

The Effect of Statins On The Developing Endotel Dysfunction In Arterioveneic Fistules Opening For Hemodialysis

Hemodiyaliz Amaçlı Açılan Arterio-venöz Fistüllerde Gelişen Endotel Disfonksiyonuna Statinlerin Etkisi

Mustafa Etli^{1*}, Turhan Yavuz², Mustafa Kayan³, Mehmet Tuğrul Sezer³

1.Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Alanya, Türkiye

2.Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

3.Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

ABSTRACT

Aim: In this study; we investigated the effects of atorvastatin treatment on endothelial dysfunction (ED) as well as antihyperlipidemic effects of atorvastatin treatment in patients with hemodialysis due to end-stage renal disease for at least 6 months.

Materials and Method: In this study, 15 control and 15 atorvastatin patients were examined. Evaluation of ED was performed by evaluating the flow-mediated dilatation of the brachial artery in the fistula which was performed as described previously.

Results: Comparing the first and last value difference of LDL with independent T-test for statin given and not given groups; LDL values were statistically significant in statin group ($p = 0.000$, $p < 0.01$). In addition, the comparison of the first and last value difference of FMD with the independent T-test according to statin given and not given groups: According to the statin group, the FMD values were statistically significant ($p = 0.001$, $p < 0.01$).

Conclusion: In our study, we applied FMD test results to demonstrate endothelial dysfunction; i) statin group is statistically significant in favor of statin group compared to control group, ii) fistula development and patency rate is statistically more meaningful in statin group due to decrease in atherosclerosis development. In view of these findings, we believe that statin use is necessary to ensure short-term fistula patency in statin AVF patients and to protect the dialysis access path without the need for additional processing.

Key words: Hemodialysis, Statins, Endothelial Dysfunction

ÖZ

Amaç: Bu çalışmamızda; düzenli ve yeterli şekilde, en az 6 aydır, son dönem böbrek hastalığı nedeniyle hemodiyalize giren hastalarda Atorvastatin tedavisinin antihiperlipidemik etkilerinin yanında endotel disfonksiyonu(ED) üzerine etkisine akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation, FMD) testi ile bakarak statinin arterio venöz fistül açıklığı üzerine etkilerini araştırdık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmada 15 kontrol ve 15 atorvastatin alan hasta incelendi. ED'nun değerlendirilmesi daha önce tanımlandığı şekilde FMD Ölçümü yapılarak fistül olan kolda brakial arterdeki akım aracılı dilatasyonun değerlendirilmesi ile yapıldı.

Bulgular: LDL ilk ve son değer farkının statin verilen ve verilmeyen gruplara göre bağımsız T-testi ile karşılaştırılmasında; Statin verilen grupta LDL değerleri istatistiksel olarak belirgin anlamlıydı ($p=0,000$, $p<0,01$). Ayrıca FMD ilk ve son değer farkının statin verilen ve verilmeyen gruplara göre göre bağımsız T-testi ile karşılaştırılmasında ise: Statin verilen grupta FMD değerleri verilmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p =0,001$, $p< 0,01$).

Sonuç: Yaptığımız çalışmada da endotel disfonksiyonunu göstermek için uyguladığımız FMD test sonuçları; i) statin grubuyla, kontrol grubu karşılaştırıldığında statin grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı olduğu, ii) statin grubunda 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

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, Statinler, Endotel Disfonksiyon

Geliş Tarihi: 11.01.2019

Kabul Tarihi: 21.02.2019

Yayımlanma Tarihi:23.04.2019

*Sorumlu yazar: Mustafa Etli, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Alanya, Türkiye Tel: 05334381910 mail: mustafaetli@yahoo.com

ORCID:0000-0001-9320-3971

GİRİŞ

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.

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 [2].

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.

Son dönem böbrek yetmezliğine erişen hastalarda LDL kolesterol seviyeleri çoğunlukla genel popülasyondakine benzer ya da daha düşüktür. Fakat bu lipit paterni genellikle yüksek oranda anormal lipit subfraksiyon profilini gizler, çünkü küçük yoğun LDL partikülleri artmıştır. Pek çok retrospektif çalışma, küçük yoğun LDL partikülleri ile artmış koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi bildirmektedir [3].

Hiperlipidemi ve ateroskleroz, endotel fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Özellikle düşük dansiteli lipoproteinler birkaç şekilde endotel disfonksiyonu yapar. Hiperkolesterolemi, nitrik oksid (NO)'e bağlı damar relaksasyonunu bozar. NO lokal olarak etki gösteren ve hızlı metabolize olan bir maddedir. 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 antihiperlipide-

mik 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 [4].

Statinler lipit düşürücü etkilerine ek olarak, antiinflamatuvar-antioksidan- endotel stabilize edici-immunomodulatuar ve antifibrotik özellikler taşırlar. Statinler ateroskleroza; endotel hücrelerinin apoptozunu, arteriyel tunika medianın fibroblastlarının etkisini, ateromu oluşturan immün proçesi ve proinflamatuvar sitokin ağını engelleyerek önleyebilirler. Bu sayede kardiyovasküler hasarın önlenmesinde terapotik rolleri çok geniş bir sahaya yayılmaktadır [5].

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.

HASTALAR VE YÖNTEM

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. toplantının 04 no'lu kararı ile yetkili Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırma Danışma Kurulundan alınmıştır.

Çalışma Grubu: Hastalar kronik böbrek yetmezliği nedeniyle Nefroloji anabilim dalında takip edilen ve ilk defa Arterio-Venöz Fistül (AVF) açılan Low Density Lipoprotein (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 radyosefalik 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 radiosefalik fistül açıldı. Hastanın aynı gün içinde kolesterol değerleri ve karaciğer enzimlerine bakıldı. Daha sonra post op birinci günde renkli doppler USG (Ultrasonografi) eşliğinde aynı koldan akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation, FMD) testi yapılarak endotel disfonksiyonuna bakıldı. Tüm hastalara radiosefalik fistül açıldıktan 3 ay sonra tekrar kolesterol, karaciğer enzimleri ve FMD testi tekrar uygulandı.

Tüm hastalara aynı Kalp-Damar Cerrahi tarafından AVF açıldı. Arterio venöz fistül operasyonları, lokal anestezi altında yapıldı. Operasyon prosedürü, seçilen arter ve ven arasına bir anastomoz yapılmasını içerir. Çalışmaya aldığımız hastalar ilk kez 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.

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 LDL, trigiliserit (TG), high density lipoprotein, tirgiliserit (HDL), aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT) düzeylerine bakıldı. Bu testler 3 ay sonra tekrarlandı.

Endotel disfonksiyonu(ED) 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°C), 10 dakika istirahat sonrası supine pozisyonda değerlendirildi. Ölçüm yapılmadan önce her hastaya 0,1 cc/kg düşük molekül ağırlıklı he-

parin 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 değerlerin 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.

İstatistiksel analiz: 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.

BULGULAR

Çalışmaya dahil ettiğimiz tüm hasta popülasyonunun % 30'u kadın, %70'i erkektir. Ortalama yaşı 63 olan hastaların yaş grubuna göre dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur. Örneklem grubunun %50'sine statin verilmiş, %50'sine verilmemiştir. Örneklem grubunun %60'ı hipertansif, %40'ı ise hipertansif olmayan hastalardan oluşuyordu. Ayrıca %30'u diyabetik ve %70'i non-diyabetik idi. LDL ilk ve son değer farkının statin verilen ve verilmeyen gruplara göre bağımsız T-testi ile karşılaştırılmasında; Statin verilen grupta LDL değerleri istatistiksel olarak belirgin anlamlıydı ($p=0,000$, $p<0,01$). Ayrıca FMD ilk ve son değer farkının statin verilen ve verilmeyen gruplara göre bağımsız T-testi ile karşılaştırılmasında ise: Statin verilen grupta FMD değerleri verilmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p =0,001$, $p< 0,01$).

LDL değerleri açısından; farklı dönemlerde yapılan ölçümler arasındaki farklılıkların hem statin verilmeyen hem de verilenlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır (sırasıyla

$p < 0,01$ ve $p < 0,01$; Tablo 2). FMD değerleri açısından ise: farklı dönemlerde yapılan ölçümler arasında Statin verilmeyenlerde istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ancak statin verilenlerde istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir (sırasıyla $p = 0,476$ ve $p = 0,00$, Tablo 3).

Tablo 1. Örneklem grubunun yaşa göre dağılımı

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

Tablo 2. LDL ilk ve son değer farklılıklarının statin verilme durumuna göre 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		

Tablo 3. FMD ilk ve son değer farklılıklarının statin verilme durumuna göre 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		

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezlikli bir hastanın hayatını devam ettirebilmesi için hemodiyaliz, periton diyalizi veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinden birinin kullanılması zorunludur [6]. 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 [7]. 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 arteriovenöz fistül aracılığıyla hemodiyalize girdiği belirtilmektedir [8].

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 anastomoz 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.

Fonksiyonel 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 hem de 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 ve 30'un üstünde vazoaaktif madde 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 [9]. 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 [10]. Ghiadoni ve ark. 2004 yılında, Yılmaz ve ark. [11,12] 2005 ve 2006 yılında KBH hastalarında EBD'un bozuk olduğunu göstermişlerdir. Ghiadoni ve ark. çalışmalarında 3 grup (Diyalize girmeyen konservatif 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.

Statinlerin endotel fonksiyonlarındaki iyileştirici etkisinin lipid düşürücü etkisinden bağımsız olduğunu ileri süren birçok mekanizma gösterilmiştir. Bu mekanizmalar sonucunda statinler dolaşan adezyon moleküllü P-selektin ve hücre içi adezyon moleküllü-1 (ICAM-1)'i hiperkolesterolemik bireylerde azaltır. Statinlerin bu etkisi NO artışına yol açar [13]. Statinler lipoproteinlerin aterosklerotik potansiyellerini azaltır; LDL, VLDL, HDL oksidasyonunu inhibe ederler. Aynı zamanda ateroskleroz gelişiminde anahtar rol oynayan okside LDL'nin monositler tarafından hücre içine alınmasını engelleyerek etki gösterirler [14]. 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 antihiperlipidemik ilaçlar, lipid düşürücü etkilerinden ayrı olarak, kardiyovasküler hasarın önlenmesinde pek çok farklı mekanizmayla bize katkı sağlayabilirler. Aterosklerozu; endotel hücrelerinin apoptozunu-fibroblastların arteriyel tunika mediaya etkisini-ateromu oluşturan immün süreci-pro-inflamatuar sitokin ağını engelleyerek önlerler.

Statin grubu antihiperlipidemik ilaçlar kronik böbrek hastalarında da pek çok araştırmaya konu olmuştur. Kronik böbrek bozukluğu olan hastalarda statin tedavisiyle sonlanım noktası olarak renal fonksiyon ve proteinüri olan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bir yıllık tedavi sonunda 24 saatlik protein kaybının anlamlı azaldığı, renal fonksiyonun ise stabil kaldığı görülmüştür [15]. Bu endotel disfonksiyonunu azaltarak olmaktadır.

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. Bundan başka, hiperlipidemik, diyabetik ve KVH olan hastalara farklı statinlerin uygulanmasının serum CRP düzeylerinde düşüşe yol açtığı belirlenmiştir. Bu azalma, lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olmasının yanında, hem kısa hem de uzun dönemde elde edilmiş ve başlangıç CRP düzeyleri daha yüksekken daha belirgin bulunmuştur [16]. Ichihara ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik hemodiyaliz hastalarına 24 hafta süreyle 20 mg/gün fluvastatin verilmiş ve serum CRP düzeylerinde belirgin azalma sağlanmıştır [17].

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'ün uzun süre açık kalımını sağlamak için statin kullanımının gerekli olduğu düşünmekteyiz.

Bazı çalışmalarda statinlerin serum kolesterol düzeylerinde belirgin bir azalma yapmadan endotel fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir [18]. 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 çalışmasında, bolus statin verildikten 3 saat sonra endotel fonksiyonlarında düzelme olduğu görülmüştür [19]. 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.

Bu sonuçlarla aterosklerozun arteriyel sertleşmeyi veya arteriyel sertleşmenin aterosklerozu etkilediği rahatlıkla söylenebilir. Biz bu iki faktörün birbiri ile iç içe olduğunu düşünmekteyiz. Damar endoteli, NO gibi vazodilatör maddeleri üretilerek salarak 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. Ateroskleroz boyunca endotel bütünlüğünün bozulması aterosklerotik plak oluşumu için gerekli inflamatuvar süreci başlatabilir [20]. 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 düzeyinde tespit edilebilir değişikliklere yol açabilirler. Damar endotelinden mikropatikül salınması endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar. Bizim çalışmamıza göre fistül bölgesindeki ateroskleroz endotel disfonksiyonuna yol açarak bu bölgenin sertleşmesine ve zamanla fistül bölgesinin kapanmasına neden olmaktadır.

Yaptığımız çalışmada da endotel disfonksiyonunu göstermek için uyguladığımız FMD test sonuçları; i) statin grubuyla, kontrol grubu karşılaştırıldığında statin grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı olduğu, ii) statin grubunda 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.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Erek E, Süleymanlar G. Böbreğin Yapısı Fonksiyonları. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları.2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:1211-28.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access Update 2000. New York, National Kidney Foundation, 2007; 944: 117-21
- Austin MA, Hokanson JE, Brunzell JD. Characterization of low density lipoprotein subclasses: methodological approaches and clinical relevance. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5(6):395-403. PMID: 7712044
- Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statin in stroke. *Stroke* 1997; 28(11): 2315-20. PMID: 9368582
- Vernagione L, Cristofano C, Muscogiuri P, BSc and Chimenti S. Does atorvastatin influence serum C-Reactive Protein levels in patients on long-term hemodialysis? *Am J Kidney Dis*. 2004; 43(3): 471-78.
- El Nahas M. Progression of Chronic Renal Failure. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. Johnson R, Feehally J (eds). London, Mosby 2000: 67-71.
- 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.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access, Update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (1): 176-247.
- O'Riordan E, Chen J, Brodsky SV, Smirnova I, Li H, Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction: The syndrome in making. *Kidney Int*. 2005;67 (5):1654-58. PMID: 15840005
- Guldener CV, Janssen MJ, Lambert J, Steyn M, Donker AJ, Stehouwer CC. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1782-86.
- Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, Cakir E, Sonmez A, Ozgurtas T, et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(1):42-50. PMID: 16377384
- Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, Cakir E, Ozgurtas T, Sonmez A, et al. Endothelial functions improve with decrease in asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels after renal transplantation. *Transplantation* 2005; 80(12):1660-6. PMID: 16378057
- Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1998; 138 (2):271-80. PMID: 9690910
- Fuhrman B, Koren L, Volkova N, Keidar S, Hayek T, Aviram M. Atorvastatin therapy in hypercholesterolemic patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL by differentiating monocytes. *Atherosclerosis* 2002; 164 (1):179-85. PMID: 12119208
- Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41 (3): 565-70. PMID: 12612979
- Bays HE, Stein EA, Shah AK, Maccubbin DL, Mitchell YB, Mercuri M. Effects of simvastatin on C-reactive protein in mixed hyperlipidemic and hypertriglyceridemic patients. *Am J Cardiol* 2002; 90 (9): 942-46. PMID: 12398959
- 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*. 2002; 17 (8): 1513-17. PMID: 12147804
- Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, et al. Beneficial effects of cholesterol lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med*. 1995; 332 (8):481-87. PMID: 7830728
- Kuruishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med*. 2000; 6:1004-10. PMID: 10973320
- Parekh RS, Gidding SS. Cardiovascular complications in pediatric end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (2): 125-31. PMID: 15599775

How to cite this article/Bu makaleye atıf için:

Etili M, Yavuz T, Kayan M, Sezer MT. [The Effect of Statins On The Developing Endotel Dysfunction In Arteriovenous Fistules Opening For Hemodialysis]. *Acta Medica Alanya* 2019;3(1):27-32. Turkish
DOI:10.30565/medalanya.511795