/dL'nin altına indirmenin ek yarar sağlayabileceği önerilmektedir. LDL düzeylerini daha da düşürmenin etkinliği kanıtlanana dek NCEP raporu yüksek riskli hastalar için 70 mg/dL'nin altındaki LDL hedeflerine karşı ihtiyatlı olunması gerektiğini, 100 mg/dL'nin altı hedefinin daha sağlam olduğunu belirtmektedir (50).

2.6. Ateroskleroz, Hiperlipidemi ve Endotel Disfonksiyonu

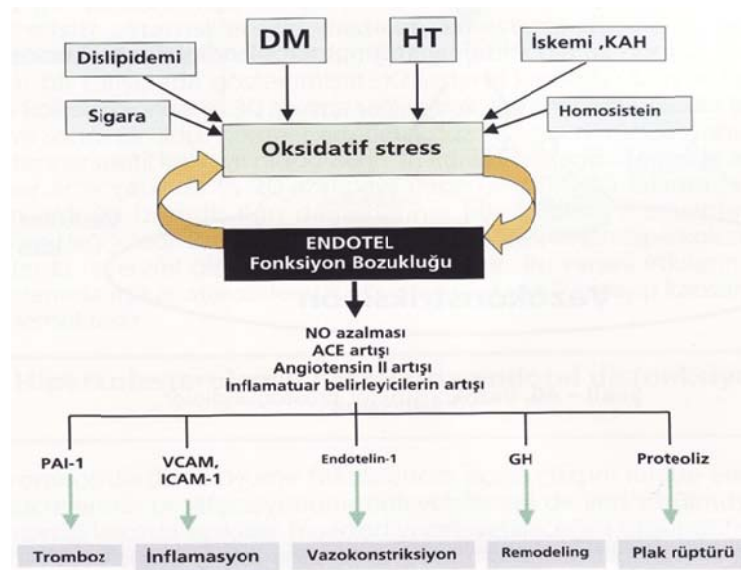
Hiperlipidemi ve ateroskleroz, endotel fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Özellikle düşük dansiteli lipoproteinler birkaç şekilde endotel disfonksiyonu yapar. Düşük dansiteli lipoproteinler yoğunluklarının az olması nedeni ile damar lümeninden intimaya geçebilmektedir. Hiperkolesterolemi olanlarda bu geçiş daha fazla gerçekleşerek zamanla bu bölgede lipid birikimleri oluşmaktadır. Biriken lipidler zamanla inflamasyona neden olmakta ve makrofajların intimaya gelmesi ile enzimler ve oksijen radikalleri ortaya çıkmaktadır. Serbest oksijen radikalleri de endotel hücre membran fosfolipidlerinin peroksidasyonuna sebep olarak sitotoksik etki göstermektedir. Bu durum endotel devamlılığında bozulmaya neden olur. Lipid peroksidasyonu sonucu malonaldehit (MDA) oluşur. Aterosklerozda kan MDA düzeylerinde artış görülmüştür. MDA düzeyinde artış serbest oksijen radikal oluşumu ile ilişkilidir ve hiperlipideminin sonucudur (10).

Hiperkolesterolemi, nitrik oksid (NO)'e bağlı damar relaksasyonunu bozar. NO lokal olarak etki gösteren ve hızlı metabolize olan bir maddedir. Arjininden nitrik oksit sentaz enzimi ile sentezlenir (11). Vasküler düz kasta vazodilatasyonu oluşturur. Bunu hücre içinde guanilat siklazı aktive ederek başlatır. Hücre içinde c-GMP miktarı artar. Bu da miyozin hafif 21 zincirlerini defosforile eder. İntraselüler kalsiyum azalır ve vazodilatasyon oluşur. Hiperkolesterolemi, hem NO yapımını azaltır, hem de NO'in aterojenezdeki inflamasyon nedeni ile oluşan oksijen

radikalleri tarafından inaktive edilmesine neden olur (12). Kolesterol yüksekliği arttıkça NO aktivitesinin inhibisyonu giderek hızlanır ve biyolojik olarak aktif NO azalır. Bunun yanında, endotel kaynaklı vazodilatasyon yapıcı bir madde olan prostasiklin yapımı da azalma gösterir.

Hiperlipidemi ve aterosklerozda endotelin yapımı artmıştır. Lipoproteinler endotel hücrelerinde endotelin gen ekspresyonunun artışına sebep olarak artırır (10). Plazma endotelin düzeyleri ile aterosklerozun yaygınlığı arasında ilişki mevcuttur. Endotelin'in vazokonstriktör etkisinin yanında mitojenik özellikleri de vardır. Endotelin damar düz kas hücreleri için kuvvetli bir mitojendir. Yapılmış olan deneysel çalışmalarda ateroskleroz plakları ve neovaskülarizasyonun olduğu hiperselüler bölgelerde endotelin aktivitesi artmış olarak saptanmıştır. Makrofaj infiltrasyonunun bulunduğu alanlarda da endotelin düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür (10). Bu sonuçlar aterosklerozun olduğu bölgelerde endotelin aktivitesinin yüksekliği ile aterosklerozun ilerlemesi ve komplikasyon gelişimi birlikteliğini düşündürmektedir.

Ateroskleroz gelişiminde endotel kaynaklı büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri de önemlidir. Bunlar; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblastik büyüme faktörü (FGF), interselüler ve vasküler adezyon molekülleri (ICAM, VCAM), endotelial lökosit adezyon molekülü (ELAM)'dür. Bu maddeler düz kas hücre proliferasyonu, göçü ve inflamatuvar hücrelerin kemotaksisi yanında plaktaki fibrotik sürecin (kollajen yapımı) ilerlemesini sağlar (Şekil 1).



Şekil 1. Çeşitli risk faktörleri oksidatif strese ve endotel disfonksiyonuna yol açar.

Aterosklerozun başlangıcı endotel disfonksiyonu olduğuna göre endotel disfonksiyonunu önceden tespit etmekte mümkündür. Bunun için;

1) Biyokimyasal markerlar

- i.** Endotelden sentezlenen maddelerin kan düzeyi
- ii.** Nitrik oksid (NO) ölçümü
- iii.** İnflamasyon göstergeleri

Hücre adezyon molekülleri (ICAM, VCAM, PECAM, P-selektin, E-selektin), CRP

2) Noninvaziv tanı yöntemleri

- i.** Akıma bağlı dilatasyon testi (FMD)
- ii.** Karotis intima-media kalınlığının ölçümü

3) İnvaziv (girişimsel) testler

- i.** Ön kol venöz pletismografi
- ii.** Kantitatif anjiyografi
- iii.** Koroner akımın doppler flow wire incelenmesi

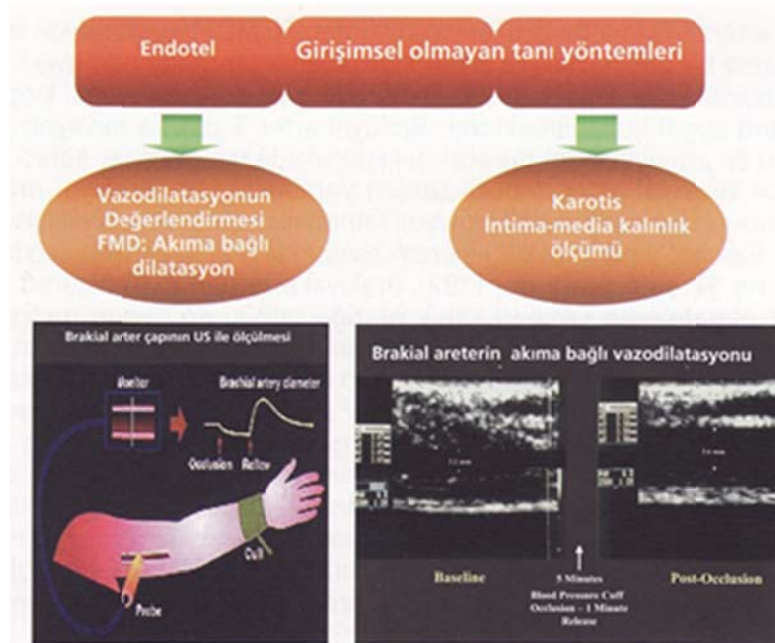
2.7. Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesinde Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) Ölçümü

Endotel, kendi tonusunu düzenleyerek lokal ortam değişikliklerine göre kan akım ve dağılımını ayarlar. Akım artışına yani gerilme stresine damarların çoğu dilatasyon yanıtı verir. Bu olaya akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation, FMD) adı verilir. Endotel hücre membranı “kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları” gibi iyon kanallarını içerir. Endoteldeki bu kanallar, gerilme stresi ile karşılaşınca açılır. Hücre içine kalsiyumun girişi artar. Kalsiyum, endotelial nitrik oksid sentetaz enzimini (eNOS) aktive eder ve Nitrik Oksid (NO) üretimini başlatır (51–53). NO, cGMP-bağımlı protein kinazı (PKG) aktive eder ve vazorelaksasyon olur.

İlk kez 1992’de Celermajer (53) ve ark. tarafından endotele bağımlı vazomotor fonksiyonun tayininde brakial arterden ultrasonografik olarak akım ölçümü tarif edilmiş ve non-invaziv bir metod olarak kabul görmüştür. Tansiyon aleti manşonu, brakial arterde bir akım uyarını meydana getirmek için, dominant kol antekübital fossa yukarısına sarılır. Bazal olarak brakial arter çapı ölçülür. Daha sonra manşon sistolik değerin üstünde bir basınçla şişirilir ve kol iskemik kalacak şekilde 3–5 dakika boyunca arteriyel akım engellenir. İskemi sonucunda vazodilatasyon gelişir. Takiben vazodilatasyona uyum için kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) olur. Manşon basıncı indirildikten 60 saniye sonra tekrar brakial arter çapı ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD yüzde olarak değerlendirilir (53–54).

$$\text{FMD (\%)} = \frac{\text{hiperemik akım sonrası ortalama çap} - \text{bazal brakial arter çapı}}{\text{Bazal brakial arter çapı}} \times 100$$

Çalışma, sessiz ve sıcak olmayan bir ortamda yapılmalıdır. Hastalar, son 4–6 saatte egzersizden kaçınmalı, fazla yağlı gıdalar, kafein, C vitamini gibi antioksidanlar almamalı ve sigara içmemelidirler. Çapı 6 mm’den büyük arterler ve 3 mm’den daha küçük arteriyoller teknik nedenlerle tercih edilmez. Bu nedenle erişkinde brakial arterler ve çocuklarda yüzeyel femoral veya temporal arterler en uygun bölgelerdir.



Şekil 2. Endotel disfonksiyonunu göstermede noninvaziv tanı yöntemlerinden FMD ölçümü

2.8. Lipid Düzenleyen İlaçlar ve Mekanizmaları

2.8.1. Safra Asidi Bağlayan İlaçlar

Kolestiramin, kolestipol. İntrahepatik kolesterolü safra asitlerine bağlanarak azaltırlar, LDL reseptör aktivitesini artırır. LDL'de %15-30 azalma, HDL'de %3-5 artma sağlarlar. TG'leri etkilemezler.

2.8.2. Nikotinik Asit

VLDL üretimini ve serbest yağ asitlerinin periferik adipozitlerden mobilizasyonunu azaltırlar. LDL'de %10-25, TG'de %20-50 azalma, HDL'de %15-35 artmaya neden olurlar.

2.8.3. HMG CoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)

Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, kolesterol sentezini azaltırlar. LDL'de %20-60, TG'de %10-40 azalma, HDL'de %5-15 artmaya neden olurlar.

2.8.4. Fibrik Asit Derivelere

Bezofibrat, siprofibrat, klofibrat, fenofibrat, gemfibrozil. Lipoprotein lipaz aktivitesini artırır, periferik adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını azaltırlar. LDL'de %10-15, TG'de %20-50 azalma, HDL'de %10-15 artmaya neden olurlar (55, 56, 57, 58).

2.8.5. Probucol

Bu ilaç LDL kolesterol seviyelerinde 20-30mg/dl düşüş sağlamaktadır. Esas olarak sirkulasyondaki LDL kolesterolün klirensini artırmaktadır.

2.8.6. Ezetimibe

Ezetimibe barsaklardan kolesterol absorpsiyonunu inhibe eden yeni bir ajandır. LDL-K düzeyini %18 oranında azalttığı gösterilmiştir. Statinlerle kombine edilerek veya statinleri tolere edemeyen hastalarda tek başına kullanılabilir.

2.9. Statinler

Günümüzde yüksek etkinlik ve düşük yan etki profilinden dolayı, en çok kullanılan antihiperlipidemik ilaçlar, HMG CoA redüktaz inhibitörleri olan statinlerdir. Statinler, kolesterol biosentezindeki hız kısıtlayıcı enzimi inhibe edip, kolesterol biyosentezini azaltarak, aterosklerotik lezyonun içeriği olan kolesterolü azaltmış olurlar (13).

Karaciğer, kolesterol sentezi ve LDL katabolizmasında major organdır. Plazma LDL konsantrasyonu hepatosit membranında bulunan LDL reseptör aktivitesiyle belirlenir. Statinler bu reseptörlerde upregulasyona yol açarak karaciğer tarafından LDL ve VLDL alımını artırır. Dolaşan LDL ve TG miktarında azalmayla birlikte HDL miktarında artma meydana gelir (55,59,60).

Statinlerin lipid düşürücü etkileri, 1976 yılında Endo ve arkadaşları (61) tarafından keşfedilmiştir. 1980'lerin sonlarında klinik uygulamaya girmiştir. İlk jenerasyon statinlerden simvastatin, pravastatin ve fluvastatin ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların hepsinin güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. 1997 yılında üretilen serivastatin ölümcül ve ölümcül olmayan rabdomiyoliz olgularındaki artıştan dolayı üretiminden dört yıl sonra piyasadan çekildi. Dünyada en çok reçete edilen statin olan atorvastatin 1997 yılında üretildi. Birçok çalışmada pravastatinin lovastatin ve simvastatin ile gözlenen sonuçlara benzer şekilde, güvenli ve etkin olduğu gösterildi. Yeni bir statin olan rosuvastatin 2003 yılında kullanılmaya başlandı (62). Rosuvastatinin diğer statinlere göre LDL kolesterol, TG ve non-HDL kolesterol düzeylerinde daha fazla düşüş, HDL kolesterol düzeylerinde ise daha fazla artış yaptığı saptandı (63).

Statinler genellikle yüksek oranda intestinal ve/veya hepatik ilk geçiş eliminasyonuna uğrarlar, bu nedenle yarı ömürleri kısadır. Kolesterol sentezi gece daha fazla olduğundan plazma yarı ömrü kısa olan statinler gece verildiklerinde daha fazla kolesterol düşüşü sağlarlar. Ancak yarı ömrü uzun olanlar (atorvastatin, rosuvastatin) sabah verildiklerinde de aynı derecede etkinlik gösterebilir (64).

Statinler elde edilişlerine göre doğal ve sentetik olanlar olmak üzere 2'ye ayrılır;

1) Doğal statinler: Mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin

2) Sentetik statinler: Cerivastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin.

Statinlerin maksimum etkinlikleri 3-4 hafta sonunda ortaya çıkar. Doz -yanıt ilişkisi doğrusal değildir, doz iki katına çıkarıldığında LDL-K'de ilave olarak ancak %6'lık bir düşüş elde edilebilir. Karaciğer majör etkilenen organ olduğundan statinlerin plazma düzeyleri farmakodinamik etkileri ile paralellik göstermez. Ayrıca karaciğerde yüksek oranda ilk geçiş eliminasyonuna uğraması oldukça önemli bir avantaj olabilir. Pravastatin hariç diğer statinler sitokrom P-450 enzim sistemi (ilaçların oksidatif olarak suda erirliklerini kolaylaştırarak, böbreklerle atılabilir hale dönüştüren bir grup enzimin ortak adı) ile metabolize olurlar.

2.9.1. Statinlerin Pleotropik Etkileri

1990'lı yılların başlarında yapılan WOSCOPS (65), AFCAPS/TEXCAPS (66), 4S (67) ve LIPID (68) çalışmalarında, statinlerin morbidite ve mortaliteyi düşürmeleri kolesterol düşürücü etkilerine bağlansa da, bu çalışmaların alt grup analizleri ve daha sonra yapılan diğer çalışmalar, statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinin dışında (Kardiyovasküler olaylardaki azalma ile LDL kolesterol düşüşü arasındaki ilişkinin zayıf olması) bu duruma neden olabilecek farklı mekanizmalar ve etkileşimler olabileceğini düşündürmüştür. İşte bu etkilere pleiotropik etkiler denilmektedir.

1990'lı yıllarda yapılmış bir meta-analizde de statin kullanan hastalarla diğer lipid düşürücü ilaçları kullanan veya yaşam tarzı değişiklikleriyle kolesterolü düşürülen hastalar karşılaştırıldıklarında, kolesteroldeki düşme seviyesi benzer olmasına rağmen statin kullanan hastalarda miyokard infarktüsü riski daha düşük bulunmuştur (69).

Statinlerin pleiotropik etkileri ile ilgili daha ileri kanıtlar ise anjiyografi ile yapılan plak stabilizasyonu çalışmalarından elde edilmiştir. Bu çalışmalarda statin verilmesiyle aterosklerotik plak progresyonundaki azalmaya oranla klinik yarar çok daha fazla gözlenmiştir.

2.9.2. Statinlerin Kolesterol Düzeyini Düşürücü Etkilerinden Bağımsız Etkileri

Statinlerin pleotropi varsayımının biyolojik temelini kolesterol biyosentez yolundaki etki yerleri oluşturmaktadır (70). İntrasellüler steroid düzeylerinin azalmasına ek olarak kolesterol biyosentez yolunun araçlarından türetilen izoprenoidlerin düzeyini de düşürmektedir (70,71). Bu araçlar (örneğin farnesil pirofosfat) heterotrimerik G proteinleri ile Ras ve Rho gibi küçük GTP-bağlayıcı protein dahil pek çok proteinin post-translasyonel modifikasyonu için önemli lipid tutunma molekülleri olarak işlev görmektedirler (71). Bu moleküller hem hücre büyümesinde hem de sinyal iletiminde temel roller oynamaktadırlar (71-73). Yine bu proteinler statin ilişkili miyopatinin patogenezinde önemli rol almaktadırlar (71).

1. Antiinflamatuar etkiler

Statin kullanımına bağlı olarak gelişen antiinflamatuar etkinin oluşum mekanizmaları çok çeşitlidir. Bunlar arasında; Endotelin-1, Interlökin-6, Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) ve Platelet derived growth factor (PDGF) düzeylerinde azalma; Nükleer faktör-B (NF-B) aktivasyonunda azalma, Nitrik oksit düzeyinde artma, endotelyal hücre aktivasyonunda, C- reaktif protein (CRP) düzeyinde ve proinflamatuar sitokinlerde (IL-1 ve TNF- α) azalma, Peroxisome proliferatoractivated receptor-alpha (PPAR- α) düzeyinde artış, Apolipoprotein A1 ekspresyonunun uyarılması, LDL oksidasyonunun inhibisyonu ve bazofillerden histamin üretiminin inhibisyonu bulunmaktadır (74,75).

2. İmmunomodulatuvar etkiler

Interferon- α 'nın uyardığı MHC Class II ekspresyonunda azalma, lökosit fonksiyon antijen-1 inhibisyonunda artış, T hücre aktivasyonunda azalma, monosit aktivasyonunda azalma ve transplant yaşam süresinin artışı statinlerin immunomodulatuvar etkilerinin oluşmasını sağlayan yolaklardır (75). Statinlerin bu 2 temel etkisi dışında etkileri de bulunmaktadır. Bu etkiler kısaca şu şekilde özetlenmektedir (75,76);

3. Antioksidan etkiler

Statinler, superoksit formasyonunda ve LDL oksidasyonunda azalma ve serbest oksijen radikallerinin uzaklaştırılmasında rol oynarlar.

4. Endotelial fonksiyona olan etkiler

Endoteliyal nitrik oksit sentetaz (eNOS) ekspresyonunda artış ve Endotelin-1 ekspresyonunda azalma yaratarak başlıca miyokardiyal perfüzyonun korunmasını sağlarlar.

5. Plak stabilizan etkiler

Inflamatuvar hücre infiltrasyonunda azalma ve kollajen sentezinde artış yoluyla in vivo plak stabilitesini arttırmaları.

6. Anjiyogenezis üzerine olan etkiler

Statinler in vitro ve in vivo anjiyogenezisi artırmaktadır. Ancak bu ilaçların yüksek dozlarının anjiyogenezis üzerine inhibitör etki oluşturduğu da bilinmektedir.

7. Vasküler hücre koruyucu etkiler

Statinler eNOS ekspresyonunda artış, CRP düzeyinde azalma ve kompleman aracılı hasarda azalma yoluyla vasküler korunmaya katkıda bulunurlar.

8. Antitrombotik etkiler

Statinler, ekstrasellüler fibrinolitik aktivitede artış, doku faktörünün ekspresyonunda azalma ve trombosit aktivasyonunda azalma yaratıcı özellikleri ile başlıca serebral iskemi ve inme riski olmak üzere trombotik olaylarda belirgin azalmaya neden olurlar.

2.9.3. Yapılmış Olan Klinik Çalışmalar

Statinlerin inme, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı ve myokard enfarktüsü riskinde azalma sağladıkları pek çok çalışma ile gösterilmiştir (71,77,78).

2.9.4. Statinler ve Diğer Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Yapılmış olan bazı klinik çalışmalarda statin kullanımının serum ürik asit, kreatinin ve homosistein düzeyleri ile olan ilişkisi gözlemlenmiştir. Mekanizması

tam olarak bilinmemekle birlikte atorvastatin kullanımı ile serum ürik asit düzeyinde tam olarak azalma olabileceği izlenmiştir (79). Bu çalışmaların birinde 12 haftalık atorvastatin (10-80 mg/gün) kullanımı ile serum ürik asit düzeyinde başlangıç değerlerine göre anlamlı oranda bir azalma izlenmiştir. Bu değişim serum lipid parametrelerinden bağımsız olarak gözlemlenmiştir (80). Başka bir çalışmada ise periferik arter hastalığı olan bir grup hastaya 20 mg/gün atorvastatin verilerek 8 hafta sonra hastaların serum kreatinin ve ürik asit düzeyleri ölçülmüş; kreatinin ve ürik asit düzeyinde başlangıç değerine göre anlamlı düzeyde bir azalma izlenmiştir (79,81).

Yüksek homosistein düzeyinin ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmaların birinde 80 mg/gün simvastatin kullanımı ile plazma homosistein düzeyinde başlangıca oranla anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (82).

2.9.5. Statinlerin Kan Basıncı Üzerine Olan Etkileri

Hiperkolesterolemik ve hipertansif bireylerle yapılan çalışmaların bir kısmında statin kullanımı ile kan basıncında azalmanın gözlenmesi HMG-CoA reduktaz inhibitörleri ile bu alanda çalışmalar yapılmasına yol açmıştır. Deneysel bir çalışmada atorvastatin ve simvastatinin ratlarda diltiazemle oluşturulan hipotansif etkiyi kuvvetlendirdikleri bulunmuştur. Aynı çalışma grubunda pravastatinle bu etkinin gözlenmemiş olması pravastatinin hidrofilik özelliği ile açıklanmıştır (83). Bunun aksine Kawano ve arkadaşları tarafından hiperkolesterolemik hastalarda yürütülen bir çalışmada antihipertansif tedavi alan ve kan basıncı kontrol altında olmayan hipertansif grupta, pravastatin kullanımı ile sistolik kan basıncı değerlerinde anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir (84).

2.9.6. Statinler ve Yeni Gelişmeler

Diyabet gelişme riskini azaltmaktadırlar. Kemik formasyonunu ve hacmini artırmakta, menopoz sonrası kemik fraktür insidansını azaltmaktadırlar. Fatal veya non-fatal inmeden korumaktadırlar (85,86). Alzheimer Hastalığı prevalansını düşürmektedirler. Multipl sklerozda yararlı olabilir (87). Kardiyoversiyon sonrası aritmi riskini de azaltır (88).

Yapılan çeşitli çalışmalarda statinlerin ayrıca immunsupresif (89), onkoprotektif (90), antihipertansif (91,92), insülin rezistansını düzeltici (96), etkileri gösterilmiştir. Statinlerin faydalı etkileri kronik böbrek hastalığında da gösterilmiştir (94).

2.9.7. Statinler-Böbrek ve KVS Üzerinde Olumlu Etkileri

Statinler 3-hidroksi 3-metil glutaril koenzim A (HMG Co A) redüktaz enzimini inhibe ederek antihiperlipidemik etki gösterirler. LDL kolesterolü düşüren ilaçlardan, hastalarca kolay tolere edilebilmeleri ve etkili olmaları nedeniyle en çok tercih edilenlerdir.

Kardiyovasküler hastalıktan korunmada lipit düşürücü tedavinin yararı tartışılmaz boyuttadır. Randomize kontrollü çalışmalar göstermiştir ki, HMG Co A redüktaz inhibisyonu hem primer hem de sekonder önlemede koroner olay sıklığını azaltmaktadır (95).

Statinler lipit düşürücü etkilerine ek olarak, antiinflamatuvar-antioksidan-endotel stabilize edici-immunomodulatuvar ve antifibrotik özellikler taşırlar. Statinler aterosklerozu; endotel hücrelerinin apopitozunu, arteriyel tunika medianın fibroblastlarının etkisini, ateromu oluşturan immün proçesi ve proinflamatuvar sitokin ağını engelleyerek önleyebilirler. Bu sayede kardiyovasküler hasarın önlenmesinde terapötik rolleri çok geniş bir sahaya yayılmaktadır (14).

Dislipidemi için LDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı düşüş sağlayan statin kullanımı yaşa bağlı renal fonksiyonlardaki kaybı azaltıyor görünmektedir. Kronik böbrek hastalığında statin kullanımının yararları; endotelial fonksiyon, renal hemodinamikler üzerinde, monosit toplanmasında, mezengiyal hücre proliferasyonunda ve mezengiyal matriks artışında olumlu etkileri içerir. Tüm bu olumlu etkiler aynı zamanda kardiyovasküler yararlar sağlar. Açıkça bilinmektedir ki, kronik böbrek yetmezliği ayrı ama ilave olarak mikroalbuminüri KVH riskini belirgin artırmaktadır. Gerçekten kronik böbrek yetmezliği ve proteinüri, sol ventrikül hipertrofisi ve diabetle aynı şekilde, önceden geçirilmiş bir kardiyovasküler olay gibi aynı KVH riskini ifade eder (96).

İnflamasyon ve hiperlipideminin, plak stabilitesinin önemli bir determinantı olduğunun anlaşılmasından sonra, kardiyovasküler riskin arttığı başlıca durumlardan olan inflamasyon üzerine de statinlerin etkileri araştırılmıştır. Kalp hastalarında deneysel çalışmalar sonrasında non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (97) ve statinlerin (98), proinflamatuvar sitokinler ve CRP'nin serum düzeylerini düşürdüğü görülmüştür.

Pek çok deneysel çalışmada statinlerin antiinflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir. Aterosklerotik plaktaki makrofaj içeriğini ve fibröz kapsül bozulmasıyla ilişkili metalloproteinazların salınımını azaltırlar, endotelial duvara monosit bağlanma- yapışmasını sağlayan adhezyon molekülleri salınımını inhibe ederler (99).

İnflamasyon, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ile yakından ilişkilidir. Statinlerin antiinflamatuvar etkileri bu reaktif oksijen türlerinin üretiminin ve/veya etkilerinin önlenmesiyle olan antioksidan özelliklerine bağlı olabilir. Statinler ROS üretiminin inhibisyonunu NAD(P)H oksidaz salınımı veya etkisinin engellenmesi yoluyla yaparlar. Bu radikallerin zararlı etkilerini antioksidan enzimleri, lipit peroksidasyonunu, LDL kolesterol oksidasyonunu ve nitrik oksit sentaz enzimini etkileyerek azaltırlar (100).

Statinler doza bağımlı olarak in vitro immünomodulatuar etkilere sahiptirler:

1. Tümör nekrozis faktör-alfa ve monositlerden monosit kemoatraktan protein-1 salınımını etkilerler.
2. Hidroksi metil glutamat CoA redüktaz inhibisyonuna dayalı mekanizmayla MHC-II salınımını inhibe ederler.

Renal fonksiyondaki kolesterol/statin etkisi, daha büyük etkisi olan diğer faktörlerle (özellikle immünolojik) karışabilir. Bununla birlikte yapılan çoğu çalışma gösteriyor ki, statin tedavisi kanıtlanmış kronik renal yetmezliği olan hastalarda belirgin yarar sağlar (96).

Lipit düşürücü tedavilerin bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olan homosistein düzeylerine etkileri de araştırılmıştır. Fibratların hiperhomosisteinemiye neden oldukları bu suretle de istenen kardiyovasküler korumayı yok ettiği

belirlenmiştir. Statinlerle yapılan çalışmalarda ise düşüşler ve artışlarla sonuçlanan bulgular belirtilmiştir. Homosistein düzeyine olan etkinin bir sınıf etkisi olup olmadığı bilinmemektedir (101). Gemfibrozilin ise plazma homosistein düzeylerine etkisinin olmadığı görülmüştür (102). Bu konuda miks hiperlipidemisi olan hastalarla yapılan bir çalışmada da fenofibratla serum homosistein düzeylerinde %35.8 artış görülürken atorvastatin alanlarda değişiklik olmamıştır (103).

2.9.8. 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, baş ağrısı, döküntü, perifrik nöropati olarak belirtilmektedir. Klinik açıdan en önemli yan etkileri ise hepatotoksisite, rabdomyoliz ve ilaç etkileşimleridir.

2.9.8.1. Hepatik Yan Etkiler

Hepatik transaminaz (SGOT, SGPT) düzeylerinde normalin üst sınırının 3 katını aşan artışlar % 0.5-2 oranında görülüp, doza bağımlıdır (104). Transaminaz yüksekliğine genellikle tedavinin ilk 4-12. haftalarında rastlanmakta olup hastaların çoğu asemptomatiktir. FDA, 3 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 (105). Kolestaz ve aktif karaciğer hastalığı statinler için kontrendikasyondur. Obeziteye bağlı yağlı karaciğer tespit edilen hastalarda, hiperlipidemi tedavisi transaminaz düzeylerini düşürebilmektedir (106).

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.

2.9.8.2. 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 sınırının 10 katından fazla kreatin kinaz yükselmesi ve birlikte kas semptomlarının olduğu ciddi miyopati olarak tanımlanır. Sıklıkla kahverengi idrar ve miyoglobinüri 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, azole grubu antifungaller, verapamil, amiodoron, nikotinik asit gibi diğer riskli ilaçlarla statinlerin birlikte kullanımınıdır (105). Cerivastatin ile fatal rabdomiyoliz riski diğer statinlerden daha fazladır (107). Hipotiroidi de miyopatiye predispozisyon oluşturabileceği için, kas semptomları olan hastalarda TSH düzeyleri bakılmalıdır.

Statinler teratojenik etkileri nedeni ile gebelikte kontrendikedirler. Doğurganlık çağındaki kadınların bu ilaçları alırken ve bıraktıktan bir ay sonrasında kadar kontaseptif ilaç almaları gerekir. Kıkırdak ve kemik gelişmesi üzerindeki potansiyel bozucu etkileri nedeniyle emziren kadınlarda da kontrendikedirler.

3. MATERYEL ve METOD

3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışma prospektif olarak planlanmıştır ve yapılmıştır. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Bilim Dalında, Nefroloji, Radyoloji ve Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın izin ve onayı 18.10.2010 tarihli 16. toplantınının 04 nolu kararı ile yetkili Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırma Danışma Kurulundan alınmıştır.

3.2. Çalışma Grubu

Hastalar kronik böbrek yetmezliği nedeniyle nefroloji anabilim dalında takip edilen ve ilk defa AVF açılan LDL kolesterol düzeyleri 100 mg/dl üzerinde olan hastalar gönüllülük esasına uygun olarak seçilmiştir. Çalışmaya 30 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 15 tanesine 20 mg atorvastatin başlandı. Geri kalan 15 hastamızda kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya alınma kriterleri olarak hastaların kronik böbrek yetmezliği hastası olması, LDL kolesterol düzeyinin 100 mg/dl üzerinde olması, ilk defa radiyosefalik fistülün açılması ve hasta onayının alınmış olması gerekmektedir. Çalışmadan çıkarılma kriteri olarak aktif hepatik yetmezlik, serum transaminaz yüksekliği, gebelik, laktasyon, statin allerjisi ve hastanın çalışmayı kabul etmemesi, cerrahi olarak başarılı olmayan arterio venöz fistüller. Hastalara SDÜ Kalp Damar Cerrahisinde radiyosefalik fistül açıldı. Hastanın aynı gün içinde kolesterol değerleri ve karaciğer enzimlerine bakıldı. Daha sonra post op birinci günde renkli doppler USG eşliğinde aynı koldan FMD testi yapılarak endotel disfonksiyonuna bakıldı. Tüm hastalara radiyosefalik fistül açıldıktan 3 ay sonra tekrar kolesterol, karaciğer enzimleri ve FMD testi tekrar uygulandı.

3.3. Arteriovenöz Fistüller

Tüm hastalara aynı kalp-damar cerrahisi tarafından AVF açıldı. Arteriovenöz bir fistül operasyonları, lokal anestezi altında yapıldı. Operasyon prosedürü, seçilen arter ve ven arasına bir anastomoz yapılmasını içerir. Steril hazırlık ve örtüm sonrasında, AV fistül yapılacak lokalizasyona uygun bir insizyon yapılır. Fistül için

seçilen venin dalları bağlanarak ven hazırlanır. Venin distali bağlanır. Arter dalları bağlanarak anastomoz için hazırlanır. Arter ve venin çapına göre değişmekle birlikte 0,5-1 cm arasında bir uzunlukta her iki damarı da anastomoz için hazırlamak gerekir. Bu sırada arter ve vene fazla hasar verilmemeli, dikkatli disseksiyon yapılmalıdır. Arterle ven arasında 0,5-1 cm uzunlukta, gergin olmayan bir anastomoz yapılır. Anastomoz çapı küçük olduğunda trombus, büyük olduğunda steal sendrom riski ortaya çıkar. Anastomoz 6/0 ya da 7/0 polipropilen monofilaman bir sütür ile kontinü olarak yapılır. Çalışmaya aldığımız hastalar ilk kez arterio-venöz fistül (AVF) açılan hastalardan seçildi. AVF ler radio-sefalik bölgeden tek merkezde yapıldı. Fistül açılan tüm hastalarda radial arter ve sefalik ven kullanıldı. Bütün anastomozlar uç yan tekniğine uygun yapıldı. Açılan fistüller üç ay boyunca diyaliz amaçlı kullanılmadı. Üç ayın sonunda dopplerle FMD testi yapıldıktan sonra fistül diyaliz amaçlı kullanılmaya başlandı.

3.4. Biyokimyasal Testler

Çalışmaya alınan tüm hastalardan aç karnına biyokimya tüplerine kanları alınarak Süleyman Demirel Üniversitesi biyokimya laboratuvarında 4000 devirde 5 dk santrifüj yapıldıktan sonra Olympos AU 640 cihazla serumlarından low density lipoprotein (LDL), trigiliserit (TG), high density lipoprotein, trigiliserit (HDL), aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT) düzeylerine bakıldı. Bu testler 3 ay sonra tekrarlandı.

3.5. Radyoloji Labaratuvarı

ED'nun değerlendirilmesi daha önce tanımlandığı şekilde FMD Ölçümü yapılarak fistül olan kolda brakial arterdeki akım aracılı dilatasyonun değerlendirmesi ile yapıldı. Bunun için hastalar 12 saat açlık sonrası oda sıcaklığında (22 C0), 10 dakika istirahat sonrası supin pozisyonda değerlendirildi. Ölçüm yapılmadan önce her hastaya 0,1cc/kg düşük molekül ağırlıklı heparin (enoxaparine sodyum) yapıldı. Ölçüm yapılacak kol, ölçüm için en uygun şekilde ekstansiyona getirilerek immobilize edildi. Brakial arter ölçümleri, antekübital fossanın 3-5 cm üstünden 10 MHZ'lik yüksek rezolüsyonlu "linear transducer" Shumatsu marka doppler ultrasonografi kullanılarak yapıldı. Optimal pozisyon elde edildikten sonra

cilde sonraki ölçümler için işaretleme yapıldı. Toplam ardışık olarak 3 kez diastol sonunda brakial arterin iç lümeninin çapı ölçüldü ve ortalama değer hesaplandı. Bazal ölçüm sonrası, manşon takılarak sistolik değer in üstünde bir basınçla şişirildi. Manşon, önkolda iskemi oluşuncaya kadar 3-5 dakika boyunca şişirilmiş olarak bekletildi. Daha sonra manşon söndürülerek 60 saniye sonra ölçümler tekrarlandı. Reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD hesaplandı.

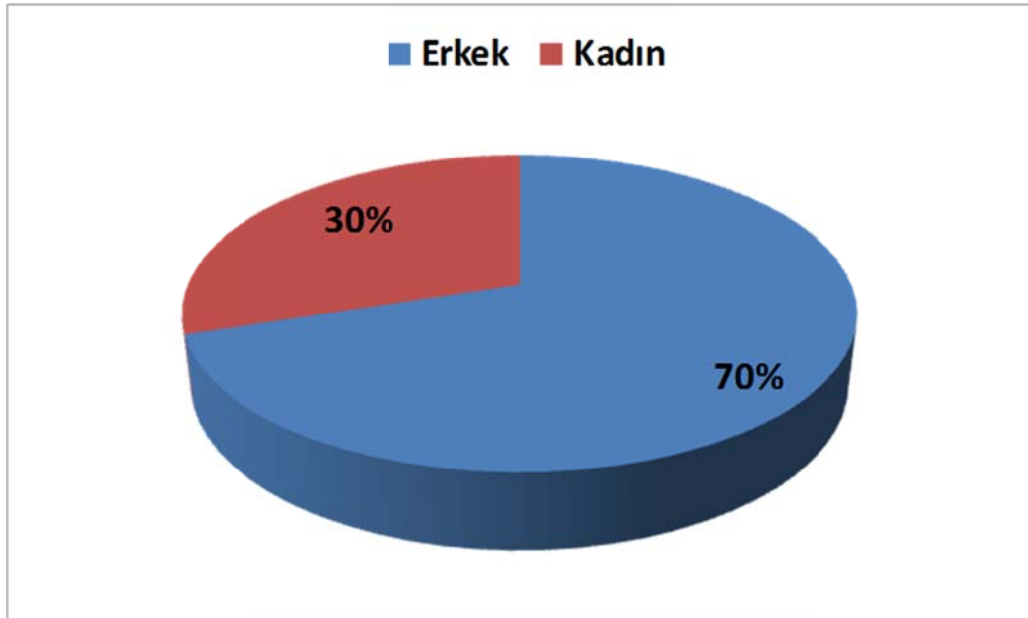
3.6. İstatistiksel Analizler

Verilere One-sample Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak verilerin normal dağıldığı görülmüştür. Araştırmada elde edilen verilerin analizinde yüzde ve frekans dağılımı, aritmetik ortalama, bağımsız örneklem T-Testi (Independent Sample T Test), İlişkili Örneklem İki Yönlü Varyans Analizi (Repeated Measures) kullanılmıştır. Söz konusu testlerde anlamlılık 0,05 olarak alınmıştır. Tüm istatistiksel değerlendirmeler için Windows SPSS programı (15.0) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 6. Örneklem grubunun cinsiyete göre dağılımı

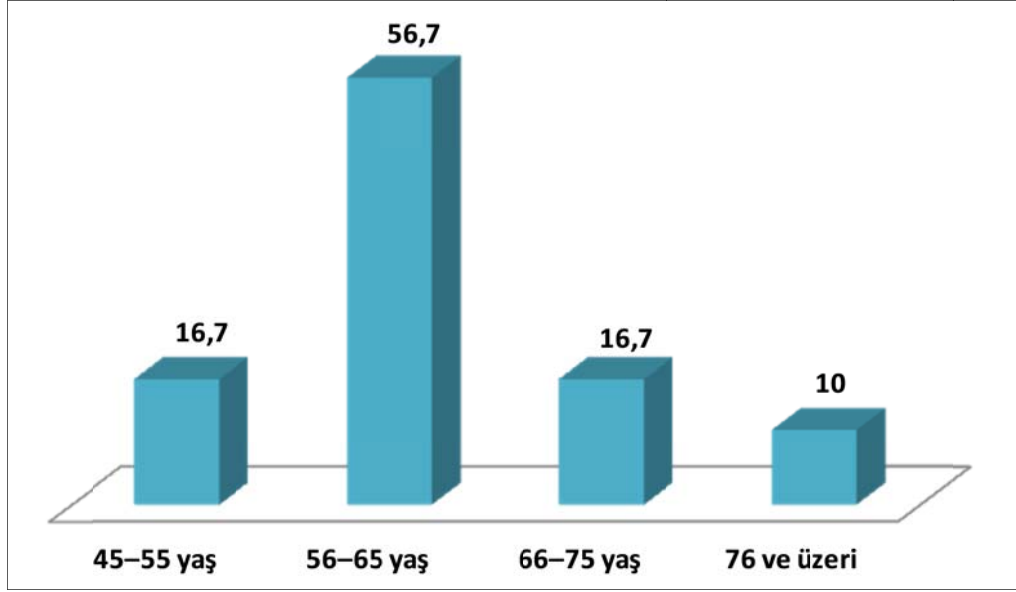
	Sayı	Yüzde
Erkek	21	70,0
Kadın	9	30,0
Toplam	30	100,0



Çalışmaya dahil ettiğimiz tüm hasta popülasyonununun % 30'u kadın, %70'i erkektir.

Tablo 7. Örneklem grubunun yaşa göre dağılımı

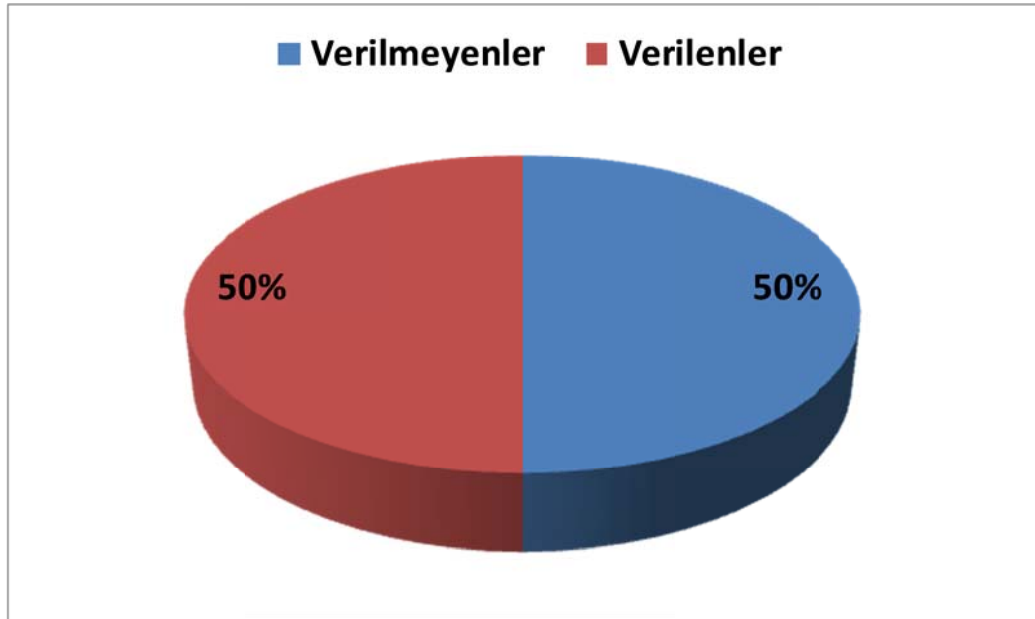
	Sayı	Yüzde	Ortalama
45-55 yaş	5	16,7	63
56-65 yaş	17	56,7	
66-75 yaş	5	16,7	
76 ve üzeri	3	10,0	
Toplam	30	100,0	



Örneklem grubunun yaşa göre dağılımını tabloda görülmektedir.

Tablo 8. Örneklem grubunun statin verilme durumuna göre dağılımı

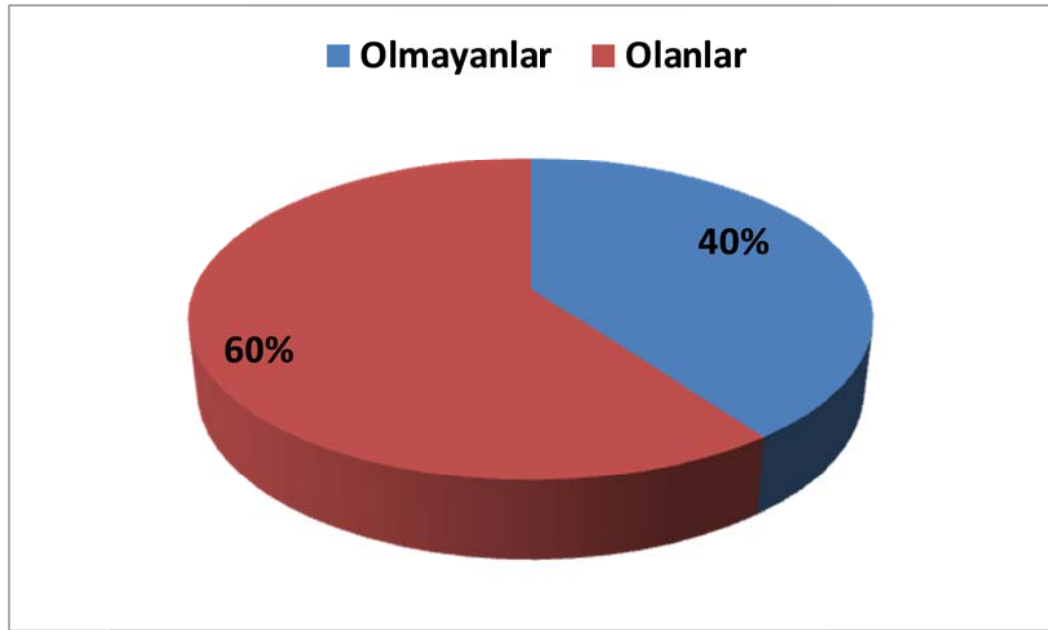
	Sayı	Yüzde
Verilmeyenler	15	50,0
Verilenler	15	50,0
Toplam	30	100,0



Örneklem grubunun %50'sine statin verilmiş, %50'sine verilmemiştir.

Tablo 9. Örneklem grubunun HT olma durumuna göre dağılımı

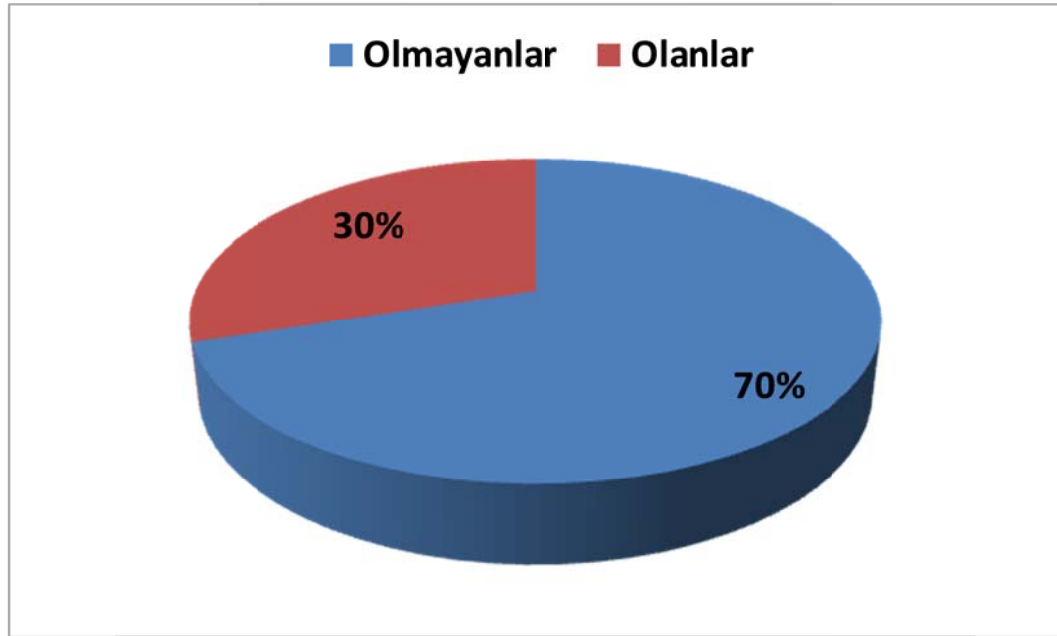
	Sayı	Yüzde
Olmayanlar	12	40,0
Olanlar	18	60,0
Toplam	30	100,0



Örneklem grubunun %40'ı hipertansiftir.

Tablo 10. Örneklem grubunun DM olma durumuna göre dağılımı

	Sayı	Yüzde
Olmayanlar	21	70,0
Olanlar	9	30,0
Toplam	30	100,0



Örneklem grubunun %70'i diyabetiktir.

Tablo 11. LDL ilk ve son değer farkının statin verilen ve verilmeyen gruplara göre bağımsız örneklem T-Testi sonuçları

Statin	N	X	SS	Standart hata	t	Sd	p
Verilmeyenler	15	2,00	15,29	3,95	-6,541	28	,000
Verilenler	15	39,53	16,12	4,16			

Statin verilen grupta LDL değerleri istatistiksel olarak belirgin anlamlıydı ($p=0,000$, $p<0,01$).

Tablo 12. FMD ilk ve son değer farkının statin verilen ve verilmeyen gruplara göre bağımsız örneklem T-Testi sonuçları

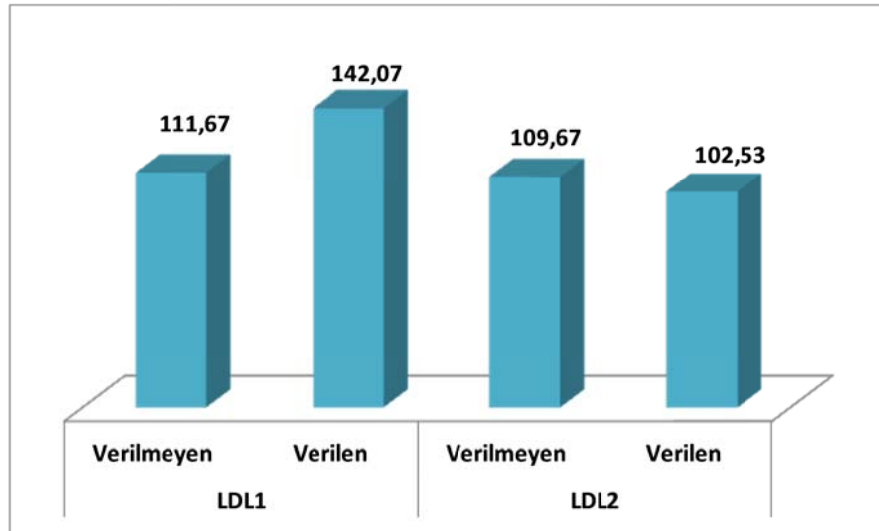
Statin	N	X	SS	Standart hata	t	Sd	p
Verilmeyenler	15	3,39	5,48	1,41	3,801	28	,001
Verilenler	15	-2,30	1,91	0,49			

Statin verilen grupta FMD değerleri verilmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$, $p<0,01$).

Tablo 13. LDL ilk ve son değer gruplarına statin verilme durumuna göre ilişkili örneklem iki yönlü varyans analizi sonuçları

STATİN		X	SS	N	LDL1-LDL2 (p)	LDL1-LDL2 *Statin (p)
LDL1	Verilmeyen	111,67	13,79	15	0,000	0,000
	Verilen	142,07	31,43	15		
	Toplam	126,87	28,42	30		
LDL2	Verilmeyen	109,67	19,69	15		
	Verilen	102,53	32,83	15		
	Toplam	106,10	26,84	30		

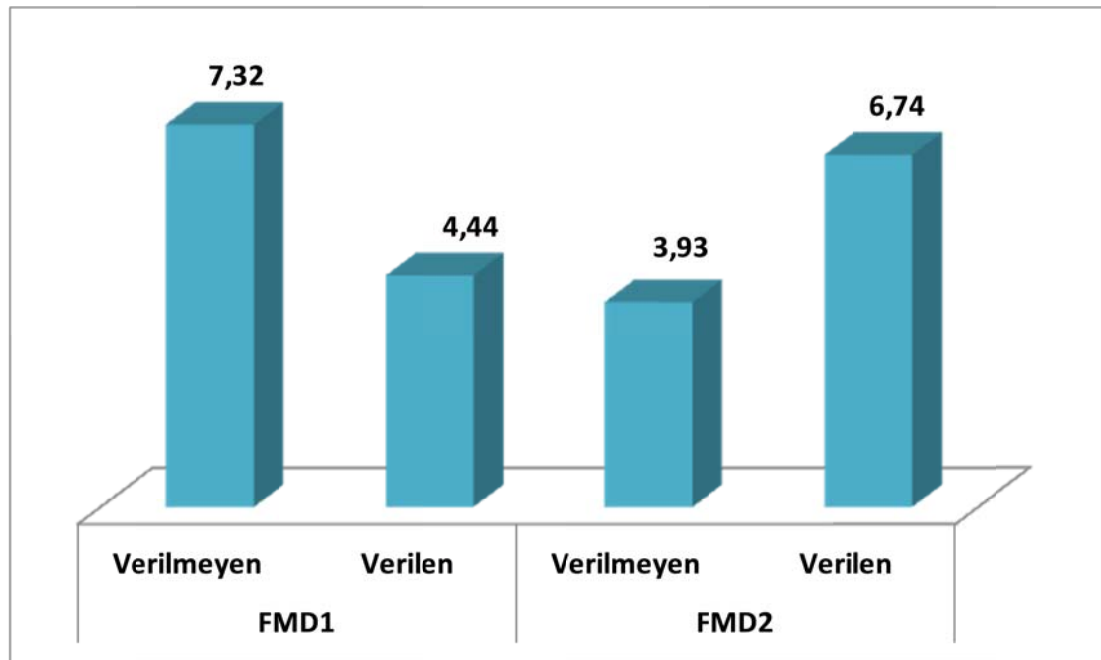
Elde edilen sonuçlar farklı dönemlerde yapılan ölçümlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır ($p=0,00$, $p < 0,01$).



Tablo 14. FMD ilk ve son değer gruplarına statin verilme durumuna göre ilişkili örneklem iki yönlü varyans analizi sonuçları

STATİN		X	SS	N	FMD1-FMD2 (p)	FMD1-FMD2 *Statin (p)
FMD1	Verilmeyen	7,32	7,18	15	0,476	0,001
	Verilen	4,44	2,33	15		
	Toplam	5,88	5,45	30		
FMD2	Verilmeyen	3,93	3,56	15		
	Verilen	6,74	2,72	15		
	Toplam	5,34	3,43	30		

Elde edilen sonuçlar farklı dönemlerde yapılan ölçümler arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ortaya koymaktadır. ($p=0,636$, $p > 0,05$)



5. TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezlikli bir hastanın hayatını devam ettirebilmesi için hemodiyaliz, periton diyalizi veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinden birinin kullanılması zorunludur (108). Hemodiyaliz halen tüm dünyada kronik böbrek yetmezliği için en çok kullanılan renal replasman tedavi yöntemidir. Kronik hemodiyaliz, çoğu transplantasyon merkezinde transplantasyon öncesi geçici bir dönem veya bu olanağın olmadığı merkezler de son dönem böbrek yetersizliğinde devamlı uygulanan bir tedavi yöntemidir (109). Kronik hemodiyaliz programına alınan olgularda devamlı damar yolu girişine ihtiyaç vardır. NKF-DOQI (National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative) kılavuzlarına göre hemodiyaliz hastalarının % 40-50'sinin arteriyovenöz fistül aracılığıyla hemodiyalize girdiği belirtilmektedir (110). Türk Nefroloji Derneği' nin 2007 yılında yayımlamış olduğu Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Raporu' nda ülkemizde 39267 düzenli hemodiyaliz replasman tedavisi gören hasta olduğu ve bu hastaların %86'sının arteriyovenöz fistül aracılığıyla hemodiyalize girdiği belirtilmiştir (111).

Bu açıdan bakıldığında AV fistül kronik böbrek yetmezliği olan hastalar için çok önemli ve neredeyse vazgeçilmez bir damar ulaşım yoludur. KBY olan olgularda damar erişim yollarının devamlılığının sağlanması son derece önemlidir. Hemodiyaliz hastalarının hastane yatışlarının %70 nedeni damar yolu problemleridir. Bu hem hayat yolu olan damar yolunun kaybına hemde hastaların hastaneye yatmalarına bağlı ekonomik yüke neden olmaktadır. Bu nedenle damar erişim yollarının devamlılığının sağlanması son derece önemlidir.

AVF ler damar erişim yolları içinde en çok tercih edilen ve açıklık oranları en yüksek olan damar erişim yoludur. Ancak yüksek basınçlı arteriyel sistemle düşük basınçlı venöz sistem arası yapılan AVF açıldığı andan itibaren gelişen vasküler hemodinamik olaylar nedeniyle tıkanıklık riskiyle karşı karşıyadır. Çeşitli faktörlere bağlı olarak ilk aydan 10 yıla kadar değişen sürelerle AVF ler açık kalacaktır. Damar erişim yolunun açıklığı üstüne arter ve vene ait faktörler etkilidir. Erken AVF yetmezlik insidansı %30 lardadır. Bunda venöz stenoz, aksesuar ven ve anastamoz hataları önemli faktörlerdir. Venöz stenozlar genellikle ilk 5 cm lik mesafede

görülmektedir. Aksesuar venlerin etkili olması ve fistül yetmezliğine neden olması için anastomoz veninin çapının en az %50 si olmak zorundadır. Anastomoz hataları ise genellikle tecrübeyle azalmaktadır. Yılda 30 üzerinde vaka yapan deneyimli kabul edilmektedir ve deneyim önemli etkidir. Kliniğimizde yıllık olgu sayısı 180-200 arası değişmekte olup çok tecrübeli bir klinikdir. Çalışmamızdaki fonksiyone Damar erişim yollarının (DEY) girişimleri çalışma sırasında hep aynı cerrahi ekip tarafından yapılmıştır. Bu sonuçların daha güvenilir olmasını sağlamıştır. Çünkü ekip farklılığı sonuçları etkileyebilir.

Fonksiyone Damar erişim yollarının (DEY) kaybında %85 neden periferik veya santral ven stenoz ve okluzyonudur.%5 neden ise aterosklerozdur.%5 nedende diğer faktörlerdir. Görüldüğü gibi ateroskleroz direk etkili faktör değildir. Ancak ateroskleroz hem kendisi hemde damarda endotel disfonksiyonu yapması yolu ile DEY kaybına neden olabilir.

DEY disfonksiyonunda çeşitli faktörler rol oynamakla birlikte temel fizyopatolojik mekanizma endotel disfonksiyonudur. Endotel disfonksiyonu temelde neointimal hiperplazi ve damar remodelingidir. Dolayısıyla endotel disfonksiyonunu azaltan her faktör direk olarak DEY nun açıklığı üzerine pozitif etkilidir. Endotel vücudün en büyük organıdır 30 üstünde vazoaaktif maddeler salgılar. Bunların bir kısmı vazodilatatör bir kısmı vazokonstriktördür.

Endotel fonksiyonları değerlendirmek için mevcut çalışmalar göstermiştir ki SDBY bozulmuş endotel disfonksiyonu ile gider. SDBY'li hastalarda ED'un değerlendirilmesinde doppler ultrason, vasküler hücre markerlarının ölçümü, damar duvarı hareket dedektörü ve oklüzyon pletismografi kullanıldı ve bütün bu çalışmalarda SDBY'de ED'u gösterildi (112). Bizde çalışmamızda FMD yöntemi ile endotel disfonksiyonunu değerlendirmeyi tercih ettik. Guldener ve ark. 1998 yılında periton diyalizi hastalarında yaptıkları çalışmada evre 5 KBH hastalarında EBD bozuk olduğunu, GTN'ye cevabın normal olduğunu brakial arter ultrason ölçümleri ile göstermişlerdir (113). Ghiadoni ve ark (114). 2004 yılında, Yılmaz ve ark (115,116). 2005 ve 2006 yılında KBH hastalarında EBD'un bozuk olduğunu göstermişlerdir. Giadoni ve ark.(114) çalışmalarında 3 grup (Diyalize girmeyen konservativ tedavi gören, diyalize giren, sağlıklı kontrol grubu) kullanmışlardır.

Sağlıklı kontrol grubuna göre diyalize giren hastalarda daha fazla endotel fonksiyon bozukluğu ve oksidatif stres markırlarında daha fazla yükseklik bulunmuştu. Bu da diyalize giren hastalarda diyalizörlere bağlı sitokin artışı ve inflamasyonun endotel disfonksiyonunun daha fazla olmasına katkıda bulunduğu şeklinde yorumlanabilir.

Diyaliz hastalarında görülen inflamasyonu ve oksidatif stres bunlara bağlı olarakta endotel disfonksiyonunu düzeltmek için bir takım tedavi yöntemleri önerilmiştir. Özellikle E vitamini, C vitamini, statinler, ADE inhibitörleri, glitazonlardan bahsedilmektedir. SPACE çalışmasında E vitaminin güçlü bir antioksidan olduğu gösterilmiştir(117). Yine E vitamini kaplı diyalizörlerin kullanımı ile endotel fonksiyonlarında düzelmeye olacağı gösterilmiştir (118). Statinler de diyaliz hastalarında antiinflamatuvar özellikler gösterebilirler(119,120).

Statinlerin endotel fonksiyonlarındaki iyileştirici etkisinin lipid düşürücü etkisinden bağımsız olduğunu ileri süren birçok mekanizma gösterilmiştir. Bu mekanizmalar sonucunda statinler dolaşan adezyon molekülü P-selektin ve hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'i hiperkolesterolemik bireylerde azaltır. Statinlerin bu etkisi NO artışına yol açar (121). Bu bulgular statinlerin platelet ve lökosit adezyonunu azalttığı ve endotel hücre fonksiyonunu iyileştirdiğini gösterir. Serin/treonin protein kinaz Akt (protein kinaz B), eNOS'un aktivasyonunu sağlayarak NO üretimini artırır. Statinlerin Akt'ı endotel hücrelerde aktive ettiği tespit edilmiştir (122). Statinler, doku tip plasminojen aktivatörü (t-PA) ekspresyonunu artırır. Potent vazokonstriktör ve mitojen olan endotelin-1 ekspresyonunu inhibe eder (123,124). Statinler lipoproteinlerin aterojenik potansiyellerini azaltır; LDL, VLDL, HDL oksidasyonunu inhibe ederler (125). Aynı zamanda ateroskleroz gelişiminde anahtar rol oynayan okside LDL'nin monositler tarafından hücre içine alınmasını engelleyerek etki gösterirler (126). Bu çalışmalar göstermiştir ki statinlerin endotel fonksiyonlarını düzeltici etkisi lipid parametrelerine bağımlı ve bağımsız iki şekilde gerçekleştirdikleri bulunmuştur.

Yapılmış çalışmalardan elde ettiğimiz veriler-bulgular göstermiştir ki, statinler olarak bilinen 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz inhibitörü antihiherlipidemik ilaçlar, lipid düşürücü etkilerinden ayrı olarak, kardiyovasküler hasarın önlenmesinde pek çok farklı mekanizmayla bize katkı sağlayabilirler.

Ateroskleroza; endotel hücrelerinin apoptozunu-fibroblastların arteriyel tunika mediaya etkisini-ateromu oluşturan immün süreci-proinflatuar sitokin ağını engelleyerek önlerler (14).

Statin grubu antihiperlipidemik ilaçlar kronik böbrek hastalarında da pek çok araştırmaya konu olmuştur. Kronik böbrek bozukluklu olan hastalarda statin tedavisiyle sonlanım noktası olarak renal fonksiyon ve proteinüri olan çok sayıda çalışma yapılmıştır (96). Bu olgulardaki proteinürü genellikle tubuler proteinüri tarzındadır. Biz çalışmamızda proteinürilerini yakından takip ederek statin tedavisinin renal hastalardaki istenmeyen etkisi varmı takip ettik. Hiçbir olguda sorun yaşamadığımız için tedaviyi kesmedik. Son dönemde yapılan önemli bir çalışmada; Bianchi ve arkadaşları önceden renal hastalığı olan, ACE /ARB tedavisi almakta olan hastalarda, kronik renal hasarın ve proteinürinin progresyonuna atorvastatin kullanımının etkisini değerlendirmiştir. Bir yıllık tedavi sonunda 24 saatlik protein kaybının anlamlı azaldığı, renal fonksiyonun ise stabil kaldığı görülmüştür (127).Bu endotel disfonksiyonunu azaltarak olmaktadır.

Statin tedavisinin yoğunluğu, hangi dozda olması konusu da araştırılmıştır. Yoğun tedavinin LDL ve CRP düzeylerinde daha fazla düşümlere yol açtığı, bu sayede hastalık progresyonuna daha olumlu etkileri olacağı düşüncesiyle, anjiyografik olarak koroner arter hastalığı olduğu belirlenmiş olan 502 hastaya, intravaskuler ultrasonografi kullanılarak yapılan bir çalışmada, hastalar ılımlı (40 mg / gün pravastatin) ve yoğun (80 mg/gün atorvastatin) statin tedavisine randomize edilmiş, CRP ve LDL düzeyleri başlangıçta ve çalışma sonunda çalışılmıştır. 18 ay sonra hastalık progresyonunu değerlendirmek için tekrar ultrasonografi yapılmış. Tüm hastalarda LDL ve CRP düzeyleri önemli derecede azalmıştır. Düşüş yüzdeleri yapılan analizlerle aterosklerozun progresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Yoğun statin tedavisi alan grupta ılımlı tedavi alanlara kıyasla hastalık progresyonundaki azalma oranı, aterojenik lipoproteinler ile CRP'deki düşümler daha belirgin bulunmuştur (128).Ancak renal yetmezlikli olgularda verilecek statin dozu önemlidir. Yan etki gelişmeden ve lipit profilinden bağımsız olarak endotel disfonksiyonunu azaltacak uygun dozun kullanılması son derece önemlidir. Yüksek doz kullanılan olgularda proteinürinin yüksek olduğu tesbit edildiği için biz 20mg dozunda statin kullanmayı

tercik ettik (129).Olgularımızda proteinürünün gelişmemiş olması doğru dozda kullandığımızı göstermesi açısından son derece önemlidir.

Uzun dönem hemodiyaliz hastalarında atorvastatin etkisinin araştırıldığı, 33 hastayla yapılan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada, 6 aylık atorvastatin kullanımı sonrasında serum CRP düzeylerinde anlamlı düşüş, serum albumin düzeylerindeyse anlamlı artış görülmüştür (14). Bundan başka, hiperlipidemik, diabetik ve KVH olan hastalara farklı statinlerin uygulanmasının serum CRP düzeylerinde düşüşe yol açtığı belirlenmiştir. Bu azalma, lipit düşürücü etkilerinden bağımsız olmasının yanında, hem kısa hem de uzun dönemde elde edilmiş ve başlangıç CRP düzeyleri daha yüksekken daha belirgin bulunmuştur (14, 98, 130, 131). Ichihara ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik hemodiyaliz hastalarına 24 hafta süreyle 20 mg/gün fluvastatin verilmiş ve serum CRP düzeylerinde belirgin azalma sağlanmıştır (132).

Kronik inflamatuvar bir süreç olarak da tanımlanabilen aterosklerozun spesifik durumlarında, statin tedavisinin potansiyel etkilerinin araştırılması, bu ilaçların hangi mekanizmalarla yararlı olduklarını ortaya koymamıza, böylece yeni hedefler belirlemize yardımcı olabilir.

Birçok çalışmada KBY hastalarında statin kullanımının en sık ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalık (KVH), inme gibi ateroskleroz ve endotel hasarı sonucunda meydana gelen hastalıkların insidansını azalttığını görmekteyiz. Ayrıca KBY hastaları için gerekli AVF'nin uzun süre açık kalımını sağlamak için statin kullanımının gerekli olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda hiperkolesterolemili bireylerde HMG-CoA redüktazın statin ile inhibisyonunun kardiyovasküler hastalık insidansında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (133,134). Akut plazma LDL aferezinin endotel bağımlı vazodilatasyonu düzelttiği gösterilmiş ve statinlerin serum kolesterol seviyesini düşürerek endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği öne sürülmüştür (135).Bizim çalışmamızda tedavi gurubunda serum LDL düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiş aynı grupta endotel disfonksiyonunda anlamlı düzeldiği tesbit edilmiş olup literatürü desteklemektedir. Ancak KBY li olgularda statin kullanımının endotel disfonksiyonunu azalttığı bilinmesine rağmen bu düzelmenin fistül açıklığı

üzerine etkisi çalışılmamıştır. Sonuçta bizim amacımız düzelmiş olan endotel disfonksiyonunun klinik olarak anlamlı bir sonuç oluşturup oluşturmamasıdır. Çalışmamız kısa dönem sonuçları içerdiği için bu konuda net bir oran verilmemekle beraber çalışmaya alınan olgularda fistüller son derece fonksiyone olarak tesbit edilmiştir. Takip yaklaşık 2 yıl devam edecek olup uzun dönem etkileriyle ilgili yorum ancak o zaman yapılabilecektir.

Bazı çalışmalarda statinlerin serum kolesterol düzeylerinde belirgin bir azalma yapmadan endotel fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (136,137). Kolesterol düzeyleri normal olan sağlıklı erkekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada sadece bir günlük yüksek doz (80 mg) statin tedavisi verilerek LDL kolesterol seviyelerinde belirgin bir azalma olmadan, endotel bağımlı vazodilatasyonun arttığı gözlenmiştir. Feron ve arkadaşlarının (138) çalışmasında, bolus statin verildikten 3 saat sonra endotel fonksiyonlarında düzelme olduğu görülmüştür. Bu çalışmalardan, statin tedavisinin endotel fonksiyonları üzerindeki iyileştirici etkilerinin lipid düşürücü etkisinden bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda bu sonuçtan farklı olarak 20 mg statin verdiğimiz grupta LDL seviyesinin anlamlı olarak düştüğü ve endotel disfonksiyonun göstergesi olan FMD testinin attığını gördük. Statinlerin erken evrede bile endotel disfonksiyonunu azaltması erken fistül yetmezliğini de belirgin olarak azaltabilir ki bu son derece önemli bir klinik sonuç olacaktır.

Klinik ve epidemiolojik çalışmalarda erişkin üremik hastalarda büyük arterlerdeki fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin yüksek mortaliteye katkı sağlayan bir faktör olduğu gösterilmiştir(138). KBY'nin damar yapısı üzerine etkileri; arter yapısında sertleşme, atero/arterioskleroz ve subklinik veya klinik olarak belirgin ateromatöz hastalıktır(140). Günümüzde nabız dalga hızı (PWV) ölçülerek belirlenebilen arteriyel sertleşmenin veya intima-media kalınlığı ölçülerek belirlenebilen ateromatöz hastalığın KBY hastalarında mortalite ve morbiditeyi tahmin etmede en güçlü belirleyiciler arasında olduğu düşünülmektedir (140-142). Çalışmalarda yüksek çözünürlüklü USG diyaliz hastalarında karotid arter aterosklerozunun non invaziv değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmış ve karotid arter değişikliklerinin genel populasyonda olduğu gibi KBY'li hastalarda da sistemik aterosklerozun iyi bir göstergesi olduğu kabul edilmiştir(142-148).

Van Popele ve arkadaşları (149) ateroskleroz ile arteriyel sertleşme arasında anlamlı pozitif ilişki olduğunu ileri sürerken, Riley ve arkadaşları (150) ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir. Blacher ve arkadaşları (151) 110 erişkin hemodiyaliz hastasının değerlendirildiği çalışmalarında ateroskleroz ile arteriyel sertleşme arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Araştırmacıların arteriyel sertlik ve ateroskleroz arasındaki ilişki ile ilgili öne sürdükleri hipoteze göre;

1. Aterosklerozun varlığı arteriyel sertleşmeye yol açabilir.
2. Artmış arteriyel sertlik damar duvar hasarına ve ateroskleroza neden olabilir.
3. Ateroskleroz hem arteriyel sertliğin sonucu hem de ileri dönemde arteriyel sertliği artıran bir patoloji olabilir.
4. Arteriyel sertleşme ve ateroskleroz aralarında her hangi bir ilişki olmaksızın arterde benzer bölgelerde meydana gelen bağımsız süreçler olabilir (152,153).

Bu sonuçlarla aterosklerozun arteriyel sertleşmeyi veya arteriyel sertleşmenin ateroskleroza etkilediği rahatlıkla söylenebilir. Biz bu iki faktörün birbiri ile iç içe olduğunu düşünmekteyiz. Damar endoteli, NO gibi vazoaktif maddeleri üretilerek aterosklerozun gelişiminin önlenmesi ve damar tonusunun korunmasında önemli rol üstlenmektedir. Endotel hasarı GFR'nin düşmeye başlayıp kan basıncının yükselmeye başladığı KBY'nin erken evrelerinde gelişmeye başlamaktadır (154). Ateroskleroz boyunca endotel bütünlüğünün bozulması aterosklerotik plak oluşumu için gerekli enflamatuvar süreci başlatabilir (155). Endotel hasarı dolaşıma mikropatikül salınmasına neden olabilir. Dolaşımdaki mikropatiküller vasküler yapının kendisinin veya dolaşımdaki hücrelerin aktivasyon veya hasarının göstergesidir. Bu yüzden vasküler hastalıklar dolaşımdaki hücrelerden veya endotel hücrelerinden kaynaklanan mikropatikül düzeylerinde tespit edilebilir değişikliklere yol açabilirler (156). Son zamanlarda dolaşımdaki endotel hücrelerinin seviyesinin damar bütünlüğünü değerlendirmede yeni bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (157). Damar endotelinden mikropatikül salınması endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar. Bizim çalışmamıza göre fistül bölgesindeki ateroskleroz endotel

disfonksiyonuna yol aarak bu b6lgenin sertleşmesine ve zamanla fistül bölgesinin kapanmasına neden olmaktadır. Yaptığımız çalışmada da endotel disfonksiyonunu göstermek için uyguladığımız FMD test sonuçları; i)statin gurubuyla, kontrol gurubu karşılaştırıldığında statin gurubu lehine istatistiksel olarak anlamlı olduğu, ii) statin gurubunda ateroskleroz gelişimindeki azalmaya bağlı olarak fistül gelişimi ve açıklık oranının istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu şeklinde açıklanabilir. Bu bulgular doğrultusunda statin AVF hastalarında kısa dönem fistül açıklığının sağlanması ve diyalize giriş yolunun ek işleme gerek kalmadan korunması yönünden statin kullanımının gerekli olduğu düşüncesindeyiz. Ancak bu çalışmanın orta ve uzun dönem AVF açıklığı açısından değerlendirilmesi için ve de farklı statinlerin etkinliğinin gösterilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

ÖZET

Hemodiyaliz Amaçlı Açılan Arterio-Venöz Fistüllerde Gelişen Endotel Disfonksiyonuna Statininlerin Etkisi

Amaç: Hemodiyaliz amaçlı açılan Arterio-Venöz Fistüllerde gelişen endotel disfonksiyonuna statininlerin etkisi.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Kronik Böbrek Yetmezliği nedeniyle radiosefalik arteriovenöz fistül açılan 15'i kontrol grubu, 15 çalışma grubu olmak üzere 30 hasta alındı. Tüm hastaların LDL değerleri 100 mg/dl üzerinde idi. Çalışma grubundaki 15 hastaya 3 ay süreyle 20 mg/gün atorvastatin verdik. Hastaların tümüne postoperatif 1. gün ve postoperatif 3. ay FMD testi yaptık. Ayrıca postoperatif 3. ay tekrar LDL değerlerine baktık.

Sonuçlar: Statin verilen grup ile verilmeyen grubun ilk ve son LDL değerlerinin fark ortalamaları istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$, $p<0,01$). Ayrıca statin verilen grup ile statin verilmeyen grubun, FMD ilk ve son değer fark ortalamaları istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$, $p<0,01$).

Tartışma: Statin kullanımı, endotel disfonksiyonunu ve ateroskleroz gelişimini azaltmaktadır. Buna bağlı olarak çalışmamızın 3 aylık takibinde, statin kullanılan grupta, Radiosefalik AV Fistül açık kalım oranlarının kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: KBY, Endotel Disfonksiyonu, Statin, Ateroskleroz, AV Fistül, FMD

SUMMARY

The Statin Effects of Endothelial Dysfunction Development on Arterio-Venous Fistula for Haemodialysis

Purpose: The statin effects of endothelial dysfunction development on Arterio-venous fistula for haemodialysis.

Material and Methods: 15 chronic renal failure patients had opened radiocephalic arterio-venous fistula who were taken as a control group and other 15 patients were taken as study group. In this way, 30 patients were examined in this study. All patients' LDL values were above 100 mg/dl. All patients were tested for FMD in postoperative 1.day and postoperative 3.months. The study group patients were medicated 20 mg/day atorvastatin for 3 months period. Besides, all patients' LDL were tested again postoperative 3.months.

Results: The mean difference in initial and final LDL was statistically highly significant for patients who were medicated statin ($p = 0,000$, $p < 0,01$). Also, the mean difference in initial and final value of FMD was statistically highly significant ($p = 0,001$, $p < 0,01$).

Conclusion: The using of statins, reduces of developing endothelial dysfunction and atherosclerosis. Therefore, 3 months follow-up study has shown that the group who were on statin, their Radiocephalic AV fistula remains open than control group's. Also, the patients who were on statin their remain open rates were statistically significantly increase.

Keywords: CRF, Endothelial Dysfunction, Statin, Atherosclerosis, AV Fistula, FMD

KAYNAKLAR

1. Erek E, Süleymanlar G. Böbreğin Yapısı Fonksiyonları. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları.2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:1211-1228.
2. Skorecki K, Gren J, Brenner BM. Chronic Renal Failure. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th edn. New York: Mc
3. Quinton W, Dillard D, Scribner BH: Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. Trans ASAIO 1960; 6: 104-107Graw-Hill Companies, 2001: 1551-1562.
4. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access 2000 Update. New York, National Kidney Foundation, 2007; 944; 117-121
5. Crawford Kardiyoloji 1. cilt Michael H Crawford, John P DiMarco 2003, Bölüm 1,1.
6. Klinik Kardiyoloji. Prof. Dr. Hasan Gök 2. Baskı 2002 s: 202-204.
7. Austin MA, Hokanson JE, Brunzell JD. Characterization of low density lipoprotein subclasses: methodologic approaches and clinical relevance. Curr Opin Lipidol 1994; 5: 395-403.
8. Campos H, Genest JJ, Blijlevens E, et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. Arterioscler Thromb 1992; 12: 187-195.
9. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. Atherosclerosis 1994; 106: 241-253.
10. Önder MR, Nalbantgil İ, ve ark. Endotel ve fonksiyonları, Ege Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji BD, 1997, sayfa 7-68.
11. Ignarro LJ. Endothelium derived NO: actions and properties. (1989) FASEB J 3:31-36.
12. Gültekin N, Ersanlı M, Küçükateş E. Güncel ve etkin bir transmitter: nitrik oksit. Türk Kardiol Dern Araş1996; 24: 311-320.
13. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statin in stroke. Stroke 1997;28:1-15.
14. Vernaglione L, Cristofano C, Muscogiuri P, BSc and Chimienti S. Does atorvastatin influence serum C-Reactive Protein levels in patients on long- term hemodialysis? Am J Kidney Dis Vol: 43 No: 3 2004 pp. 471-478.
15. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, et al. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. Am Fam Physician. 2004; 70: 861-876
16. Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. Primer on Kidney Diseases. 4th ed. Greenberg A (ed). Elsevier Saunders. Philadelphia, 2005, p: 444-454
17. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwicz BJ: Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. N Engl J Med 275: 1089-1092: 1966
18. Beathard GA: Management of bacteremia associated with tunneled-cuffed hemodialysis catheters. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 1045-1049

19. Negulescu O, Coco M, Croll J, Mokrzycki MH: Large atrial thrombus formation associated with tunneled cuffed hemodialysis catheters. *Clin Nephrol* 2003; 59:40-46
20. Moran JE: Subcutaneous vascular Access devices. *Semin Dial* 2001; 14: 452-457
21. Hernandez D, Diaz F, Rufino M, et al: Subclavian vascular Access stenosis in dialysis patients: Natural history and risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1998;9: 1507-1510.
22. Kolff WJ, Berk HT: The artificial kidney: A dialyzer with a great area. *Acta Med Scand* 1944;117:121-131
23. Silva MB, Hobson RW, Pappas PJ, et al: A strategy for increasing use of autogenous hemodialysis Access procedures: Impact of preoperative noninvasive evaluation. *J Vasc Surg* 1998; 27: 302-308
24. Allon M, Ballard R, Bailey R et al: A multidisciplinary approach to hemodialysis Access: Prospective evaluation. *Kidney Int* 1998;53: 473-479
25. Schon D, Mishler R: Salvage of occluded autologous arteriovenous fistulae. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 804-810
26. Cayco AV, Abu-Alfa AK. Reduction in arteriovenous graft impairment: Results of avascular access surveillance protocol. *The Am Journal of Kidney Dis.* 1998; 32: 302-308.
27. Gelabert HA and Freischlag JA. Hemodialysis access. Rutherford RB (Ed.) *Vasc Surg.* 2000;3: 1466-1476.
28. May RE, Himmelfarb J, Yenicesu M et al: Predictive measures of vascular access thrombosis. *Kidney Int.* 1997; 52: 1656-1662.
29. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B, Wolfe RA, Goodkin DA, Held PJ. Vascular Access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney int* 2002; 61: 305-316.
30. Paulson W.D. Ram J.S. Accuracy of decrease in blood flow in predicting hemodialysis graft thrombosis, *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 35, No 6(June)2000,pp: 1089-1095
31. Wixon CL, Hughes JD, Mills JL: Understanding strategies for the treatment of ischemic steal syndrome after hemodialysis Access. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 301-310.
32. Guillou PJ, Leveson SH, Kester RC: The complications of arteriovenous grafts for vascular Access. *Br J Surg* 1980; 67: 517-521.
33. Haller H. Endothelial Function, general considerations. *Drugs* 1997;53(suppl1):1-10
34. Oto M, ve ark. *Türk Kardioloji Seminerleri*, Ekim 2004, cilt 4, sayı 5, sayfa 485-495
35. Minshall RD, et al. Caveolin regulation of endothelial function, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003, 285: L1179-83.
36. Furgott RF, Ządawski JV. Obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
37. Chen F, et al. New insights into the role of nuclear factor kappa b, an ubiquitous transcription factor in the initiation of disease. *Clin Chem* 1999; 45:7-17.
38. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol*, 2003 Sep; 196 (3): 430-43.
39. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-2850.

40. Walter R, Mischak H, Haller H. Haemodialysis, atherosclerosis and inflammation-identifying molecular mechanisms of chronic vascular disease in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17 suppl 3 : 24-29.
41. Mathur S, Devaraj S, Jialal I . Accelerated atherosclerosis, dyslipidemia and oxidative stress in end stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002, 11: 141-147.
42. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147-152.
43. Kronenberg F, Neyer U, Lhotta K, et al. The low molecular weight apo (a) phenotype is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patients: A prospective follow up *J Am Soc Nephrol* 1999: 10: 1027-1036.
44. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein (a) concentration and Apolipoprotein (a) size: a synergistic role in advanced atherosclerosis? *Circulation* 1999; 100: 1151-1153.
45. Sechi LA, Zingaro L, De Carli S, et al. Increased serum lipoprotein (a) levels in patients with early renal failure. *Ann Intern Med* 1998; 129: 457-461.
46. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, Furberg CD, Psaty BM: Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 107: 87-92, 2003.
47. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, Stenvinkel P: Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 41: 1212-1218, 2003.
48. Morena M, Cristol JP, Dantoine T, et al. Protective effects of HDL against oxidative stress are impaired in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 389-395.
49. Alderson LM, Endemann G, Lindsey S, et al. LDL enhances monocyte adhesion to endothelial cells in vitro. *Am J Pathol* 1986; 123: 334-342.
50. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients Section II Guidelines on management of cardiovascular risk factors, Guideline 13: Dyslipidemia.
51. Joannides R, Haefeli WE, Linder I, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries vivo *Circulation* 1995;91: 1314–1319.
52. Sun D, Huang A, Smith CJ, Stackpole CJ, Conetta JA, Shesely EG, Koller A, Kaley G Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999; 79: 984–991.
53. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller O,I, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115.
54. Coretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assesment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 257–265.
55. Kültürsay H. Lipid Düşürücü Tedavi. *Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Koruma* 2001:335-358.
56. Crawford MH, DiMarco JP. Hiperlipidemi Tedavisi. *Crawford Kardiyoloji* 2003;7:1-18.

57. Prisco D, Rogasi PG, Panicca R, et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in trombosit from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. *Thrombosis Research* 1988;50:593-604.
58. Hernandez R, Carvajal AR, Pajuelo JG, et al. The effect of doxazosin on trombosit aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension. *Am Heart J* 1991 ;121:389-394.
59. Betteridge J, Khan M. Statin overview. *Statins and Coronary Artery Disease* 2001:11-16.
60. Stone N, Conrad N. Lipid düşürücü tedavi. *Klinik Pratikte Lipid Bozukluklarına Yaklaşım* 2004;10:240-260.
61. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:821–827.
62. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343–1350.
63. 63.Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143–3221.
64. 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; 81:582-7.
65. Meisinger C, Loewel H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and AII in the prediction of myocardial infarction in middleaged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur Heart J* 2005;26:271-78. First published on November 30, 2004.
66. Altan Onat. Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins Among Turks, and Impact on Coronary Heart Disease-Invited Review. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004;4:236-45.
67. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması (METSAR) Sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. İstanbul Mart 2005.
68. Warnick GR, Myers GL, Cooper GR, Rifat N. Impact of the Third Cholesterol Report from the Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program on the Clinical Laboratory. *Clinical Chemistry* 2002;48:11-17.
69. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
70. Laufs U, Liao JK. Isoprenoid metabolism and the pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 372-8.
71. Vaughan C, Gotto A. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004;110: 886-92.
72. Waldman A, Kritharides L. The pleiotropic effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors: their role in osteoporosis and dementia. *Drugs* 2003; 63: 139-52.
73. Olson MF, Ashworth A, Hall A. An essential role for Rho, Rac and Cdc42 GTPases in cell cycle progression through G1. *Science* 1995; 269:1270-2.

74. Chan KY, Boucher ES, Gandhi PJ, Silva MA. HMG-CoA reductase inhibitors for lowering elevated levels of C-reactive protein. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 1676-81.
75. Epstein M, Campese VM. Pleiotropic effects of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors on renal function. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:2-14.
76. Mason JC. Statins and their role in vascular protection. *Clinical Science* 2003; 105: 251-66.
77. La Rosa JC, He J, Vuuppturi S. Effect of statins on risk of coronary disease; metaanalysis of randomised controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340-6.
78. 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; 360: 7-22.
79. Moses E, Mikhailidis D. Statins and renal function. *Angiology* 2002; 53: 493-502.
80. Kakafika A, Tsimihodimos V, Elisaf M. Effect of atorvastatin on serum uric acid levels. *Atherosclerosis* 2001; 158: 255.
81. Youssef F, Seifalian AM, Jagroop IA, Myint F, Baker D, Mikhailidis DP et al. The early effect of lipid-lowering treatment on carotid and femoral intima media thickness(IMT). *Eur J Endovasc Surg* 2002; 23: 358-64.
82. Lüftjohann D, Sigit JI, Locatelli S, Bergmann K, Schmidt H. High dose simvastatin (80 mg/day) decreases plasma concentrations of total homocyst(e)ine in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001; 155:265-6.
83. Marumo H, Satoh K, Yamamoto A, Kaneta S, Ichihara K. Simvastatin and atorvastatin enhance hypotensive effect of diltiazem in rats. *Yakugaku Zasshi* 2001; 121: 761-4.
84. Kawano H, Yano K. Pravastatin decreases blood pressure in hypertensive and hypercholesterolemic patients receiving antihypertensive treatment. *Circ J* 2006; 70: 1116- 21.
85. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S): 1994 *Lancet* 344:1383-1389.
86. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T 2001 Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 285:1711-1718.
87. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, et al. Atorvastatin for threat of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol* 2005; 62:753-7.
88. Hiperlipidemiye güncel yaklaşım. Prof. Dr. Hakan Karpuz İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Sık Görülen Kardiyolojik sorunlarda güncelleme sempozyum dizisi No:40 Haziran 2004; s69-74.
89. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of Pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333:621-7.
90. Wong WW, Dimitroulakos J, Minden MD, Penn LZ. HMG-CoA reductase inhibitors and the malignant cell:the statin family of drugs as trggers of tumorspecific apoptosis. *Leukemia* 2002; 16:508-19.
91. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1020-5.

92. Glorioso N, Troffa C, et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999; 34:1281-6.
93. Paolisso G, Barbagallo M, Petrella G, et al. Effects of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non-insulin dependent diabetic patient. *Atherosclerosis* 2000; 150:121-7.
94. Agarwal R, Curley TM. The role of statins in chronic kidney disease. *Am J Med Sci* 2005; 330:69-81. 93- Hsu I, Spinler SA, Johnson NE. Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 1995; 29:743-59.
95. Michelle AA, Staggars J, Chew P, Ridker PM, on behalf of the PRINCE investigators Boston, Mass, and Plainsboro, NJ. The pravastatin inflammation CRP evaluation (PRINCE): Rationale and design. *Am Heart J* 2001; 141, 893-898.
96. Afzali B, Haydar A, Vinen K and Goldsmith D. Beneficial effects of statins on the kidney: the evidence moves from mouse to man. *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19: 1032-1036.
97. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Eng J Med* 336: 973-979, 1997.
98. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E: Long term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and recurrent events (CARE) Investigators. *Circulation* 100: 230-235, 1999.
99. Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, et al. Pravastatin has cholesterol lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *JACC* 1998; 31: 684-691.
100. Stoll LL, McCormick ML, Denning GM, Weintraub NL. Antioxidant effects of statins. *Timely Top Med Cardiovasc Dis.* 2005 Feb 4; 9: E1.
101. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K. Lipid lowering drugs and homocysteine. A comparison between statins and other lipid-lowering drugs. *Atherosclerosis* Vol. 172, Issue 1, Jan 2004 p. 191-194.
102. Dierkes J, Westphal S, Luley C. The effect of fibrates and other lipid - lowering drugs on plasma homocysteine levels. *Expert Opin on Drug Safety* March 2004. Vol. 3, p: 101-111.
103. Giral P, Bruckert E, Jacob N, Chapman MJ, Foglietti MJ and Turpin G. Homocysteine and lipid lowering agents. A comparison between atorvastatin and fenofibrate with mixed hyperlipidemia. *Atherosclerosis* Vol: 154, issue 2, 2001 p: 421-427.
104. Hsu I, Spinler SA, Johnson NE. Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 1995; 29:743-59.
105. Cressman MD, Hoogwerf BJ, Moodie DS, Olin JW. HMG-CoA reductase inhibitors: a new approach to the management of hypercholesterolemia. *Cleve Clin J Med* 1988; 55:93-100.
106. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1121-31.
107. Staffa JA, Chang j, Gren L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002; 346:539-40.

108. El Nahas M. Progression of Chronic Renal Failure. In: Comprehensive Clinical Nephrology. Johnson R, Feehally J (eds). London, Mosby 2000: 67-71.
109. Gruskin AB, Baluarte HJ, Dabbagh Shermine. Hemodialysis and Peritoneal Dialysis In: Pediatric Kidney Disease. Edelmann CM (ed). Second Edition, Boston, Little, Brown and Company, 1992: 827-916.
110. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for vascular access, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (1): 176-247.
111. Turkish Society of Nephrology. Registry of the Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey. Registry 2004. Omega CRO. İstanbul, Turkey: Turkish Society of Nephrology; 2007 June.
112. O'Riordan E, Chen J, Brodsky SV, Smirnova I, Li H, Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction: The syndrome in making. *Kidney Int.* 2005;67:1654-1658
113. Guldener CV, Janssen MJFM, Lambert J, Steyn M, Donker AJM, Stehouwer CDA. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1782-1786
114. Ghiadoni L, Cupisti A, Huang Y, Mattei P, Cardinal H, Favilla S, Rindi P, Barsotti G, Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure. *J Nephrol* 2004;17:512-519
115. Yılmaz MI, Sağlam M, Çağlar K, Çakır E, Sonmez A, Özgurtas T, Aydın A, Eyileten T, Özcan O, Acikel C, Tasar M, Gençtoy G, Erbil K, Vural A, Zoccali C. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am J Kidney Dis* 2006 Jan;47(1):42-50
116. Yılmaz MI, Sağlam M, Çağlar K, Çakır E, Özgurtas T, Sonmez A, Eyileten T, Aydın A, Yenicesu M, Acikel C, Oğuz Y, Özcan O, Bozlar U, Erbil K, Aslan I, Vural A. Endothelial functions improve with decrease in asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels after renal transplantation. *Transplantation* 2005 Dec 27;80(12):1660-6
117. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gaftor U, Laina A, Knecht A, Weissgarten Y, Brunner D, Fainaru M, Green MS. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:1213-1218
118. Miyazaki H, Matsuoka H, Usui M, Okuda S, Imaizumi T. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress. Effects of vitamin E-Coated dialyzer. *Circulation* 2000;101:1002
119. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4 Suppl 3):i-iv, S1-91
120. Mason NA, Bailie GR, Satayathum S, Bragg-Gresham JL, Akiba T, Akizawa T, Combe C, Rayner HC, Saito A, Gillespie BW, Young EW. HMG-coenzyme A reductase inhibitor use is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:119-126
121. Romano M, Mezzetti A, Marulli C, et al. 2000 Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide. *J Investig Med.* 48:183-189.
122. Kuruishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefter DJ, Sessa WC, Walsh K 2000 The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med.* 6:1004-1010

123. Essig M, Nguyen G, Prie D, Escoubet B, Sraer JD, Friedlander G 1998 HMG-CoA reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells: role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res.* 83:683-690.
124. Hernandez-Perera O, Perez-Sala, Navarro-Antolin J, Sanchez-Pascuala R, Hernandez G, Diaz C, Lamas S 1998 HMG-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and eNOS in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 101:2711-2719.
125. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al. 1998 Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 138:271-280.
126. Fuhrman B, Koren L, Volkova N, et al. 2002 Atorvastatin therapy in hypercholesterolemic patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL by differentiating monocytes. *Atherosclerosis* 164:179-185.
127. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, et al. A controlled prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 565-570.
128. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P, for the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. *N Engl J Med* 2005 Vol 352: pp: 29-38.
129. Theodoros I, Kassimatis, Panagiotis A, Konstantinopoulos, The role of statins in chronic kidney disease (CKD): Friend or foe?, *Pharmacology & Therapeutics*, Volume 122, Issue 3, June 2009, Pages 312-323
130. Kluft C, De Maat MPM, Gevers Leuven JA, Potter Van Loon BJ, Mohrschladt MF: Statins and C-reactive protein. *Lancet* 353: 1274, 1999 (letter).
131. Bays HE, Stein EA, Shah AK, Maccubbin DL, Mitchel YB, Mercuri M: Effects of simvastatin on C-reactive protein in mixed hyperlipidemic and hypertriglyceridemic patients. *Am J Cardiol* 90: 942-946, 2002.
132. Ichihara A, Hayashi M, Ryuzaki M, Handa M, Furukawa T, Saruta T. Fluvastatin prevents development of arterial stiffness in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 17 : 1513-1517, 2002.
133. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S): 1994 *Lancet* 344:1383-1389.
134. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T 2001 Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 285:1711-1718.
135. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T 1997 Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 95:76-82.
136. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR 1997 Simvastatin, an HMGcoenzyme: a reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 95:1126-1131.
137. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, et al. 1995 Beneficial effects of cholesterol lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 332:481-487.

138. Kuruishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefler DJ, Sessa WC, Walsh K 2000 The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med.* 6:1004-1010
139. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men—the Framingham Heart Study, *J Am Med Assoc* 2002; 287:1003-10.
140. Asmar R. Benefits of blood pressure reduction in elderly patients. *J Hypertens* 2003; 21: S25-S30.
141. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *J Am Med Assoc* 2003;290:199-206.
142. Davidson KW, Pickering TG, Jonas BS. Cautionary note on the use of pulse pressure as a risk factor for coronary heart disease [response]. *Circulation* 2001; 104:128-129.
143. Kennedy R, Case C, Fathi R, Johnson D, Isbel N, Marwick TH. Does renal failure cause an atherosclerotic milieu in patients with end-stage renal disease? *Am J Med* 2001; 110: 198-204.
144. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995; 48: 820-6.
145. Shoji T, Emoto M, Tabata T, et al. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2002; 61: 2187-2192.
146. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima-media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 2458-64.
147. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care* 2000; 23: 1310-5.
148. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Atherosclerotic changes in femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia: ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1404-11.
149. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam study. *Stroke* 2001;32:454-60.
150. Riley WA, Evans GW, Sharrett AR, Burke GL, Barnes RW. Variation of common carotid artery elasticity with intimal-medial thickness: the ARIC study: Atherosclerosis Risk in Communities. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23:157-64.
151. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38:938-42.
152. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899-911.
153. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:965-77
154. Morris ST, McMurray JJ, Rodger RS, Jardine AG. Impaired endothelium- dependent vasodilatation in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1194- 2000
155. Parekh RS, Gidding SS. Cardiovascular complications in pediatric end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 125-31.

156. Piccin A, Murphy WG, Smith OP. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood Reviews* 2007;21:157-71.
157. Dignat-Gorge F, Sampol J. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into and old concept. *Eur J Haematol* 2000; 65: 215-20.