

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Tamara K. Jemcov

**KORELACIJA FIZIOLOŠKIH, BIOHEMIJSKIH I  
MORFOLOŠKIH PARAMETARA I ISHODA  
NATIVNIH ARTERIOVENSKIH FISTULA ZA  
HEMODIJALIZU**

doktorska disertacija

Beograd, 2013

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Tamara K. Jemcov

**CORRELATION OF PHYSIOLOGICAL,  
BIOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL  
PARAMETERS AND OUTCOMES OF NATIVE  
ARTERIOVENOUS FISTULAS FOR  
HEMODIALYSIS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013

MENTOR:

Prof. dr sc.med. MILAN RADOVIĆ , Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

KOMENTOR:

Prof.dr sc.med. LAZAR DAVIDOVIĆ, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof.dr sc.med. SANJA SIMIĆ-OGRIZOVIĆ, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu,
2. Prof.dr sc.med. VIŠNJA LEŽAIĆ, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu,
3. Prof.dr sc.med. DUŠAN KOSTIĆ, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu,
4. Prof.dr sc.med. IVANKA MARKOVIĆ, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu,
5. Prof.dr sc.med. MARKO MALOVRH, Medicinski fakultet, Univerzitet u Ljubljani.

Datum odbrane: \_\_\_\_\_

Ideja za izradu doktorske teze proistekla je iz velike ljubavi i posvećenosti rešavanju problema vezanih za hemodijalizne vaskularne pristupe i višegodišnje uspešne saradnje Klinike za nefrologiju i Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju.

U želji da se brže i uspešnije dođe do rešenja svakog pojedinačnog slučaja uvedena je metoda ultrazvučne kolor Dopler dijagnostike krvnih sudova. Kao posledica iskustva sticanog kroz svakodnevnu kliničku praksu, postavila su se i pitanja vezana za uticaj pojedinih faktora na ishod maturacije nativnih radiocefaličnih arteriovenskih fistula što je i pretočeno u ovaj rad.

Ovom prilikom želim da iskažem zahvalnost mentoru prof.dr Milanu Radoviću i komentoru prof. dr Lazaru Davidoviću na pomoći oko definisanja teme, korisnim sugestijama i ukazanom poverenju tokom izrade ovoga rada.

Zahvaljujem se vaskularnim hirurzima Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju: dr Iliji Kuzmanoviću, dr Marku Dragašu, dr Igoru Končaru, dr Nikoli Iliću, dr Andreji Dimiću, dr Igoru Banziću, dr Predragu Đoriću bez kojih ne bi bilo realizacije ovoga rada, instrumentarki m.s. Jasna Guskić na revnosnom prikupljanju uzoraka arterija i vena.

Zahvaljujem se tehničarima Dušici Panić i Marija Stegić na pomoći oko pripreme i obrade uzoraka krvnih sudova i prof.dr Jovanu Dimitrijeviću na interpretaciji dobijenih histoloških nalaza.

Posebnu zahvalnost dugujem prof.dr Ivanki Marković na analizi i tumačenju rezultata testova ELISE-prokoagulantnih i proinflamatornih citokina, prijateljskoj pomoći i korisnim savetima.

# **KORELACIJA FIZIOLOŠKIH, BIOHEMIJSKIH I MORFOLOŠKIH PARAMETARA I ISHODA NATIVNIH ARTERIOVENSKIH FISTULA ZA HEMODIJALIZU**

## **REZIME**

Preduslov za uspešnu hemodijalizu (HD) je postojanje adekvatnog vaskularog pristupa sistemskoj cirkulaciji koji omogućava dovoljan dotok krvi u vantelesnom sistemu. Nativna podlaktična radiocefalična arteriovenska fistula (RCAVF) je preferirani i željeni vaskularni pristup za hemodijalizu od strane vaskularnih hirurga i nefrologa. Međutim, visoki procenat neuspeha maturacije je barijera koju treba prevazići.

Mnoge studije su ispitivale faktore povezane sa neuspehom maturacije AVF. Starost, ženski pol, dijabetes, rasa, prisustvo cerebrovaskularne ili periferne vaskularne bolesti su samo neki od prediktivnih faktora za neuspeh AVF. Međutim, optimalni dijаметer krvnih sudova za kreiranje AVF ostaje i dalje ključno pitanje. Pored dijametra, neki funkcioni-fiziološki parametri izgleda da imaju dodatnu ulogu u maturaciji AVF. Ultrazvuk kao neinvazivna metoda nam može dati značajnu informaciju o morfološkim i funkcionim parametrima krvnih sudova kao i o spremnosti za korišćenje AVF. Vreme od momenta kreiranja AVF do prve punkcije se zove period maturacije. Postoje razlike u mišljenju vezano za vreme prve kanulacije. Optimalno vreme je kada je process maturacije završen, a to znači da je pristup spreman za korišćenje, da može da obezbedi adekvatnu dozu dijalize (Kt/V) sa minimalnim rizikom od oštećenja. Zbog svega navedenog, cilj ovog istraživanja je bio da se ispita korelacija različitih faktora (morfoloških, funkcionih i biohemijskih) i ishoda nativnih AVF za hemodijalizu; da se definišu faktori od najvećeg uticaja kao i da se na osnovu dobijenih rezultata predloži klinički algoritam predikcije ishoda nativnih podlaktičnih AVF.

Ispitivanje je obuhvatilo 122 uzastopna bolesnika u terminalnoj fazi hronične bubrežne slabosti koji su započeli HD u periodu od Oktobra 2008 do Aprila 2010. godine. Svi bolesnici su bili hospitalizovani u Klinici za nefrologiju, Kliničkog centra Srbije radi kreiranja primarne AVF i započinjanja hroničnog programa hemodijalize. Svi bolesnici su bili informisani o procedure planiranih ispitivanja za koja su dali svoju saglasnost. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Srbije.

Svim bolesnicima je preoperativno obavljen fizikalni i kolor Doppler ultrazvučni (CDU) pregled krvnih sudova nedominantne ruke sa merenjem dijametra cefalične vene (CVD), radijalne arterije (ARd), brahijalne arterija (ABd), indeksa rezistencije (RI), venskog distenzibiliteta (VD), endotelom posredovane dilatacije brahijalne arterije (FMD). Sve AVF su bile radicefalične po tipu lateroterminalne anastomoze. Maturacija

AVF je bila praćena merenjem protoka krvi (Qa) kroz AVF i CVd 0, 14 I 28 dana. U zavisnosti od vremena kada su dostignuti kriterijumi maturacije AVF (Qa  $\geq$ 500 mL/min, CVd  $\geq$ 5 mm), bolesnici su podeljene u tri grupe: (U) uspešna maturacija AVF nakon 4 nedelje, (Pr-U) prolongirano uspešna maturacija (unutar 8 nedelja) i (N) neuspešna maturacija.

Krv za određivanje biohemijskih parametara i proinflatornih i prokoagulantnih biomarkera uzimana je našte pre kreiranja AVF.

Za obradu podataka korišćeni su softverski paketi STATISTIKA i MedCalc.

Kumulativni uspeh maturacije AVF je bio 89% (109/122 bolesnika), što uključuje uspešno maturisane AVF unutar četiri nedelje (65 bolesnika[53%]) i produženo maturisane unutar osam nedelja (44 bolesnika [36%]). Neuspešno maturisanih AVF je bilo 11% (13 bolesnika).

Znaćajna korelacija je dobijena između ishoda AVF i pola, ARd, AB, CVd, VD, triglicerida (trg) i alkalne fosfataze (ALP). ROC analiza je izdvojila granićne dijemetre varijabla od znaćaja za uspeh AVF (CVd  $>$ 1.8 mm, ARd  $>$ 1.6 mm, AB $>$ 3.43 mm, VD  $>$ 0.4 mm, trg $>$ 1.39 mmol/l, ALP $>$ 67u IU/l, C-reaktivni protein  $\geq$ 12 g/l). Arterijski dijemetri su bili znaćajno manji kod žena (1.83 vs. 2.01 mm, P=0.01) dok se venski nisu razlikovali. Među polovima nije bilo razlike u godinama starosti (P=0.37) i VD (P=0.57). Źenski pol je povezan sa prolongiranim ishodom maturacije (OR 0.35, 95% CI=0.17-0.72; P=0.005), ima znaćajno manje dijemetre arterijskih krvnih sudova i bolju funkciju endotela u poređenju sa muškarcima(2981.5 vs. 2689.5, P=0.02). Muškarci imaju više uspešno maturisanih AVF nakon četiri nedelje (65% vs. 39%), dok žene imaju više prolongirano uspešnih ishoda (46% vs.27%). Nakon produženog perioda od osam nedelja nema razlike u kumulativnom uspehu među polovima (92% vs. 85%).

Primenom višestruke regresione analize dobijeni su prediktivni faktori ishoda nativnih AVF, formiran je matematićki model a potom i tabela sa skorom koja može imati klinićku primenu u smislu predviđanja ishoda nativnih radiocefalićnih AVF.

Primenjene analize nisu potvrdile postojanje znaćajnog uticaja prokoagulantnih i proinflatornih biomarkera na rani ishod AVF.

Prisustvo promena na krvnim sudovima u smislu proliferacije vasa vasorum, vaskulitisa vasa vasorum i upale vena su povezane sa većim rizikom od neuspešnog ishoda AVF.

Ukratko, distenzibilitet vene je znaćajan faktor za predviđanje ishoda maturacije AVF. Granićni dijametar cefalićne vene od  $>$ 1.8 mm i dobijena granica od  $>$ 1.6 mm za radijalnu arteriju razdvajaju neuspešan ishod AVF od produženog i uspešnog ishoda

AVF. Većina RCAVF u muškaraca dostiže kriterijume maturacije nakon četiri nedelje ali neke mada neke zahtevaju produženi period od osam nedelja. Žene imaju manje dijemetre arterija nego muškarci ali bolju funkciju endotela; ishod RCAVF je bio lošiji nakon četiri nedelja, ali nakon osam nedelja one se izjednačavaju sa muškarcima u pogledu dostigle maturacije. Zato bi trebalo žene razmatrati za kreiranje RCAVF ranije od muškaraca.

Od svih ispitivanih parametara od uticaja na ishod maturacije AVF, morfološki i funkcioni su se izdvojili kao najznačajniji. Dalja istraživanja treba usmeriti ka boljem razumevanju odnosa između navedenih parametara i praćenju njihovog uticaja na dugoročno preživljavanje i ishod nativnih radiocefaličnih AVF. U tom smislu prospektivne, randomizirane, multicentrične studije na većem broju bolesnika treba da daju odgovore na mnoga pitanja.

**Ključne reči:** radiocefalična arteriovenska fistula, hemodijaliza, distenzibilitet vene, endotelna funkcija, ultrazvuk, dijometri krvnih sudova, maturacija arteriovenske fistule, ishod arteriovenske fistule.

**Naučna oblast: MEDICINA**

**Uža naučna oblast: INTERNA MEDICINA**

# **CORRELATION OF THE PHYSIOLOGICAL, BIOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL PARAMETERS AND OUTCOMES OF THE NATIVE ARTERIOVENOUS FISTULAS FOR HEMODIALYSIS**

## **SUMMARY**

A prerequisite for successful hemodialysis (HD) is the existence of adequate access to the systemic circulation, which allows sufficient blood flow in the extracorporeal system. A native, radiocephalic arteriovenous fistula (RCAVF) is the preferred option for hemodialysis and the desired vascular access for vascular surgeons and nephrologists. Nevertheless, a significant failure-to-mature rate is a barrier to overcome.

Several studies have assessed factors associated with AVF failure. Older age, female sex, diabetes, race, preexisting cerebrovascular or peripheral vascular diseases are some of the predictive factors. However, optimal vessel size for successful AVF creation is still a key question. In addition, data from the literature also indicate that some functional blood vessel parameters (arterial response to reactive hyperemia, vein dilatation under tourniquet and endothelial function) appear to play additional roles in maturation. Ultrasound can give us valuable information about vessel diameters, their functional characteristics and AVF readiness for use. The time from AVF creation to the moment of the first cannulation is called the period of maturation. There are different opinions regarding the timing of the first AVF cannulation. The optimal time is when the period of maturation is completed, which means that access is ready for use, and can provide adequate dialysis dose ( $Kt/V$ ) with minimum risk of damage.

For the above reason, the aim of this study was to investigate the influence of different (morphologic, functional and biochemical) parameters on AVF, to define the most important factors and suggest (according to obtained results) a clinical algorithm for prediction of the radiocephalic AVF maturation.

The study included 122 consecutive end-stage kidney disease patients, who commenced hemodialysis between October 2008 and April 2010. All patients were hospitalized at the Clinic of Nephrology, Clinical Center of Serbia to create a primary native AVF, in order to be prepared for the chronic hemodialysis program. All patients were informed about the planned procedure and gave informed consent. The study was approved by the Clinical Center of Serbia Ethics Committee.

All patients underwent pre-operative physical and Color Doppler Ultrasound (CDU) assessment of blood vessels of the non-dominant arm. Measurements of internal diameters of cephalic vein (CVd), brachial (ABd) and radial artery (ARd), venous distensibility (VD), resistance index (RI) and endothelial function by flow mediated



dilatation (FMD) were determined by ultrasound examination before AVF placement. All AVF created were radiocephalic between the side of the radial artery and the end of the vein. AVF maturation was observed by measuring blood flow (Qa) and CVd 0, 14 and 28 days after creation. Depending on the time when AVFs attained maturity (Qa  $\geq$ 500 mL/min, CVd  $\geq$ 5 mm), patients were divided into three groups: (S) successful maturation (after four weeks), (PS) prolonged maturation (within eight weeks) and (FTM) failure to mature.

Blood samples for analysis of biochemical, proinflammation and procoagulant biomarkers were drawn from fasting patients before the AVF creation.

MedCalc and STATISTICA software packages were used for statistical analysis of data.

The overall cumulative success of AVF maturation was 89% (109 of 122 patients). This included successful AVF maturation in four weeks (65 patients [53%]) and prolonged maturation during eight weeks (44 patients [36%]). FTM rate was 11%. Statistically significant correlations were found between AVF outcome and sex, ARd, AB, CVd, VD, triglycerides and alkaline phosphatase.

ROC analysis defined the limits of variables relevant for AVF success (CVd  $>$ 1.8 mm, ARd  $>$ 1.6 mm, AB $>$ 3.43mm, VD  $>$ 0.4 mm, trg $>$ 1.39mmol/l, ALP $>$ 67u IU/l, C-reactive protein  $\geq$ 12g/l). The arterial diameters were significantly lower in women than in men, although venous diameters did not differ. There were no statistically significant differences between the sexes in age (P=0.37), vein distensibility (P=0.57). Female sex was associated with prolonged maturation (OR 0.35, 95% CI=0.17-0.72; P=0.005) having a significantly smaller ARd (1.83 vs. 2.01 mm, P=0.01) but better FMD (2981.5 vs. 2689.5, P=0.02) compared to men. Men had more successful matured AVFs (65% vs. 39%) and women had a prolonged AVF outcome more often than men (46% vs. 27%). After an extended period of eight weeks there were no differences in cumulative AVF outcome between the sexes (92% vs.83%). Therefore, on multiple variable logistic regression modeling, radial artery diameter, cephalic vein diameter and vein distensibility together were the predictive factors of early success AVF vs. relative failure. The performed analysis didn't show significant impact of pro-coagulant and pro-inflammatory biomarkers on early AVF outcome.

The presence of changes in blood vessels in terms of proliferation of vasa vasorum, vasa vasorum vasculitis and inflammation of the vein are associated with a higher risk of an unsuccessful outcome of AVF.

In short, vein distensibility is a factor of significant importance for the prediction of a successful AVF maturation. The marginal value of CVd  $>$ 1.8 mm and the limit of  $>$ 1.6 mm obtained for ARd were the thresholds for failed AVF outcomes in relation to prolonged and successful outcomes. Most RCAVFs in men attain maturation criteria after four weeks but some require an extended period of eight weeks. Women have

smaller arterial diameters than men but better endothelial function; the RCAVF outcome was worse after four weeks but after eight weeks they equaled men in achieving maturation. Therefore, they should be considered for RCAVF placement earlier than men.

Out of all examined parameters influencing the outcome of AVF, the morphological and functional parameters were singled out as the most significant ones. Further research should be directed toward better understanding of the relationship between these parameters and to the monitoring of the outcome and long-term survival of the AVF. Therefore, the prospective, randomized, multi-center study on a larger number of patients should provide answers to many questions.

**KEY WORDS:** radiocephalic arteriovenous fistula, hemodialysis, vein distensibility, endothelial function, ultrasound, vessels diameters, arteriovenous fistula maturation, arteriovenous fistula outcome.

**Scientific field: MEDICINE**

**Narrow scientific field: INTERNAL MEDICINE**

## SADRŽAJ

<b>I</b>	<b>Uvod</b>	1
<b>1.</b>	<b>Istorijat hemodijalize i vaskularnih pristupa</b>	1
1.1	Pregled razvoja hemodijalize	1
1.2	Vaskularni pristupi	4
1.2.1	Skribnerov šant	4
1.2.2	Centralni venski kateteri	5
1.2.3	Arteriovenske fistule	6
<b>2.</b>	<b>Fiziologija i histologija krvnih sudova</b>	10
2.1	Endotel	12
2.2	Endotelne progenitorske ćelije	14
2.3	Glatko mišićno tkivo krvnih sudova	16
2.4	Vaskularno vezivno tkivo	16
<b>3.</b>	<b>Fiziologija i patofiziologija arteriovenske fistule</b>	17
3.1	Fiziologija arteriovenske fistule	17
3.1.1	Hemodinamski parametri	17
3.1.2	Sila trenja zida krvnog suda	18
3.1.3	Transmuralni pritisak zida krvnog suda	20
3.2.	Eksperimentalne studije i arteriovenska fistula	20
3.3	Kliničke studije i arteriovenska fistula	20
3.4	Patologija i patofiziologija arteriovenske fistule	22
<b>4.</b>	<b>Parametri koji utiču na ishod arteriovenske fistule</b>	24
4.1	Uremija, endotelna disfunkcija	24
4.2	Preoperativna evaluacija krvnih sudova i njen uticaj na ishod arteriovenske fistule	25
4.2.1	Ultrazvučna evaluacija krvnih sudova arterijskog sistema	26
4.2.2	Ultrazvučna evaluacija krvnih sudova venskog sistema	27
4.3	Demografski faktori	29
4.3.1	Pol bolesnika	29
4.3.2	Starost bolesnika	29
4.4	Koomorbiditeti	30
4.5	Uticaj hirurga, hirurških tehnika na ishod arteriovenskih fistula	30
4.6	Ostali faktori od mogućeg uticaja na ishod arteriovenskih fistula	31
<b>II</b>	<b>Ciljevi istraživanja</b>	32
<b>III</b>	<b>Bolesnici</b>	33
<b>IV</b>	<b>Metode</b>	35
5.	Antropometrija	35
6.	Ultrasonografska merenja	35

6.1. Merenje morfoloških i funkcionalnih karakteristika krvnih sudova -----	35
6.1.1 Merenje dijametra krvnih sudova -----	36
6.1.2 Merenje distenzibiliteta cefalične vene -----	36
6.1.3 Merenje Indeksa rezistencije radijalne arterije -----	37
6.1.4 Merenje protokom izazvane - endotel zavisne vazodilatacija brahijalne arterije (FMD) -----	37
6.2. Merenje protoka kroz arteriovensku fistulu -----	38
6.3. Procena izraženosti ateroskleroze -----	38
7. Metode laboratorijskih ispitivanja -----	40
7.1. Krvna slika -----	40
7.2. Parametri inflamacije -----	40
7.3. Parametri koagulacije -----	41
7.4. Biohemijski parametri -----	41
7.5. Elisa -----	42
7.5.1 Uzorak -----	42
7.5.2 Određivanje koncentracije IL-6, sVCAM, t-PA i VEGF -----	43
8. Histološka analiza -----	45
8.1. Rutinske histohemijske metode bojenja -----	45
8.2. Selektivne histohemijske metode bojenja -----	45
8.2.1 Selektivne metode za dokazivanje elastičnih vlakana -----	45
8.2.2 Weigert van Gieson-ova metoda -----	46
8.2.3 Selektivne metode za dokazivanje kolagenih vlakana -----	46
8.2.4 Trihromno bojenje po Masson-u -----	47
8.3 Skorovanje posmatranih struktura zida krvnog suda -----	47
9. Merenje krvnog pritiska -----	48
10. Hirurške metode -----	49
11. Statističke metode -----	49
<b>V Rezultati</b> -----	<b>52</b>
12. Osnovna statistička analiza parametara ispitivane grupe bolesnika -----	52
12.1 Osnovni podaci o bolesnicima -----	52
12.1.1 Osnovna bubrežna bolest -----	53
12.1.2 Komorbiditeti i drugi faktori rizika -----	54
12.1.2.1 Kardiovaskularne bolesti: hipertenzija, koronarna bolest, cerebrovaskularna bolest -----	55
12.1.2.2 Koronarna bolest, cerebrovaskularna bolest -----	55
12.1.2.3 Pušenje -----	56
12.1.2.4 Prisustvo centralnog venskog katetera -----	57
12.2 Analiza ishoda arteriovenske fistule – AVF -----	58
12.2.1 Primarni ishod AVF -----	58
12.2.2 Maturacija AVF -----	59

12.3	Tehnička greška kod kreiranja AVF vs. hirurški uspeh	63
12.4	Biohemijski parametri ispitivane grupe bolesnika	64
12.5	Morfološki i funkcioni parametri krvnih sudova posmatrane grupe bolesnika	66
12.6	Proinflamatorni citokini, adhezioni molekuli i tkivni aktivator plazminogena u serumu bolesnika	67
12.7	Histološka analiza lezija zida cefalične vene	68
13.	Korelaciona analiza povezanosti različitih parametara i ishoda AVF	69
13.1	Korelacija između demografskih parametara i ishoda AVF	69
13.2	Korelacija između biohemijskih parametara, prisustva CVK i ishoda AVF	70
13.3	Analiza korelacije morfoloških, fizioloških i funkcionalnih parametara	71
13.4	Analiza korelacije parametara protoka i ishoda AVF	74
13.5	Analiza korelacije proinflamatornih i prokoagulantnih biomarkera određenih ELISA metodom i ishoda AVF	74
13.6	Analiza korelacije histoloških lezija i ishoda AVF	75
14	Testiranje značajnosti razlike kliničkih i laboratorijskih parametara u odnosu na ishod arteriovenske fistule	77
14.1	Analiza varijanse demografskih parametara u odnosu na ishod AVF	77
14.2	Analiza varijanse biohemijskih parametara u odnosu na ishod AVF	79
14.3	Analiza varijanse funkcionalnih, morfoloških i fizioloških parametara u odnosu na ishod AVF	83
14.4	Analiza varijanse praćenja protoka-maturacije u odnosu na ishod AVF	90
14.5	Analiza varijanse proinflamatornih i prokoagulantnih biomarkera određenih ELISA metodom u odnosu na ishod AVF	95
14.6	Analiza varijanse skora lezije zida vene u odnosu na ishod AVF	95
14.7	Analiza značajnosti razlika svih razmatranih promenljivih u odnosu na pol – Mann-Whitney test	98
15	ROC analiza izdvojenih promenljivih od značaja za ishod AVF	108
15.1	ROC kriva izdvojenih demografskih parametara	109
15.2	ROC kriva biohemijskih parametara	111
15.3	ROC kriva izdvojenih funkcionalnih, morfoloških i fizioloških parametara	114
15.4	ROC krive izdvojenih parametara skora lezije zida vene	119
15.5	ROC krive za parametre praćenja protoka- maturacije AVF 0-og,14-og i 28-og dana	121
16.	Logistička regresiona analiza	130
16.1	Univarijantna logistička regresiona analiza	130
16.1.1	Logistička regresiona analiza izdvojenih demografskih parametara	131
16.1.2	Logistička regresiona analiza izdvojenih	

	biohemijskih parametara -----	135
16.1.3	Logistička regresiona analiza izdvojenih funkcionalnih, morfoloških i fizioloških parametara -----	138
16.1.4	Logistička regresiona analiza izdvojenih parametara skora lezije vene -----	142
16.2	Višestruka logistička regresiona analiza -----	144
<b>VI</b>	<b>Diskusija</b> -----	148
17	Kriterijum prve kanulacije, maturacije i uspešnog ishoda AVF -----	148
18	Demografski parametri i ishod arteriovenske fistule -----	151
18.1	Pol -----	151
18.2	Godine starosti -----	154
18.3	Indeks telesne mase –BMI -----	154
19	Biohemijski parametri i ishod AVF -----	156
19.1	Alkalna fosfataza i parathormon -----	156
19.2	Trigliceridi -----	157
19.3	Adhezioni molekuli -----	158
20	Morfološki i fiziološki (funkcioni) parametri i ishod AVF -----	159
20.1	Unutrašnji dijametar arterija -----	159
20.2	Indeks rezistencije radijalne arterije -----	160
20.3	Unutrašnji dijametar vena -----	161
20.4	Distenzibilitet vena -----	161
21	Patohistološke promene zida vene i uspeh AVF -----	163
<b>VI</b>	<b>Zaključak</b> -----	164
	<b>Literatura</b> -----	166

## Lista skraćenica korišćenih u tekstu:

- NKF- K/DOQI- vodič Američke fondacije za bubreg,
- UZ- ultrazvuk,
- UDA-unutrašnji dijametar arterije,
- UDV-unutrašnji dijametar vene,
- vWf – von Willenbrandov faktor,
- a.b.0 – bazalni dijametar brahijalne arterija (a.brachialis),
- a.b.cuff - dijametar a.brachialis nakon proksimalne venske kompresije 5min i rest perioda od 1 min,
- a.r. – radijalna arterija,
- ACC kal- prisustvo kalcifikacija nad zajedničkom karotidnom arterijom,
- Alb - Albumin u serumu,
- AF - Alkalna fosfataza ,
- Ang - Angiitis,
- AVF – arteriovenska fistula,
- AVG – arteriovenski graft,
- BMI – body mass index (indeks telesne mase),
- C- reaktivni protein- CRP,
- c.v. - cefalična vena,
- c.v.0 – dijametar cefalične vene 0 dana,
- c.v.14 – dijametar cefalične vena 14-og dana,
- c.v.28 – dijametar cefalične vene 28-og dana,
- CIMT - debljina intimamedije zajedničke karotidne arterije,
- CvB – cerebrovaskularna bolest,
- CVI – cerebrovaskularni insult,
- CVK – centralni venski kateter,
- d-Int - debljina intime zida cefalične vene,
- DV - distenzibilitet cefalične vene,
- Fib - Fibrinogen,
- FMD –" flow mediated dilatation"protokom izazvana endotel zavisna dilatacija brahijalne arterije,

- PO4 -fosfat u serumu,
- HBI – hronična bubrežna insuficijencija,
- HD – hemodijaliza,
- Hgb - hemoglobin,
- Hprp E.Ć- Hiperplazija endotelne ćelije,
- Htrf E.Ć - Hipertrofija endotelne ćelije,
- Hol - holesterol,
- HTA – hipertenzija,
- IL-6 - interleukin-6,
- IMT a.b.- debljina intimamedije brahijalne arterije,
- INR,
- JGF – jačina glomerulske filtracije
- Ca - kalcijum u serumu,
- KB – koronarna bolest,
- CCR - klirens kreatinina,
- Scr - koncentracija kreatinina u serumu,
- Sur - koncentracija ureje u serumu,
- KVB – kardiovaskularna bolest,
- Le – leukociti,
- LipoPr - lipoproteini,
- MAP- srednji arterijski pritisak,
- Matrix – Matrix,
- Media - Medija,
- PAB – periferna arterijska bolest,
- PTH - Parathormon,
- PTT - parcijalno tromboplastinsko vreme,
- PI - pulsatilni index a.r. nakon reaktivne hiperemije,
- Ca i PO4 – proizvod kalcijuma i fosfora,
- Prol.GMĆ - proliferacija glatkomišićnih ćelija,
- Prol.Kol - proliferacija kolagena,
- Prol.VV - proliferacija vasa vasorum,



- PT - protrombinsko vreme,
- PSV- brzina protoka nakon reaktivne hiperemije nad a.radialis,
- Qa 0 – protok kroz AVF 0 dana,
- Qa 14 – protok kroz AVF 14-og dana,
- Qa 28 – protok kroz AVF 28-og dana,
- RI - index rezistencije a.radialis nakon reaktivne hiperemije,
- SE - sedimentacija,
- Tad – dijastolni krvni pritisak,
- Tas – sistolni krvni pritisak,
- TIA – tranzitorni ishemijski atak,
- t-PA tkivni aktivator plazminogena,
- Trg - Trigliceridi,
- Tr - Trombociti,
- TT – telesna težina,
- TV – telesna visina,
- TP- Ukupni proteinu u serumu,
- VCAM - vaskularni ćelijski adhezioni molekul,
- VEGF- vaskularni endotelni faktor rasta.

# I UVOD

---

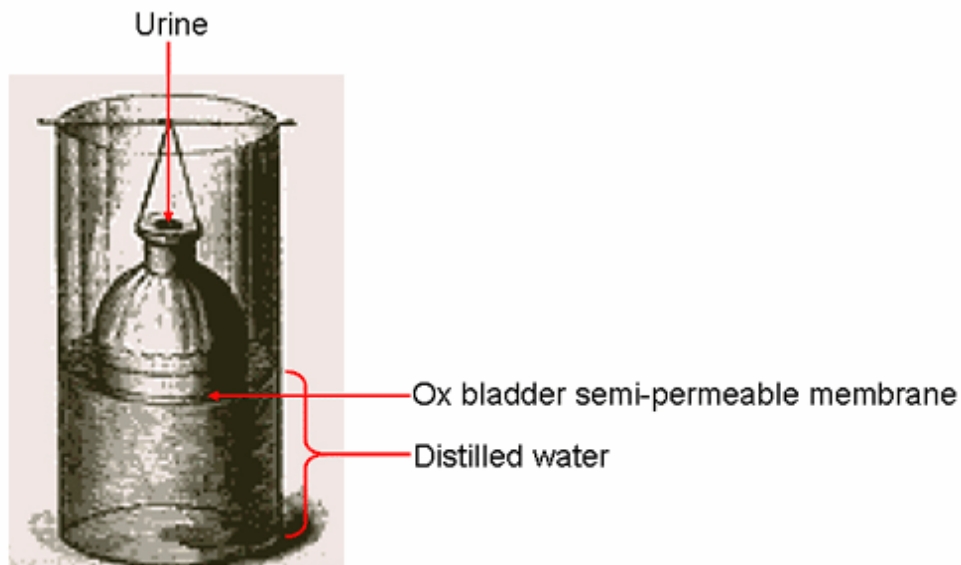
## 1. ISTORIJAT HEMODIJALIZE I VASKULARNIH PRISTUPA

### 1.1. Pregled razvoja hemodijalize

Počeci moderne dijalize najčešće se vezuju za Thomasa Grahama, profesora hemije iz Glazgova (1805-1869), koji je proučavao prirodu difuzije gasova (Grahamov zakon) i osmotskih sila u tečnosti. Proučavanjem ponašanja bioloških tečnosti kroz polupropustljivu membranu, postigao je uspeh u razdvajanju koloida od kristaloida, što je nagovestilo pojavu veštačkog bubrega. Primenom navedenog postupka, uspeo je da izdvoji ureju iz urina, i nazvao ga "*dijaliza*".

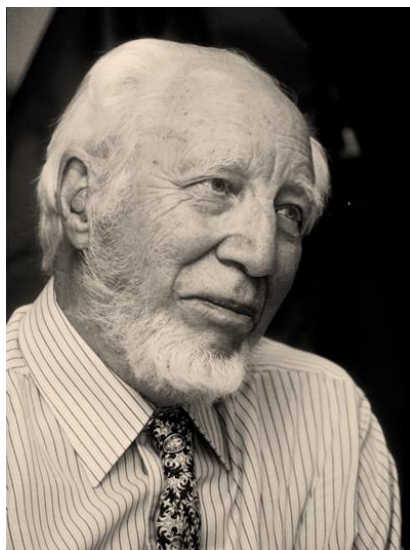


*Slika I-1 Thomas Graham (1805-1869) – [www.sciencephoto.com](http://www.sciencephoto.com)*



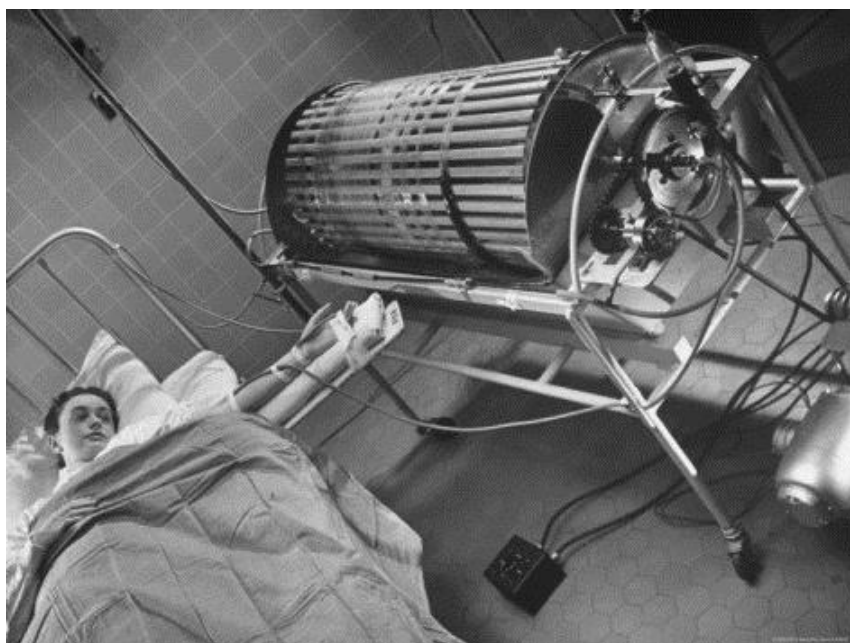
***Slika I-2 Graham-ov dijalizator iz 1854 (adv. renal educ.prog. 2006)***

Georg Haas (1886-1971), u nemačkom gradu Oldenburg 1924 godine, obavlja prvu dijalizu, koja je trajala svega 15 minuta. Koristeći staklene kanile, umetnute u radijalnu arteriju hirurškim putem u lokalnoj anesteziji, dobijao je krv i vraćao nazad u kubitalnu venu.. Kao antikoagulans koristio je prečišćeni hirudin (Gottschalk, Fellner 1997). Već 1927 godine zbog ozbiljnih reakcija, hirudin biva zamenjen netoksičnim heparinom. Sve do 1929. god. Haas je obavio 11 ovakvih tretmana kod bolesnika sa uremijom. Delom zbog slabe efikasnosti, a delom zbog nedostatka priznanja od strane svojih kolega, Haas ne nastavlja sa daljim radom (Konner, 2005). Ipak, on je ukazao put daljem tehnološkom razvoju i 1943 god. Willem Johan Kolff, mladi lekar iz Holadije i Hendrik Berk, direktor lokalne fabrike uspevaju da konstruišu “rotirajući veštački bubreg. Prva klinički uspešna hemodijaliza primenjena je na 29-godišnjoj bolesnici koja je bolovala od akutnog oštećenja bubrega (Kolff , Berk 1944). Kasnije dolazi do unapređenja tehnike dijalize i nastanka tzv. Kolff-ovog “*Twin-coil bubrega*” i njegovog uvođenja u redovnu kliničku praksu lečenja hroničnih bubrežnih bolesnika (Kolff 1965).



*Slika I-3 Kolf, Willem Johan (1911-2009)( [trussty-jasmine.blogspot.com](http://trussty-jasmine.blogspot.com))*

Pedesetih godina dvadesetog veka dolazi do značajnog napretka u razvoju opreme za hemodijalizu, a posebno značajne rezultate postigli su Nils Alwall (Lund, Švedska) i John Merrill (Boston, SAD). Karakteristično za taj period je i činjenica da uprkos postignutom značajnom tehnološkom napretku na polju hemodijalize, postojanja pouzdanog pristupa cirkulaciji i dalje ostaje nerešeno (Konner 2005).



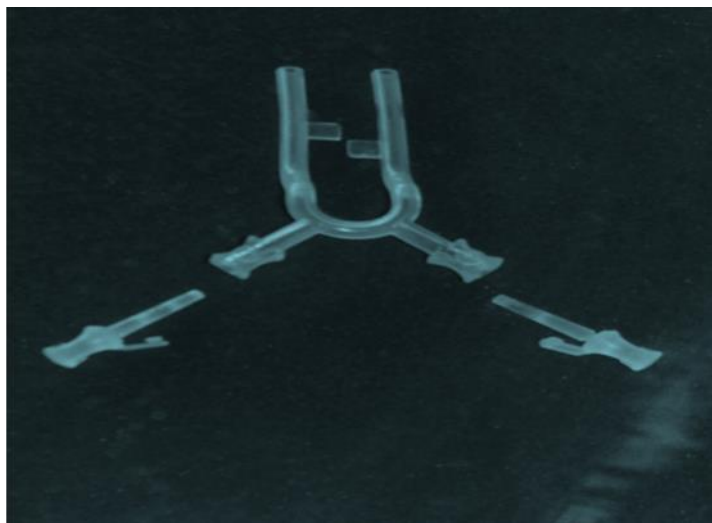
*Slika I-4 Dijaliza veštačkim – “Twin coil” bubregom (foto Fritz&Goro Item#3783595)*

## 1.2. Vaskularni pristupi

Za adekvatno odvijanje hemodijalize, neophodno je postojanje pouzdanog pristupa sistemskoj cirkulaciji bolesnika- tzv. vaskularnog pristupa. On omogućava da se dovoljna zapremina krvi odvodi u svakoj jedinici vremena u dijalizator gde se vršti proces dijalize. Kako je ranije napomenuto, vaskularni pristupi su dugi niz godina predstavljali "kamen spoticanja" zbog svoje nesavršenosti i komplikacija koje su sa sobom nosili.

### 1.2.1. Skribnerov šant

Primena hroničnog programa dijalize praktično nije bila moguća sve do konstruisanja spoljašnjeg arteriovenskog šanta 1960. godine (Quinton et al. 1960). Osnovu šanta predstavljaju tanke teflonske cevčice koje se umeću u radijalnu arteriju i cefaličnu venu, sa "by-pass" cevčicom koja povezuje spoljne krajeve. Time je postignut direktan pristup cirkulaciji (slika I-5). Međutim, primena ove tehnike bila je vezana za brojne komplikacije kao što su infekcije, tromboze, nekroza kože, dislociranje kanila i dr. Uprkos navedenim komplikacijama, Clyde Shields je prvi bolesnik koji se uspešno dijalizirao sa ovako plasiranim šantom tokom 11 godina (Scribner 1990).



*Slika I-5. Scribner-ov šant*

Interesantno je da Scribner u svom preliminarnom izveštaju o lečenju hronične uremije putem ponavljanih dijaliza, upućuje na postojanje zdravstvenih problema koji opterećuju i danas bolesnike lečenih metodama zamene funkcije bubrega kao što su: anemija, hipertenzija, neuhranjenost( Scribner et al. 1960).

### **1.2.2 Centralni venski kateteri**

Razvoj centralnih venskih katetera započinje šezdesetih godina prošlog veka, kada je engleski nefrolog Stanley Sheldon konstruisao i plasirao kateter u femoralnu arteriju i venu, perkutanom tehnikom po Seldinger-u za neodložni vaskularni pristup (Seldinger 1953., Sheldon et al. 1961). Takođe, ovaj autor je uspeo da obavi i ponavljane kanulacije istih krvnih sudova koristeći i jugularnu i podključnu venu. Kasnije, ovu tehniku je dopunio Josef Erben (Čehoslovačka) korišćenjem infraklavikularnog puta (Erben et al. 1969).

Tokom naredne dve decenije vaskularni pristup preko podključne vene se najčešće koristio ali je kasnije uglavnom napušten usled visokog procenta stenoza i okluzija centralnih vena (50%)(Barrett et al. 1988; Ulldal 1994). Trenutno, u svakodnevnoj praksi se upotrebljava više vrsta centralnih venskih katetera (CVK), sa preporukom plasiranja u unutrašnju jugularnu venu i/ili femoralnu venu.

U zavisnosti od planiranog vremena korišćenja CVK se dele na:

- Kratkotrajne centralne venske katetere (CVK) – koji imaju ulogu premošćenja perioda do početka korišćenja trajnog vaskularnog pristupa, ili u slučaju razvoja akutne bubrežne insuficijencije i prolazne potrebe za hemodijalizom.
- Dugotrajne tunelizovane centralne venske katetere (DTCVK) – koji su nešto šireg lumena, duži od kratkotrajnih CVK i prilikom njihovog postavljanja formira se tunnel ispod kože. Ovakvi kateteri primenjuju se kod bolesnika koji nemaju adekvatne krvne sudove ili su iscrpljene mogućnosti prethodnim vaskularnim pristupima, i/ili imaju kratko očekivano vreme preživljavanja.

### 1.2.3 Arteriovenske fistule

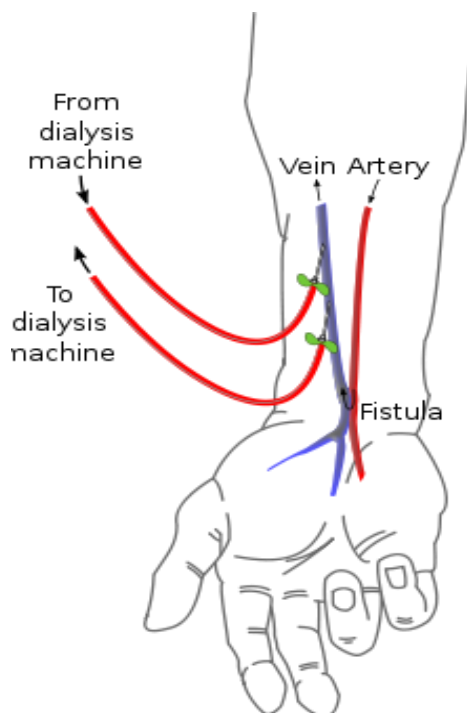
#### Radiocefalična arteriovenska fistula

Prvi opis “jednostavne venepunkcije za hemodijalizu” prikazuje iskustvo dr. Cimina koji je radio kao honorarni student u "Bellevue Transfusion Center" u Njujorku (Cimino, Brescia 1962). Postupak je podrazumevao aplikaciju 1% prokaina u kožu iznad dostupne vene podlaktno, postavljanje poveske i potom punkcija iglama različitog promera (12-16 gauge). Na ovaj način, kod bolesnika opterećenih volemijom postizanje je krvni protok od 150-410 ml/min. U to vreme, Thomas J. Fogarty (Sinsinati, SAD) uvodi u kliničku praksu intravaskularni kateter sa balonom na naduvavanje na njegovom distalnom kraju u cilju embolektomije i trombektomije, koji predstavlja osnovno sredstvo interventnih radioloških i hirurških procedura (Fogarty 1963). Konačno, 19. februara 1965 godine, hirurg Appell u saradnji sa nefrolozima, Brescia i Cimino konstruiše prvu podlaktičnu latero-lateralnu anastomozu između radijalne arterije i cefalične vene. U daljem toku je urađeno još 14 ovakvih intervencija, od kojih je 12 pristupa bilo funkcionalno i uspešno korišćeno (Brescia et al. 1966), tako da se ove godine mogu smatrati početkom uspešnog perioda u rešavanju problematike vaskularnih pristupa.

Daljim razvojem radiocefalične arteriovenske fistule (RCAVF) uspešno je kreirana termino-terminalna (T-T) anastomoza između radijalne arterije i cefalične vene sa “staplerom” (Sperling et al. 1967). Godinu dana kasnije, Röhl objavljuje rezultate 30 latero-terminalnih (L-T) anastomoza (Röhl, Möhring 1968) i ovaj tip anastomoze postaje standardna procedura kod RCAVF (Konner, 2005).



**Slika I-6. Čuvena trojka iz Bronxa: James Cimino, Kenneth Appel i Michael Brescia**  
([spiritualsmartaleck.blogspot.com](http://spiritualsmartaleck.blogspot.com))



**Slika I-7. Autogeni radio-cefalični direktni pristup kod ručnog zgloba**  
**–Brescia-Cimino-Appel Fistula** ([www.amazon.com](http://www.amazon.com))

Kubitalna arteriovenska fistula



U slučaju nepostojanja adekvatnih podlaktičnih krvnih sudova, sledeći korak je pokušaj proksimalnije arteriovenske fistule (AVF) u kubitalnom regionu. Prvi rezultati u kojima se opisuje korišćenje perforantne vene (između sistema dubokih i površnih vena) u predelu lakatnog prevoja u kreiranju anastomoze sa brahijalnom, radijalnim ili ulnarnom arterijom prikazana je od strane grupe autora iz Čikaga (SAD) (Gracz et al. 1977)

### Arteriovenski graftovi

Porast broja bubrežnih bolesnika koji nemaju pogodne krvne sudove za kreiranje native AVF uslovio je potrebu razvoja novih, alternativnih vaskularnih pristupa – arteriovenskih graftova (AVG). Vaskularni graftovi predstavljaju zamenu za prirodne krvne sudove i mogu biti:

- autologi graftovi – upotreba sopstvenih krvnih sudova sa drugog mesta (najčešće translokacijom velike vene safene);
- biološki graftovi – upotrebom goveđe mezenterične vene ili uretera i
- različiti sintetički graftovi: politetrafluoroetilen (Goretex), polietra (Dacron), poliuretana (Vectra).

Troškovi održavanja AVG su visoki, u poređenju sa troškovima održavanja AVF, imajući u vidu značajnu stopu komplikacija usled infekcija i tromboza (Dhingra et al. 2001; Woods et al. 2005).

U poređenju sa CVK i AVG, AVF predstavlja najpouzdaniji, najisplativiji vaskularni pristup sa niskom stopom komplikacija i mortaliteta (Godkin et al. 2003; Pisoni et al. 2009). Ove prednosti su istaknute u okviru Evropskog (EBPG) i Američkog vodiča za vaskularne pristupe (KDOQI), koje se ogledaju u sledećim preporukama:

1. Edukacija, evaluacija i prezervacija vena u četvrtom stadijumu hronične bubrežne slabosti- CKD 4;
2. Preoperativni, neinvazivni ultrazvučni prikaz krvnih sudova pre kreiranja vaskularnog pristupa;
3. AVF je željeni pristup dok je AVG opcija drugog izbora;

4. Kreiranje AVF na ruci što je moguće distalnije;
5. Kateter koristiti samo kada je neophodno i što je kraće moguće (NKF-KDOQI Guidelines 2006; EBPG Tordoir et al. 2007).

#### Arteriovenske fistule - rasprostranjenost, problem maturacije

Uprkos saznanju o jasno izraženim prednostima nativnih AVF u odnosu na AVG i CVK, njena zastupljenost značajno varira od zemlje do zemlje, pa čak i unutar istog regiona. Podaci iz DOPPS studije pokazuju da se prevalenca AVF kreće od 58% u Švedskoj, 60% u Belgiji, 68% u Velikoj Britaniji, 79% u Španiji, 80% u Francuskoj, 83% u Nemačkoj, 85% u Italiji i 91% u Japanu. S druge strane, podaci iz SAD (pre započinjanja "Fistula First" projekta) pokazuju prevalencu AVF od svega 31% (Pisoni et al. 2002). Međutim, za 9 godina primene programa "Fistula First", prevalenca AVF u SAD je polovinom 2011. dostigla vrednost od 58.9%. I pored niza prednosti native AVF, neophodno je ukazati na činjenicu vezanu za problematiku njenog ranog neuspeha. Literaturni podaci ukazuju da 23% - 46% kreiranih AVF, inicijalno nema uspešnu maturaciju, kako u Evropi, tako i u SAD (Tordoir et al. 2003; Allon, Robbin 2003). Rezultat ovakvog ishoda je jednogodišnji "uspeh" korišćenja AVF 60%-65% (Falk. 2006).

Kao razlozi neuspeha AVF u literaturi se navodi uticaj različitih faktora kao što su: kvalitet i dijametar krvnih sudova (Malovrh, 2002; Parmer et al. 2007; Silva et al. 1998), godine (Lok et al. 2006), pol (Miller et al. 2003), šećerna bolest (Prisch et al. 1995), iskustvo hirurga (Saran et al. 2008).

## 2 FIZIOLOGIJA I HISTOLOGIJA KRVNIH SUDOVA

Arterije podlaktice pripadaju mišićnom tipu arterija i čine ih radijalna arterija i ularna arterija. Površne vene podlaktice su cefalična i bazilična vena.

Vaskularni zid arterija i vena sastavljen je od sledećih koncentričnih slojeva :

**I -Tunica intima:** predstavlja jedan sloj endotelnih ćelija ispod koga se nalazi subendotelni sloj rastresitog vezivnog tkiva koji sadrži i retke glatke mišićne ćelije. Pored brojnih uloga u fiziologiji krvnih sudova ovaj sloj je od posebnog značaja za razvoj ateroskleroze, jer u njemu dolazi do akumulacije glatkih mišićnih ćelija, limfocita, makrofaga, lipida (intra i ekstracelularno) elastina, kolagena i proteoglikana.

U arterijama, intima je odvojena od medije unutrašnjom elastičnom laminom. Ona je sastavljena od elastina i ima fenestre koje omogućavaju difuziju supstanci koje ishranjuju vaskularni zid. Kao rezultat odsustva krvnog pritiska i kontrakcije krvnog suda u trenutku smrti intima arterija ima talasast izgled na histološkim preparatima.

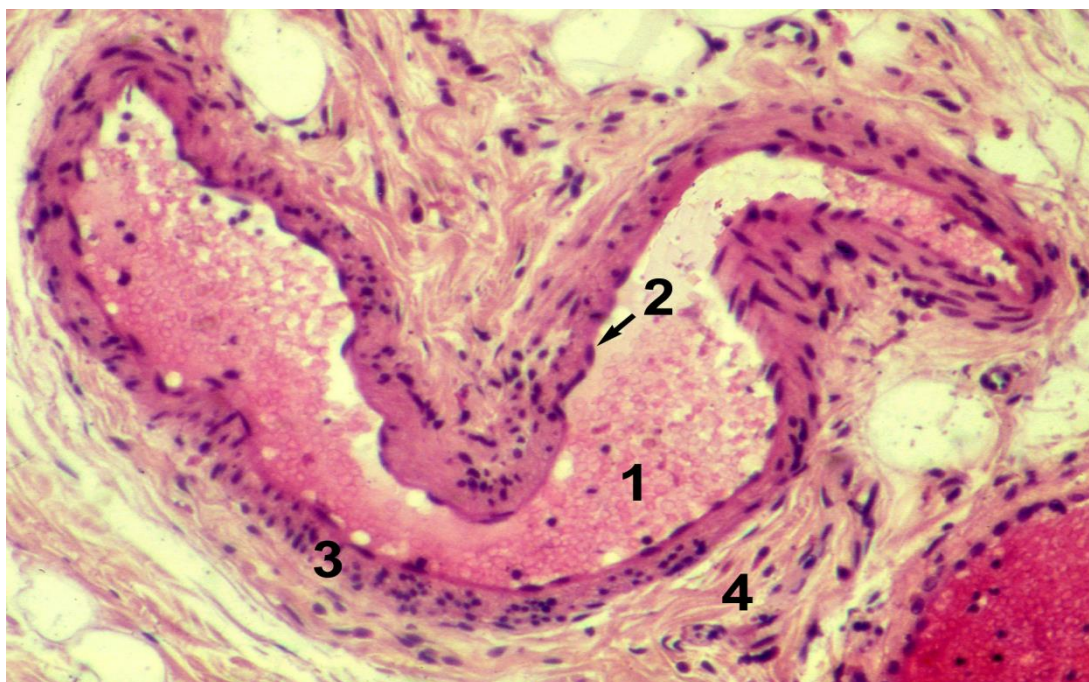
**II Tunica media:** sastoji se od koncentričnih slojeva spiralno raspoređenih glatkih mišićnih ćelija između kojih se nalaze varijabilne količine elastičnih i kolagenih vlakana (tip III), kao i proteoglikana.

**III Tunica adventitia:** sastoji se od kolagena (tip I), mrežasto raspoređenih elastičnih vlakana i fibroblasta koji sekretuju komponente adventicijalnog veziva. U adventiciji se nalazi vasa vasorum – nutritivni sudovi zida krvnog suda. Brojniji su u venama nego u arterijama (Lačković et al. 2001).



**Slika I-8. Arterija mišićnog tipa (H/orcein; srednje uvećanje) (Lačković et al. 2001)**

Legenda: 1.lumen sa eritrocitima, 2.tunica intima, 3.tunica media (glatke mišićne ćelije), 4.tunica adventitia, 5.unutrašnja elastična membrana, 6.spoljašnja elastična membrana, 7. vasa vasorum.



**Slika I-9. Krvni sud-vena (H/E; srednje uvećanje) (Lačković et al. 2001)**

Legenda: 1. Kolabiran lumen, 2. Endotel, 3. Tunica media, 4. Tunica adventitia.

## 2.1 Endotel

Endotel je prost ljuspast epitel koji oblaže unutrašnjost srca, krvnih i limfnih sudova čineći polupropustljivu, visoko diferenciranu barijeru u pravcu aktivnog obavljanja intenzivne dvosmerne razmene malih molekula i ograničavanja transporta određenih makromolekula. Intaktan endotel je netrombogene prirode (Lačković et al. 2001).

Ćelije endotela su poligonalnog, izduženog oblika, postavljene dužom osom u pravcu toka krvi, debljine svega 0,1-0,5 $\mu$ . Njihov oblik se menja u zavisnosti od lokalnih hemodinamskih uticaja. Strujni udari krvi direktno moduliraju strukturu i funkciju endotela prisustvom citoskeleta, odnosno aktinskih filamena organizovanih u snopove. Normalni laminarni tok krvi promoviše ekspresiju antiinflamatornih, antiproliferativnih, antiapoptopskih i antioksidativnih endotelnih gena odnosno njihovih produkata (vazoaktivnih supstanci, faktora rasta, adhezionih molekula, koagulacionih faktora). Nasuprot ovome, usled izmenjene hemodinamike udružene sa drugim faktorima dovodi do nastanka i progresije ateroskleroze u arterijskim i intimalne hiperplazije u venskim krvnim sudovima i graftovima (Cunningham, Gotlieb 2005). Endotelne ćelije naležu svojim bazalnim krajem na bazalnu membranu, koja ih odvaja od subendotelnog vezivnog tkiva i glatkih mišićnih ćelija. U ekstracelularnom matriksu (ECM) se nalazi kolagen tip I, III, V i VI, elastin, proteoglikani i vWf. Zajedno, endotelne ćelije sa ECM obavljaju važne ćelijske procese kao što su diferencijacija, migracija, proliferacija, angiogeneza i apoptoza (Lačković et al. 2001).

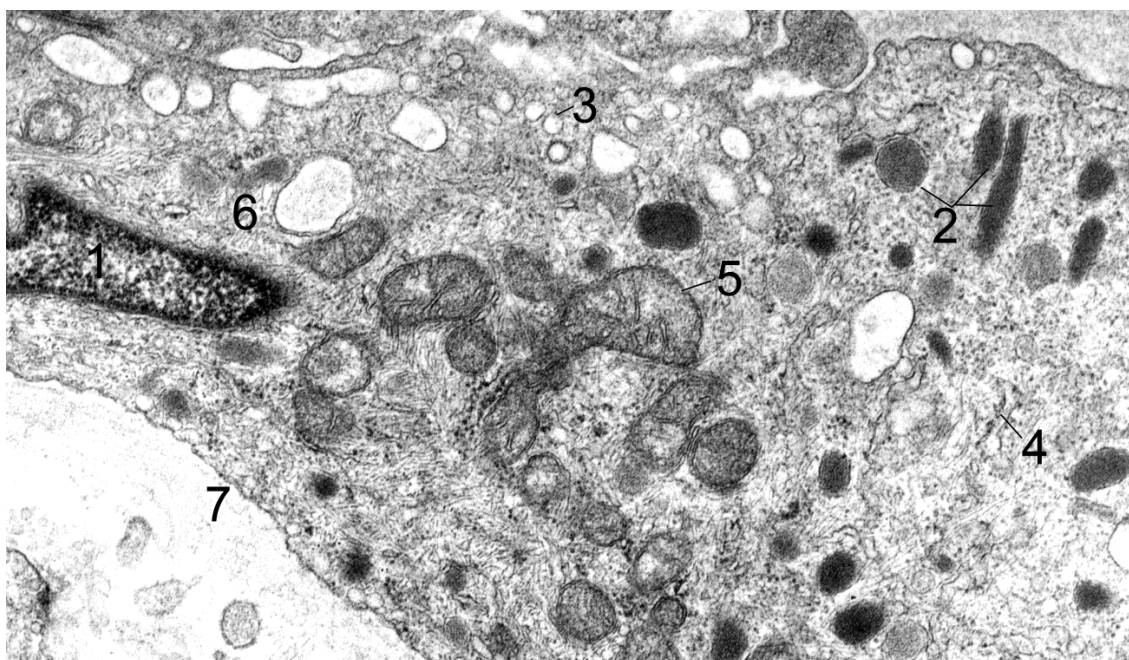
Karakteristične organele endotelnih ćelija su tzv. Vajbel-Paladova (Weibel-Palade) telašca (Weibel, Palade 1964) koja u sebi sadrže:

- von Vilebrandov faktor (vWf), glikoprotein koji ima ulogu u koagulaciji krvi,
- P-selektin,
- Histamin,
- Endotelin-1,
- Sintazu azot monoksida (NO),
- Interleukin 8 (IL-8).

Ovakav sastav ukazuje da ove organele učestvuju u lokalnoj regulaciji protoka krvi, adheziji leukocita na endotelne ćelije i njihovoj transendotelnoj migraciji u okolno vezivno tkivo što je od posebne važnosti za inflamatorne procese (Ruggeri, Ware 1993).

Endotelnu ćeliju odlikuje polarizovanost tj. asimetričnost, zahvaljujući citoskeletnim strukturama, tako da možemo razlikovati sledeće elemente:

- apikalni odeljak endotelne ćelije (koji je u direktnom kontaktu sa krvlju) sa glikokaliksom, mikroodeljcima, kaveolama, fenestrama i dr;
- lateralni odeljak (preko koga su ćelije međusobno povezane) sa okludentnim, adherentnim i komunikantnim spojevima, i
- bazalni odeljak (koji je u vezi sa bazalnom membranom) sa mioendotelnim spojevima i integrinima (Lačković et al. 2001).



**Slika I-10. Ultrastrukturalna organizacija endotelne ćelije (TEM 3.000)**

*(Lačković et al. 2001)*

Legenda: 1. nucleus, 2. Vajbel-Paladova telašca, 3. vezikule, 4. granulirani endoplazmatski reticulum (GER), 5. mitohondrije, 6. vimentinski filamenti, 7. bazalna lamina.

Svaki od navedenih elemenata ima važnu ulogu u funkciji endotela kako u normalnoj tako i u patološkoj fiziologiji krvnog suda.

Savremena istraživanja su pokazala da endotel predstavlja *multifunkcioni organ*; reguliše procese koagulacije krvi, permeabilitet i tonus krvnog suda, učestvuje u procesima endocitoze i transcitoze (poseduje receptore za hormone, transferin, lipoproteine i druge molekule), a ima ulogu i u inflamatornim procesima i angiogenezi (Risau 1998).

Endotel poseduje membranski *angiotenzin-konvertujući enzim (ACE)* koji generiše angiotenzin II, snažan vazokonstriktor. Pored navedenog, karakteriše ga i endokrina funkcija jer sekretuje važne supstance kao što su: prostanglandini, von Willebrandov faktor, ćelijske adhezivne molekule, faktore rasta (VEGFs), vazoaktivne medijatore, proteoglikane i slobodne radikale (Pearson 1991; Liao 1998).

Najznačajnija vazoaktivna supstanca koju sekretuje endotel je *azot monoksid (NO)* koji ima snažno vazodilatatorno dejstvo, kao i *prostaciklin (PGI-2)*, dok *endotelin 1 (ET-1)* karakteriše vazokonstriktorno dejstvo. U zdravom organizmu između navedenih supstanci postoji ravnoteža.

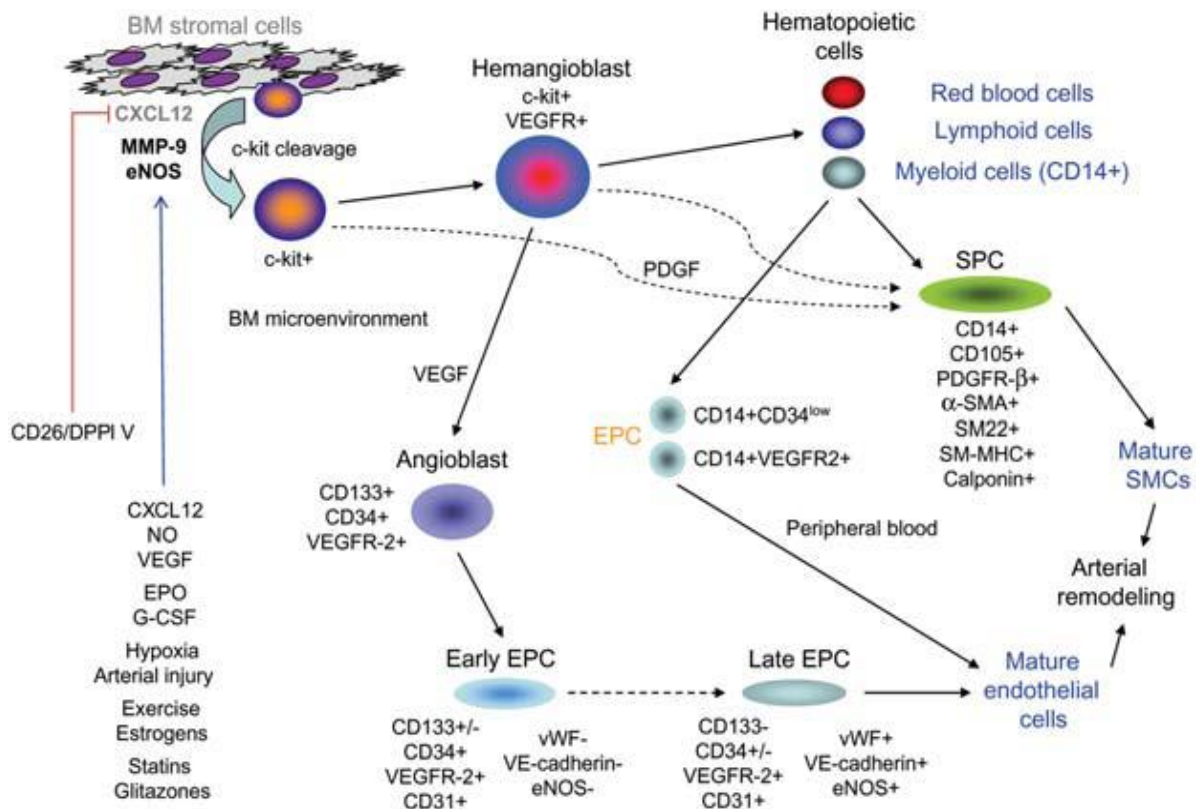
U normalnim uslovima, endotelne ćelije održavaju cirkulišuće trombocite u inaktivnom stanju posredstvom NO, PGI-2 i CD 39 koji inhibira aktivaciju trombocita konverzijom ADP u AMP.

## **2.2 Endotelne progenitorske ćelije**

Endotelne progenitorske ćelije (EPC), predstavljaju jedinstven podtip cirkulišućih ćelija nastalih primarno u perifernoj krvi (Asahara et al. 1997) iz kojih se postnatalno odvija proces vaskulogeneze. Ove ćelije imaju osobine slične embrionalnim angioblastima i imaju sposobnost proliferacije i diferencijacije u zrele endotelne ćelije. Na svojoj površini EPC prezentuju markere specifične za endotelni fenotip: CD 34+CD133+VEGRF2+, CD34+ VEGRF2+ i CD14+ VEGRF2+ (Peichev et al. 2000). Subpopulacija CD14+ EPC, ima ulogu u reparaciji endotela (Elsheikh et al. 2005; Hristov et al. 2007). Drugu subpopulaciju EPC-ja iz koštane srži čine glatkomišićne progenitorske ćelije - smooth muscle progenitor cell (SMPC) koje imaju primarnu ulogu

u remodelovanju (nakon oštećenja arterija) i neointimalnoj hiperplaziji (Zernecke et al. 2005). Istraživanja su pokazala, da je njihov broj povećan u stabilnoj koronarnoj bolesti, dok je smanjen u akutnom koronarnom sidromu (Sugiyama et al. 2006; Zoll et al. 2007).

Oslobađanje prekursora iz koštane srži je kompleksan proces regulisan faktorima rasta, enzimima, ligandima i površinskim receptorima (slika I-11).



**Slika. I-11** Regulacija mobilizacije, regrutovanje i diferencijacija adultnih hematopoetskih i vaskularnih progenitornih ćelija u koštanoj srži i perifernoj krvi (Hristov et al. 2008)



## 2.3 Glatko mišićno tkivo krvnih sudova

Glatke mišićne ćelije su najbrojnije u sloju *tunica media*, spiralno su orjentisane i jednako zastupljene u arterijama i venama. U manjem broju se mogu naći u vezivnom tkivu *tunicae intimae* i *tunicae adventitiae*. U subendotelu intime glatke mišićne ćelije predstavljaju glavni ćelijski element, dok su makrofazi, limfociti, astrociti i vaskularne dendritske ćelije zastupljene u manjoj meri.

Generalno, mogu se razlikovati dva fenotipska tipa glatkih mišićnih ćelija:

1. Sintetske – koje liče na fibroblaste i tokom embriogeneze proliferišu i sintetišu komponente ECM;
2. Kontraktilne – visokodiferentovane glatke mišićne ćelije koje nastaju diferencijacijom iz sintetskih ćelija u adultnom periodu i učestvuju u regulaciji protoka krvi i krvnog pritiska.

Kontraktilne mišićne ćelije mogu da se dediferentiraju u sintetski tip glatkih mišićnih ćelija i ukoliko do toga dođe u adultnom periodu, predstavlja mehanizam nastanka ateroskleroze i restenoze. U tom slučaju ćelije prolaze iz medije kroz fenestre elastičnih lamina u subendotel intime, dele se i sekretuju ekstracelularni matriks, formirajući zadebljanje intime tzv. neointimu (Lačković et al. 2001).

## 2.4 Vaskularno vezivno tkivo

Vezivno tkivo ima funkciju strukturne potpore zida krvnog suda, odbrane od prodora infektivnih agenasa, kao i funkciju intenzivne metaboličke aktivnosti. Osnovni sastav čine **ekstracelularni matriks-ECM i vezivne ćelije**. Ekstracelularni matriks čini osnovna supstanca (želatinozna masa koja sadrži glikozaminoglikane, proteoglikane i adhezivne, strukturne glikoproteine) i vezivna vlakna (elastična i kolagena vlakna tip I, III, IV i V).

Komponente vezivnog tkiva prisutne su u zidovima krvnih sudova u proporcijama koje variraju zavisno od funkcionalnih potreba. Najveće količine veziva se nalaze u sastavu ECM subendotela i adventicije.

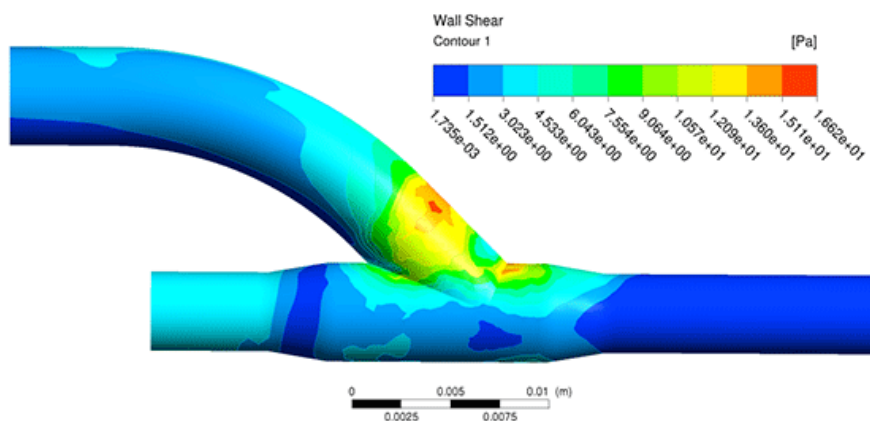
**Vezivne ćelije krvnih sudova** su najbrojnije u adventiciji i čine ih: fibroblasti, makrofagi, mastociti, kao i ćelije koje primarno ne pripadaju vezivnom tkivu, već su migrirale kao limfociti, monociti, granulociti i plazmociti. Ove ćelije su uključene u imunske i regenerativne procese. Pored njih, postoje i vaskularne dendritske ćelije koje svojim citoplazmatskim produžecima formiraju mrežu neposredno ispod endotela. Nastale su od prekursora iz kostne srži i čine deo mononukleusnog fagocitnog sistema. Njihov broj raste u patološkim stanjima i aterosklerozi (Lačković et al. 2001).

### **3 FIZIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA ARTERIOVENSKE FISTULE**

#### **3.1 Fiziologija arteriovenske fistule**

##### **3.1.1 Hemodinamski parametri**

Nakon hirurški konstruisanog spoja arterije i vene, krv nesmetano, sa smanjenim otporom protiče iz arterije u venu. Gubitak otpora arterijskoj krvi ima za posledicu porast krvnog protoka i nastanak okruženja sa specifičnim hemodinamskim karakteristikama. Ovako povećan protok krvi, vrši pritisak i rasteže zid krvnog suda silom trenja (eng. ‘shear stress’), dok se zid krvnog suda suprotstavlja povećanjem pritiska u samome zidu krvnog suda tzv. transmuralnim pritiskom.



**Slika I-12. Raspodela „shear stress“ u perinastomotičnom regionu zida krvnog suda**  
 (<http://www.biomechanics.uct.ac.za/biomechprojects-access.html>)

### 3.1.2 Sila trenja zida krvnog suda.

Sila trenja, „shear stress”- SS je vektorska sila kojom krv deluje na zid krvnog suda i matematički je određena jačinom i pravcem, a definisana matematičkom formulom u slučaju laminarnog toka krvi (Paszkwiaak, Dardik 2003):

$$SS = \frac{4\mu Q}{\pi r^3}$$

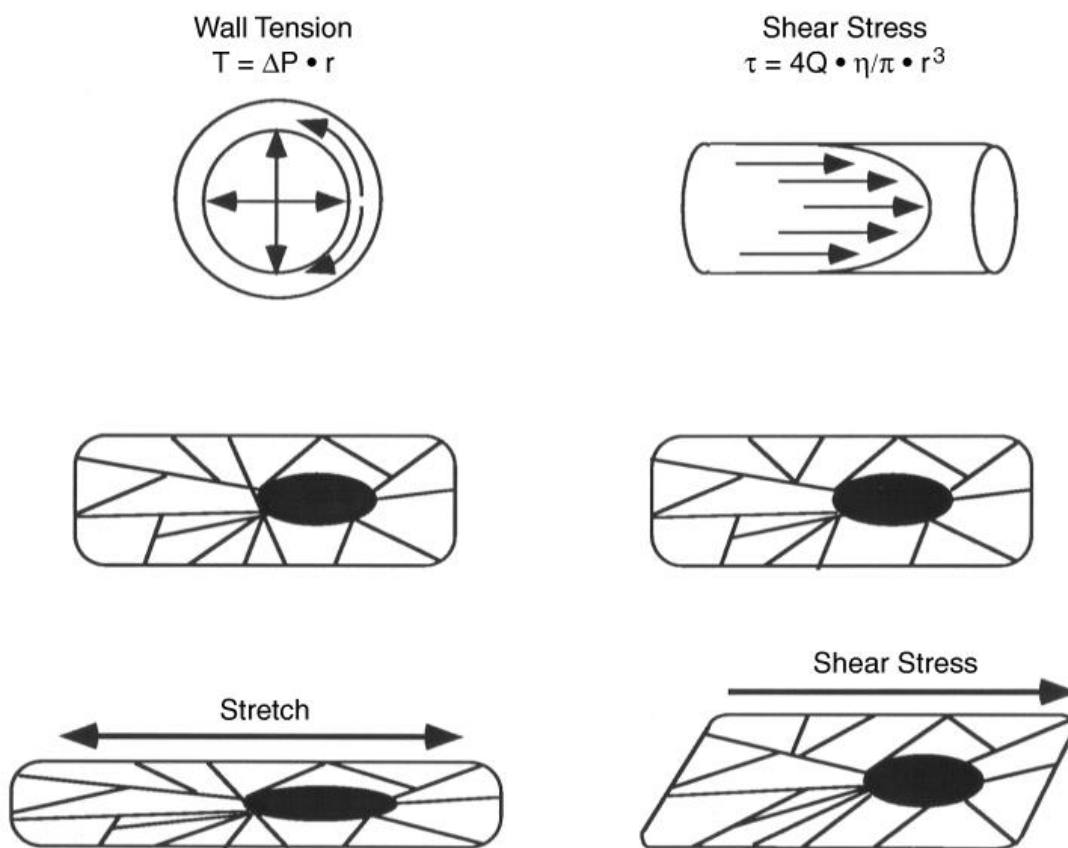
pri čemu je:  $\mu$ - viskozitet krvi, Q- protok krvi, r-dijametar krvnog suda.

Zavisno od brzine protoka krvi između arterije i vene, krvni sudovi su izložene uticaju različite SS sile na njihov zid. Normalna, fiziološka SS sila u arterijskom sistemu je u rasponu od 10-70 dyn/cm<sup>2</sup>, dok je u venama niža i iznosi 1-6 dyn/cm<sup>2</sup> (Lipowsky 1995).

Endotelne i glatke mišićne ćelije u normalnim, fiziološkim uslovima imaju nizak stepen proliferacije (Langille 1995). Međutim, u uslovima promene jačine SS sile dolazi do pokretanja adaptivnih mehanizama, proliferacije i remodelovanja zida krvnog suda. Tako, u najvećem broju slučajeva porast ove sile dovodi do usmeravanja endotelnih ćelija u pravcu toka krvi (slika I-13) i sekrecije antiinflamatornih i antikoagulantnih medijatora (Paszkwiaak, Dardik 2003), što na fiziološkom nivou dovodi do dilatacije zida krvnog suda i redukcije neointimalne hiperplazije. Zid krvnog suda, reagujući na

taj način dovodi do redukcije SS sile. Ovaj kompenzatorni mehanizam predstavlja posledicu težnje krvnog suda da se vrati u pređašnje stanje ravnoteže, a ovakva reakcija se smatra **željenim vaskularnim remodelovanjem** (Guzman et al. 1997; Keren 1997).

Na vaskularni odgovor pored apsolutne jačine SS sile utiče i specifičnost njenog delovanja, tako da laminarni tok krvi utiče pozitivno na remodelovanje, dok turbulentni tok krvi promoviše neželjenu varijantu, odnosno dovodi do vaskularne konstrikcije i povećane neointimalne hiperplazije (Meyerson et al. 2001).



**Slika I-13. Šematski prikaz uticaja pritiska zida krvnog suda i SS sile na endotelne ćelije**

Legenda: Istezanje (eng. stretch) zida se razvija kao odgovor na gradijent transmuralnog pritiska i doodi do "rastezanja" ćelija i njihovom deformacijom u svim pravcima. SS (eng. Shear Stress) je sila trenja tečnosti koja deluje na apikalni površinu endotelnih ćelija rezultujući njihovoj unidirekcionoj deformaciji. (Ballermann et al. 1998)

### **3.1.3 Transmuralni pritisak zida krvnog suda**

Transmuralni – cirkumferentni pritisak je drugi hemodinamski važan parametar u prirodi sazrevanja AVF. Nastaje unutar zida krvnog suda kao reakcija na SS silu. Podaci više studija ukazuju da porast ovog pritiska dovodi do aktivacije glatkih mišićnih ćelija, povećane produkcije citokina i komponenti ekstracelularnog matriksa (Lehoux et al. 2004; Lehoux et al. 2006). Kao ishod ovakvog procesa dolazi do zadebljanja zida krvnog suda što vodi smanjenju transmuralnog pritiska na bazalni nivo. U slučaju AVF i AVG neointimalna hiperplazija se najverovatnije javlja kao posledica abnormalne sile trenja-SS, dok hipertofija medije nastaje zbog povećanog transmuralnog pritiska. (Fillinger et al. 1994; Fortunato et al. 1999).

### **3.2. Eksperimentalne studije i arteriovenska fistula**

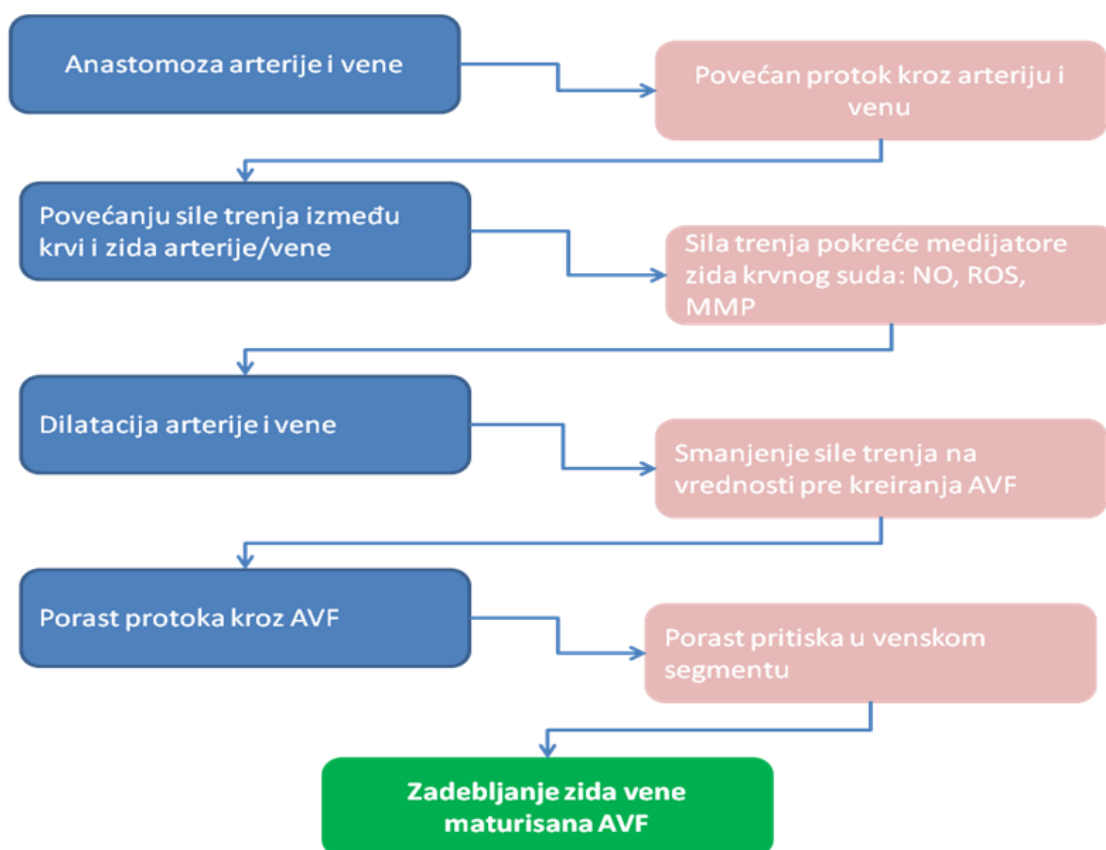
Eksperimentalne studije na modelu miševa i zečeva pokazuju da nakon formiranja AVF dolazi do značajnog porasta arterijskog protoka, a time i sile SS. Tokom perioda maturacije koji sledi, arterija se dilatira težeći da redukuje silu SS na bazalne vrednosti. Kao odgovorni medijatori protokom posredovane dilatacije smatraju se, primarno azot monoksid (NO) i reaktivne kiseoničke grupe (ROS) (Tronc et al. 1996; Castier et al. 2006). Podaci navedenih studija se odnose na "feeding" arteriju (onu koja daje krv-hraniteljka).

### **3.3 Kliničke studije i arteriovenska fistula**

Malo je naučno validnih podataka iz eksperimentalnih studija koji su klinički provereni. Tako, podaci Korpata i saradnika pokazuju efekte pozitivnog remodelovanja na novokreiranim AVF. Autori su uz pomoć ultrazvuka pratili protok krvi kroz venski deo AVF, krvni pritisak, dijametar i površinu poprečnog preseka vene, 0 dana, prvog i trećeg meseca nakon intervencije. Unutar prve nedelje protok krvi se višestruko povećava (do 10 puta) dovodeći do porasta sile trenja sa normalnih 5-10dyn/cm<sup>2</sup> na 24,5dyn/cm<sup>2</sup>. Kao posledica navedenih dešavanja povećava se unutrašnji dijametar vene (2,37-5,04mm) što vodi smanjenju sile trenja do inicijalnih-normalnih vrednosti (18,1-

10,4dyn/cm<sup>2</sup>). Navedene promene imaju za ishod porast površine poprečnog preseka zida vene, odnosno povećanje vaskularne mase. Međutim, zbog porasta dijametra cefalične vene (pozitivnog remodelovanja) porast površine poprečnog preseka zida ne dovodi do luminalne stenoze. Pritisak krvi u AVF tokom cele studije ostaje nepromenjen (Corpataux et al. 2002).

Na osnovu poznate fiziologije i dostupnih podataka iz ekperimentalnih i kliničkih studija, čini se da je redosled događaja koji vode uspešnoj maturaciji odnosno pozitivnom vaskularnom remodelovanju AVF sledeći:



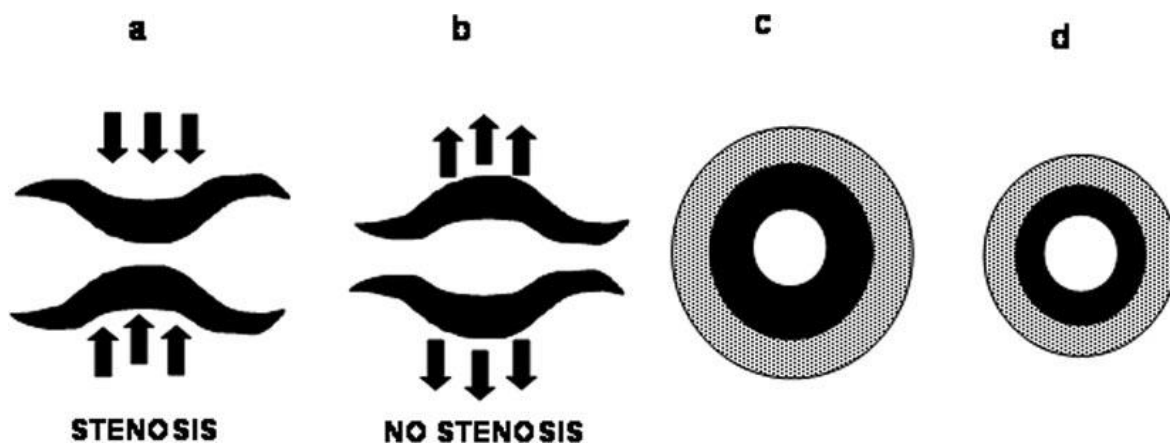
*Slika I-14. Šematski prikaz fiziologije maturacije AVF*

### 3.4 Patologija i patofiziologija arteriovenske fistule

Značajan broj AVF (23-46%) ne dostigne željenu maturaciju, dok je jednogodišnja primarna prohodnost maturisanih AVF 60-65% (Falk 2006).

Kao što je u prethodnom poglavlju navedeno, visok nivo sile trenja usled laminarnog toka krvi je povezan sa adekvatnom dilatacijom i relativnim nedostatkom neointimalne hiperplazije. Mogući razlog je oslobađanje značajne količine NO i nedostatak inflamatornih citokina. Nasuprot ovom konceptu, niske vrednosti sile trenja u kombinaciji sa oscilatornom silom trenja čine se povezanim sa izostankom dilatacije i povećanom neointimalnom hiperplazijom, tzv "lošim" hemodinamskim profilom (Roy-Chaudery, 2009), (slika I-15). Autor smatra, da je konačni stepen luminalne stenozе određen **balansom između stepena vaskularne dilatacije/konstrikcije s jedne strane i neointimalne hiperplazije i zadebljanja medije s druge strane.**

U osnovi ovakvog neželjenog ishoda leži stenozа koja se u slučaju AVF najčešće javlja u predelu AV anastomoze ili u predelu drenažne vene. Stenotičnu regiju odlikuje prisustvo neointimalne hiperplazije. U ovom procesu vaskularne glatko-mišićne ćelije (vascular smooth muscle cell-VSMC) migriraju iz medije u intimu gde se pokreće proces njihove proliferacije i deponovanja ekstracelularnog matriksa (ECM). U slučajevima kada je 60 - 80% površine intime zahvaćeno ovim promenama, možemo reći da je prisutna neointimalna hiperplazija.



**Slika I-15.. Vaskularno remodelovanje (Roy-Chaudhury et al. 2003).**

Objašnjenje: Stepenn luminalne stenoz zavisi od veličine neointimalne hiperplazije i od tipa vaskularnog remodelovanja. Sa istom količinom neointimalne hiperplazije, vaskularna konstrikcija i neželjeno remodelovanje rezultuju luminalnom stenozom, dok željeno remodelovanje i vaskularna dilatacija u b prevenira pojavu luminalne stenoz. Slična situacija je opisana na slici c i d. U oba slučaja bela površina je lumen. Crna površina koja okružuje belu je neointima, koju sa spoljne strane okružuje unutrašnja elastična lamina (eng. internal elastic lamina). Tu površinu čine medija i adventicija. Primetno je da je lumen (bela površina) u c i d identičan, uprkos tome što d ima znatno manje neointime (crna površina). Razlog toga je neželjeno vaskularno remodelovanje u d, koje rezultira smanjenjem površine bliske spoljnoj elastičnoj lamini. Navedeni parametar predstavlja dobar indikator veličine vaskularnog ili adventicijalnog remodelovanja.

Ovakav neželjeni sled događaja može pokrenuti svaka vrsta vaskularnog oštećenja:

- usled hirurškog stresa (zasecanje, povlačenje, šivenje prilikom kontruisanja AVF) (Konner 2003).
- Usled punkcije dijaliznim iglama ili ranijeg prisustva braunila (Lee et al 2006),
- Primene interventnih-angioplastičnih procedura (Chang et al. 2004),
- karakteristike AV anastomoze (veličine ugla, oblika i širine anastomoze) (Ene-Iordache, Remuzzi 2011).

Patohistološka analiza stenotičnih vena, pokazala je nesumnjivo prisustvo neointimalne hiperplazije sa različitim poreklom ćelija:

- Prema „tradicionalnoj“ teoriji glatkomišićne ćelije i miofibroblasti su migrirali iz **medije** u intimu vena u prisustvu brojnih medijatora kao što su: TGF-beta, IGF-1, ICAM-1 i MMP-9 (Stracke et al. 2002; Chang et al. 2005),



- B. Novije studije ukazuju da poreklo neointimalnih ćelija može biti i iz *adventicijalnih* fibroblasta, koji su preko medije dospeli u intimu i u lokalnom miljeu ispoljili fenotip miofibroblasta -  $\alpha$  aktin + (Shi 1997; Roy-Chaundhury et al. 2006),
- C. Pojedini autori (Sata et al. 2002; Diao et al. 2002) ističu da čak 60% endotelnih i glatkomišićnih ćelija unutar neointimalne lezije nakon femoralne angioplastike vode poreklo iz progenitornih ćelija iz kostne srži.

## **4 PARAMETRI KOJI UTIČU NA ISHOD ARTERIOVENSKE FISTULE**

### **4.1 Uremija, endotelna disfunkcija**

Stanje uremije karakteriše postojanje brojnih metaboličkih i hormonskih poremećaja. Jedan od njih je i poremećaj protokom posredovane dilatacije (flow mediated dilatation - FMD), kao pokazatelja funkcije endotela (Joannides et al. 1997).

Kao mogući razlozi ovog poremećaja navode se različiti faktori:

- oksidativni stres (Himmelfarb et al. 2002),
- prisustvo dimetilarginina kao inhibitora azot-monoksida (NO), (Vallance et al. 1992, Zoccali et al. 2002) ili
- smanjena funkcija i broj progenitornih endotelnih ćelija (Choi et al. 2004).

Poslednjih godina, kao mogući razlog neuspeha AVF navodi se postojanje preegzistentnih promena na krvnim sudovima bubrežnih bolesnika pre kreiranja AVF. Tako, Wali ukazuju na postojanje intimalne hiperplazije uz kolagenozu zida i parcijalni gubitak endotelnih ćelija (Wali et al. 2006), dok Lee ukazuje na izraženu neointimalnu hiperplaziju u analiziranim uzorcima, kao i prisustvo miofibroblasta kao dominantnog tipa ćelija (Lee et al. 2011). Pored navedenog, ovi autori ukazuju na mogućnost postojanja bazalne sklonosti bolesnika u odnosu na vaskularno-endotelni odgovor, koji

u hipertenzivnom, uremijskom, inflamatornom miljeu nakon konstrukcije AVF može biti stimulisan ili suprimiran u pravcu željenog ili neželjenog remodelovanja.

## **4.2 Preoperativna evaluacija krvnih sudova i njen uticaj na ishod arteriovenske fistule**

Polaznu osnovu sticanja uvida u stanje krvnih sudova predstavlja klinički pregled, koji obuhvata inspekciju i palpaciju. Kad su u pitanju vene, kliničkim pregledom možemo dobiti informaciju o njihovom dijametru, kontinuitetu i pravcu pružanja, dubini pružanja i dužini segmenta za kanulaciju. Pod poveskom stičemo uvid o karakteristikama zida vene. Palpacijom radijalnog, ulnarnog i brahijalnog pulsa dobijamo informaciju o kvalitetu arterijskog stabla. Puls se gradira kao ‘normalan’, ‘smanjen’ ili ‘odsutan’. Allenovim testom ispitujeemo krvotok palmarnog luka. S druge strane, kada su u pitanju bolesnici sa slabo vidljivim venama, klinički pregled je najčešće nedovoljan. Tako, Malovrh navodi da su kliničkim pregledom vene vidljive u 46.5% bolesnika. Primenom ultrazvuka (UZ) u 77% bolesnika od preostalih 53.5% su dodatno konstatovane adekvatne vene (Malovrh 2002). Preoperativni UZ pregled je od posebnog značaja kada su u pitanju gojazni bolesnici ili osobe sa kompromitovanom vaskulaturom kao posledica starosti, šećerne bolesti, višegodišnje hemodijalize (Shemesh et al. 2003; Wong et al. 1996).

Važno je napomenuti, da je uvođenje UZ pregleda kao neinvazivne metode za sticanje uvida u morfološke i funkcionalne karakteristike krvnih sudova dovelo do značajanog pomaka u poboljšanju ishoda nativnih AVF (Silva et al. 1998; Allon et al. 2001; Malovrh 2002; Ferring et al. 2010).

### 4.2.1 Ultrazvučna evaluacija krvnih sudova arterijskog sistema

Pregled arterijskog sistema, primenom ultrazvučne dijagnostike, obuhvata procenu sledećih parametara:

- merenje unutrašnjeg dijametra arterija (UDA),
- prisustva kalcifikacija i zadebljanja intimamedije (IMT),
- indeksa rezistencije (RI), tzv. test reaktivne hiperemije.

*Merenje unutrašnjeg dijametra arterije - UDA* predstavlja predmet istraživanja brojnih studija, posebno sa aspekta utvrđivanja optimalnog dijametra koji će osigurati uspešan ishod AVF. Tako pojedini autori kao kritičnu vrednost UDA za uspešan ishod AVF navode vrednost veću od 1.5 mm (Malovrh 2002; Parmar 2007), dok drugi izdvajaju vrednost  $UDA > 1.6$  mm (Wong et al. 1996). Generalno se može konstatovati da promer UDA predstavlja jedan od značajnih faktora uspešnosti ishoda AVF i da se sa povećanjem UDA povećava i verovatnoća pozitivnog ishoda AVF (Lemson et al. 1998; Korten et al. 2007).

*Prisustvo kalcifikacija i zadebljanja intimamedije - IMT*, pored UDA predstavlja važan faktor ishoda AVF, imajući u vidu da njihovo prisustvo pre formiranja AVF, može imati negativan uticaj na željeni ishod AVF (Malovrh 2002; Ku et al. 2006).

*Merenje indeksa rezistencije – RI*, odnosno značaj preoperativnog odgovora arterije na reaktivnu hiperemiju kao funkcionog parametra istaknut je kod pojedinih autora. Imajući u vidu da tokom procesa maturacije AVF dolazi do dilatacije arterije, tako je osim UDA značajan i odgovor njenog zida na povećanje protoka, što se konsekventno odražava i na uspeh AVF. Tako u slučajevima kada su vrednosti  $RI < 0.7$ , verovatnoća uspešnog ishoda AVF je značajno veća (5% vs. 61%, Malovrh 2001). Nasuprot ovoj konstataciji, pojedini autori negiraju značajan uticaj hiperemijskog odgovora na primarni uspeh AVF (Wall et al. 2004; Lockhart et al. 2004; Peterson et al. 2008).

## 4.2.2 Ultrazvučna evaluacija krvnih sudova venskog sistema

Ultrazvučni pregled venskog sistema obuhvata procenu sledećih parametara:

- unutrašnjeg dijametra,
- kvaliteta zida,
- kompresibilnosti i distenzibiliteta.

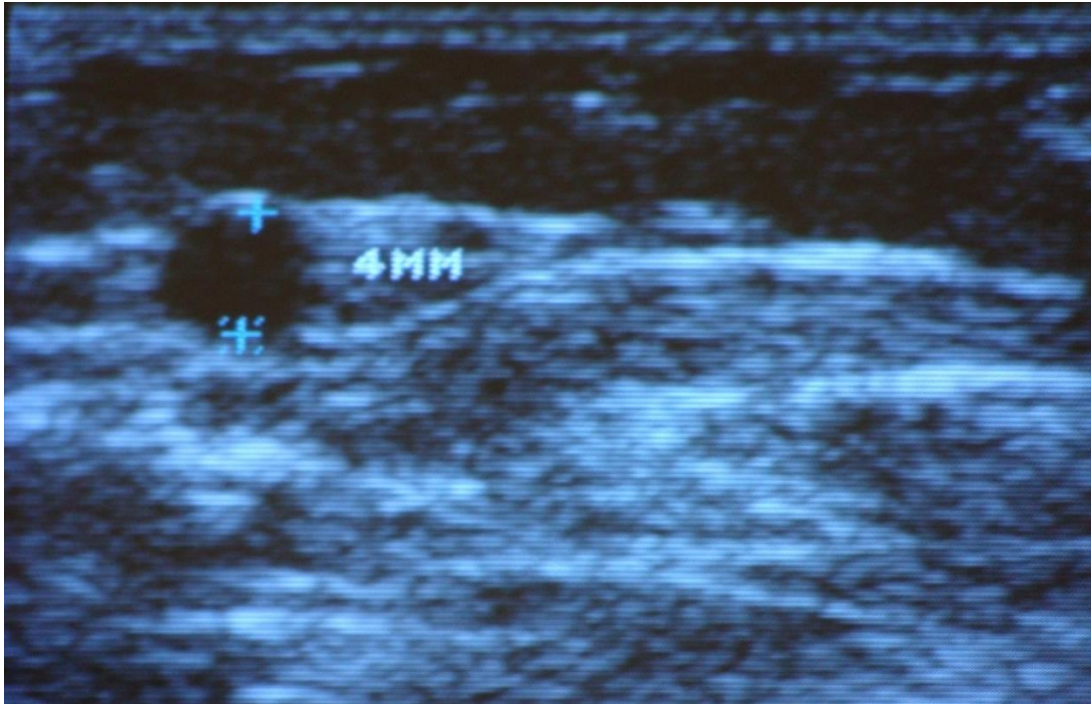
Normalna vena je tankog i glatkog zida, anehogenog lumena i u potpunosti kompresibilna (Zwiebel 2005). Njen promer, varira u toku dana i zavisi od položaja tela i temperature okoline (Planken et al. 2006; Van Bemmelen et al. 2005).

*Unutrašnji dijametar vena* predstavlja parametar od uticaja na uspeh AVF, međutim određeni autori nemaju jasno usaglašen stav po ovom pitanju. Tako pojedini autori navode da je značajno veći uspeh AVF kod bolesnika sa  $UDV \geq 2$  mm (Mendes et al. 2002), dok drugi navode graničnu vrednost UDV od 2.6 mm, ali samo kada su u pitanju osobe ženskog pola (Brimble et al. 2002). S druge strane, pojedini autori ne ističu UDV kao faktor od uticaja na ishod AVF, iako su sve AVF sa  $UDV < 1.6$  mm bile neuspešne (Wong et al. 1996).

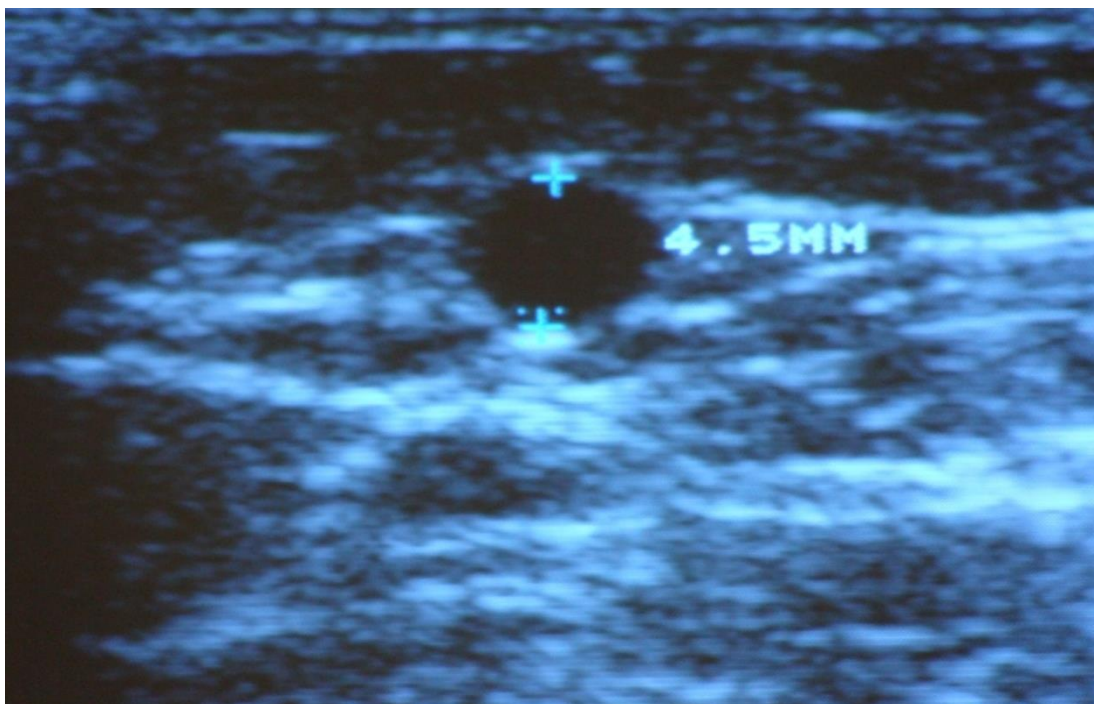
*Distenzibilitet i kompresibilnost* predstavljaju fiziološke i funkcionalne parametre koji mogu potencijalno uticati na ishod AVF. Kompresibilnost vene predstavlja njen potencijal da se pod pritiskom sonde ispitivača komprimuje, i opisuje se kao normalna, smanjena ili nekompresibilna. Na ovu karakteristiku utiču različiti faktori, a najčešće ranije punkcije i prisustvo upalnih procesa - tromboflebitisa. Distenzibilitet predstavlja funkcionalnu karakteristiku zida vene (koji se može opisati kao normalna ili smanjena) da se dilatira pod proksimalnom venskom kompresijom<sup>1</sup>. Neka istraživanja ističu da je rani neuspeh AVF bio udružen sa značajno manjom preoperativnom dilatacijom vene nego kod uspešnih AVF (Malovrh 2002, van den Linden et al. 2006).

---

<sup>1</sup> Postavljanje poveske sfingomanometra na nadlakticu, i njeno naduvavanje na  $>50$ mmHg u trajanju od 2 min i merenje dijametra vene pre i nakon kompresije. Razlika između dva merenja predstavlja mogućnost vene da se dilatira, odnosno venski distenzibilitet (VD). Ova vrednost se može iskazati i u %.  
 $VD (\%) = [UDV1 \times 100 / UDV0] - 100$  (Malovrh 2003)



*Slika I-16.. Dijametar cefalične vene pre proksimalne venske kompresije*



*Slika I-17. Dijametar cefalične vene nakon proksimalne venske kompresije*

### **4.3 Demografski faktori**

Od demografskih parametara, kao najčešći faktori rizika uspešnosti AVF su isticani pol, starost i rasna pripadnost. Rasna pripadnost kao faktor rizika se ističe u pojedinim radovima (Feldman et al. 1993, Lok et al. 2006), međutim imajući u vidu područje ispitivanja ova demografska karakteristika neće biti detaljnije razmatrana.

#### **4.3.1 Pol bolesnika**

Unutrašnji dijametar arterija je manji kod žena nego muškaraca (Caplin et al. 2003), dok kada je u pitanju promer vena nema značajne razlike (Caplin et al. 2003; Miller et al. 2003). Razmatrajući ishod AVF u odnosu na pol, različiti autori daju oprečna mišljenja. Pojedini autori ističu veći rani neuspeh AVF kod žena (Miller et al. 2003; Allon et al. 2001), dok drugi smatraju da nema razlike u ishodu AVF ukoliko se preoperativno koristi UZ pregled (Caplin et al. 2003).

#### **4.3.2 Starost bolesnika**

Starost bolesnika je povezana sa brojnim komorbiditetima kao što su periferna i/ili koronarna vaskularna bolest, kardiomiopatija, šećerna bolest, što sve zajedno utiče na kvalitet krvnih sudova i posledično na ishod nativnih AVF. Neophodno je imati u vidu da su u vreme nastanka prvih AVF bolesnici bili značajno mlađi  $\sim 43$  god. (Brescia et al. 1966) i bolovali od glomerulonefritisa, dok danas bolesnici koji započinju hemodijalizu imaju više od 60, 70 pa i 80 god., sa značajno više komorbidnih stanja.

Na osnovu rezultata sprovedene meta-analize ishoda nativnih AVF kod populacije starih bolesnika, konstatovano je da stare osobe imaju većeg benefita ukoliko se planira proksimalna (brahiobazilična), nego distalna (radiocefalična) nativna AVF (Lazarides et al. 2008).

#### **4.4 Komorbiditeti**

Sve bolesti, navike i stanja koja utiču na krvne sudove, mogu posredno uticati i na ishod nativnih AVF. Periferna arterijska bolest (PAB) i koronarna bolest (KB) su faktori koji povećavaju rizik za neuspeh maturacije AVF (eng. failure to mature – FTM), što su pokazali i radovi nekih autora (Lok et al. 2006; Tordoir et al. 2003). Šećerna bolest koja je u visokom procentu (do 50%) odgovorna za nastanak terminalne bubrežne slabosti u SAD (USRDS 2005), značajno doprinosi nastanku kardiovaskularnih komplikacija svojim uticajem na male i velike krvne sudove. Iako neki autori povezuju šećernu bolest sa lošijim ishodom AVF (Miller et al. 1999; Prisch et al. 1995), a neki ne (Robbin et al. 2002, Feldman et al. 2003), nesumljivo je da prisustvo šećerna bolest ne predstavlja prednost bolesnika u planiranoj konstrukciji AVF.

#### **4.5 Uticaj hirurga, hirurških tehnika na ishod arteriovenskih fistula**

Podaci iz „DOPPS“ studije ukazuju na značajno veću prohodnost AVF onih hirurga, koji su tokom svoje hirurške obuke kreirali najmanje 25 AVF. Tako je rizik od primarnog neuspeha, bio za 34% niži kod onih hirurga koji su tokom treninga ispunili navedeni kriterijum (relative risk, 0.66;  $P = 0.002$ ) (Saran et al. 2008). S druge strane, pitanje specijalnosti operatera, se takođe može razmatrati u kontekstu ishoda AVF. AVF u zavisnosti od regiona i nasleđa obično kreiraju vaskularni hirurzi (Nemačka, Španija) i opšti hirurzi (SAD), nefrolozi (Italija, Slovenija) ili sve tri specijalnosti uz urologe u Japanu. Međutim, pozitivan ishod, kao i procenat zastupljenosti nativnih AVF se takođe razlikuje po regionima. Razlog nije samo broj konstruisanih AVF tokom treninga, već i individualna posvećenost operatera problematici kojom se bavi, tačnost njegove procene o mestu budućeg vaskularnog pristupa, kao i tehničke veštine kojima operater vlada (Prisch et al. 1995). Italija sa svojim načinom obuke i pripremne procedure prilikom kreiranja AVF i visokim procentom zastupljenosti AVF (do 100%) (Pisoni et al. 2002), predstavlja svakako dobar primer koji treba slediti (Goodkin et al. 2010).

#### **4.6 Ostali faktori od mogućeg uticaja na ishod arteriovenskih fistula**

Postoje pojedinačni literaturni podaci o mogućem uticaja na ishod AVF faktora kao što je fibrinogen (Song et al. 1999), vaskularni adhezioni molekuli - VEGF, VCAM (Zohny, Abd El-Fattah., 2008), IL-6 (De Marchi et al. 1996), hipetrigliceridemija (De Marchi et al. 1996), funkcija endotela (Owens et al. 2010).



## II CILJEVI ISTRAŽIVANJA

---

Tokom prethodnih godina brojne studije su ispitivale uticaj različitih pojedinih faktora na ishod arteriovenskih fistula za hemodijalizu.

Zadatak ovog istraživanja je da :

1. ispita uticaj više različitih (morfoloških, funkcionalnih, biohemijskih, demografskih) faktora na ishod nativnih podlaktičnih AVF za hemodijalizu,
2. ispita njihovu međusobnu povezanost,
3. na osnovu obavljenih istraživanja i analize dobijenih rezultata definiše faktore od najvećeg uticaja na ishod AVF i
4. da predloži klinički algoritam predikcije ishoda nativnih podlaktičnih AVF.

### III BOLESNICI

---

Ispitivanje je obuhvatilo 122 bolesnika (66 muškaraca i 56 žena) starosti od 22-81 godine koji su u periodu od septembra 2008. do maja 2010 godine bili hospitalizovani u Klinici za nefrologiju, Kliničkog centra Srbije radi formiranja primarne native arteriovenske fistule (AVF) kao pripreme za hronični program hemodijalize.

U skladu sa načelima dobre kliničke prakse, svim bolesnicima je objašnjeno planirano ispitivanje koje se ne razlikuje od uobičajenog proceduralnog ispitivanja, ne zahteva dodatnu invazivnu dijagnostiku, niti intenzivno praćenje što su oni svojim potpisom i potvrdili. Ispitivanje je izvedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom i odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Indikacija za formiranjem AVF postavljena je od strane nefrologa na osnovu anamneze, objektivnog pregleda, ultrasonografskog izgleda bubrega i laboratorijskih analiza. Svi bolesnici su bili u IV i V stadijumu hronične bubrežne insuficijencije (HBI) gradirane prema jačini glomerulske filtracije (JGF) i kriterijuma NKF- K/DOQI vodiča-tabela 1 (NKF- K/DOQI Guideline 2002).

**Tabela III-1. Stadijumi hronične slabosti bubrega prema NKF-KDOQI**

Stadijumi hronične bubrežne slabosti – HBI	JGF (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )
I Oštećenje bubrega sa normalnom ili ↑ JGF	≥ 90
II Oštećenje bubrega sa blagim ↓ JGF	60-90
III Umereno ↓ JGF	30-59
IV Teško ↓ JGF	15-29
V Insuficijencija bubrega	< 15 (ili dijaliza)

Legenda: ↑ - povećano; ↓ - smanjeno;

Kod jednog broja bolesnika je tokom hospitalizacije bilo započeto lečenje hemodijalizom preko privremenog vaskularnog pristupa- dvolumenskog centralnog venskog katatera (CVK).

Ispitivanje je zamišljeno i sprovedeno kao prospektivna, klinička, observaciona studija.

## IV. METODE

---

Tokom hospitalizacije svim bolesnicima su izvršena sledeća merenja:

### 5. ANTROPOMETRIJA

1. Telesna masa (TM),
2. Telesna visina (TV),
3. Indeks telesne mase (BMI).

Indeks telesne mase (*Body mass index*, - BMI) je visinsko-težinski pokazatelj uhranjenosti pojedinca i validan je za sve osobe starije od 20 godina. BMI je izračunat po formuli  $BMI = TV(m)/TM^2(kg^2)$ . U odnosu na izmerenu vrednost BMI izvršena je podela bolesnika prema preporučenoj kategorizaciji od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO) (Hubbard 2000):

- Pothranjeni  $\leq 18.5 \text{ kg/m}^2$
- Normalno uhranjeni od  $18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$
- Višak težine  $25\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$
- Gojazni  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ .

### 6. ULTRASONOGRAFSKA MERENJA

#### 6.1. Merenje morfoloških i funkcionalnih karakteristika krvnih sudova

Preoperativno, svim bolesnicima je urađen color Doppler ultrasonografski (CDU) pregled krvnih sudova nedominantne ruke.

U merenju morfoloških i fizioloških-funkcionalnih parametara krvnih sudova, krvnog protoka kroz AVF i procene izraženosti ateroskleroze korišćen je ultrazvučni aparat

marke TOSHIBA Corevision SSA-350A i dvodimenziona (2D), visokofrekventna (7-10 MHz), linearna, 38 mm sonda.

Bolesnici su prilikom pregleda postavljani u sedeći položaj sa opruženom i ispravljenom rukom u lakatnom zglobu, tako da je šaka oslonjena na koleno a dorzalna stana podlaktice okrenuta put nadole. Temperatura vazduha prostorije gde su obavljani pregledi bila je u intervalu od 22-25 °C. Nakon nanošenja adekvatne količine gela između kože podlaktice i sonde, identifikovane su cefalična vena i radijalna arterija.

Važno je prilikom merenja voditi računa o pritisku sonde na venu u cilju minimalizovanja greške merenja. Korišćenjem B-moda pregledani su tok, kalibar, izgled zida krvnog suda kao i njihove funkcionalne karakteristike: kompresibilnost i distenzibilitet vena.

### **6.1.1 Merenje dijametra krvnih sudova**

U poprečnom i uzdužnom preseku izmeren je podlaktno unutrašnji dijametar oba krvna suda: arterije i vene. Dijametar cefalične vene i radijalne arterije meren je distalno podlaktno u blizini zgloba ručja. Merenje je vršeno tri puta i uzimana je izračunata srednja vrednost sva tri merenja.

### **6.1.2 Merenje distenzibiliteta cefalične vene**

Distenzibilitet vene (DV) je procenjivan na osnovu razlike u dijametri vene pre ( $Vd_0$ ) i nakon ( $Vd_1$ ) proksimalne venske kompresije povskom u trajanju od 2 minuta -  $DV(mm) = Vd_1 - Vd_0$ . Poveska je postavljana neposredno iznad kubitalne regije u trajanju od 2 minuta. Ova razlika je izražavana i u procentima prema formuli:

$$DV[\%] = \left[ \frac{Vd_1 \times 100}{Vd_0} \right] - 100 \text{ (Malovrh 2003).}$$

U cilju merenja funkcionalnih parametara radijalne arterije korišćeni su color i pulsni doppler koji daju vizuelnu i zvučnu informaciju o promenama brzina protoka krvi tokom srčanog ciklusa.

### **6.1.3 Merenje indeksa rezistencije radijalne arterije**

Indeks rezistencije (RI) i brzina protoka krvi kroz radijalnu arteriju (PSV) su mereni u reaktivnoj hiperemiji izazvanoj otvaranjem šake nakon 2 minuta stisnute pesnice. Normalno prisutan trifazičan talas visoko otpornog protoka se menja u bifazičan talas protoka niskog otpora.

U slučaju prisustva hematoma, odsustva radijalnog pulsa i znakova tromboflebitisa vena nedominantne ruke, pregledani su krvni sudovi dominantne ruke koja je u tom slučaju bila korišćena za kreiranje AVF.

### **6.1.4 Merenje protokom izazvane - endotel zavisne vazodilatacija brahijalne arterije (FMD)**

Prilikom ovog merenja bolesnici su bili u ležećem položaju sa nedominantnom rukom blago odmaknutom od tela. Merenje je sprovedjeno nadlaktno, 5 cm iznad prevoja lakta. Nakon identifikovanja brahijalne arterije u uzdužnom preseku, tri puta je meren unutrašnji dijametar arterije u dijastolnoj fazi srčanog ciklusa. Srednja vrednost iz tri merenja je uzimana kao bazalni dijametar brahijalne arterije -  $Ab_0$ . Potom je postavljena poveska aparata za merenje pritiska-sfingomanometra neposredno ispod prevoja lakta koja je naduvavana do 250 mmHg tokom 5 minuta. Nakon 1minuta od popuštanja poveske ponovljeno je merenje na isti način i to je označeno kao -  $Ab_c$ . Endotel zavisna dilatacija brahijalne arterije (FMD) je izračunavana iz formule:

$$FMD[\%] = \frac{Ab_1}{Ab_0} - 1 \times 100 \text{ (Correti et al. 2002)}$$

## 6.2. Merenje protoka kroz arteriovensku fistulu

U cilju merenja protoka kroz AV fistulu, kombinuje se prikaz u konvencionalnom B modu (crno/belo) sa Doppler prikazom (kolor i spektralna analiza) slike. Protok kroz AVF je meren nad brahijalnom arterijom I to u predelu sredine nadlaktice. Brahijalna arterija i njen unutrašnji dijametar su prikazani i mereni u B modu, u transverzalnoj ravni (anteroposteriorno). Protok krvi kroz AVF je meren u longitudinalnoj ravni a vrednost je merena uz pomoć softverske opreme aparata, koristeći formulu : srednja brzina protoka krvi u vremenu- Time averaged mean velocity (TAMV) x površina poprečnog preseka krvnog suda ( $\pi r^2$ ) x 60. Veličina protoka je dobijena kao srednja vrednost iz tri uzastopna merenja i izražena je u ml/min. Tokom merenja ugao doppler signala je bio ispod  $60^\circ$  čime se postiže njegov najjači intenzitet. Sva merenja su obavljena od strane jednog ultrasonografiste čime je postignuto odsustvo varijabilnosti više ispitivača (engl. interobserver variability).

Kao kriterijum za maturisanu AVF uziman je protok izmeren nad brahijalnom arterijom  $\geq 500$ ml/min i promer cefalične vene merene u predelu sredine podlaktice od  $\geq 5$ mm uz uspešnu punkciju sa dve igle i postignut protok krvne pumpe tokom hemodijalize od  $\geq 200$ ml/min. Očekivano vreme maturacije je bilo 4 nedelje, nakon čega su AVF punktirane (Robbin et al. 2002; Wiese, Nonnast-Daniel 2004; Van Hooland et al. 2010).

## 6.3. Procena izraženosti ateroskleroze

Izraženost ateroskleroze je procenjivana merenjem debljine intima medije obe karotidne arterije i prisustva aterosklerotičnih plakova.

Tokom merenja bolesnici su bili u ležećem položaju sa ekstenzijom i rotacijom glave na suprotnu stranu od pregledane arterije. Karotidne arterije su vizuelizovane iz dva lateralna i jednog transverzalnog preseka.

Na 2 cm od bifurkacije zajedničke karotidne arterije je izmeren (Rosfors 1998):

- Prečnik arterija u sistoli i dijastoli,
- Debljina intima medije na istom mestu.

Ukoliko je bilo plakova onda je merena i:

- Debljina plaka,
- Prisustvo kalcifikacija,
- Procenat luminalne stenoze.

Polazno mesto za merenje dijametra je prvi eho koji odgovara prednjem zidu arterije, a mesto plasiranja drugog kalipera je bio drugi eho koji odgovara početku zadnjeg zida arterije (Rosfors 1998).

Debljina intima-medije (CIMT, eng. carotid intima media thickness) zadnjeg zida arterije je merena na istom mestu kao i prečnik same arterije. Merenja su urađena iz B-mod preseka sa uvećanjem regiona od interesa (RES funkcija aparata) tri puta uzastopno. Iz ta tri merenja je izračunata srednja vrednost koja je korišćena u daljoj analizi.

CIMT je merena od prvog intraluminalnog ehoa do zadnjeg zida i izražena je u mm, dok je na osnovu prisustva plakova i postojanja stenoze merenog krvnog suda određivan plak-skor koji gradiran od 0-4:

- 0 - nema plakova,
- 1 – mestimično prisustvo plakova,
- 2 –prisustvo plakova sa mestimičnim prisustvom kalcifikata,
- 3 – plakovi i kalcifikacije sa stenozom do 50 % ,
- 4 – plakovi i kalcifikacije sa stenozom > 50 %.

Prilikom hirurške intervencije formiranja AVF, zavisno od medicinskih indikacija i tehničkih mogućnosti uzimani su uzorci arterije i vene radi histološke analize.



U postoperativnom toku praćeno sazrevanje AVF putem kolor dopler ultrazvuka – (CDU) tako što su 0, 14 i 28 dana mereni protoci nad brahijalnom arterijom i promer cefalićne vene.

## **7. METODE LABORATORIJSKIH ISPITIVANJA**

Uoći operacije svim bolesnicima je jednokratno uzimana krv radi određivanja krvne slike, sedimentacije, fibrinogena, C-reaktivnog proteina, ureje, kreatinina, ukupnih proteina, serumskih albumina, holesterola, triglicerida, kalcijuma, fosfora, alkalne fosfataze, parathormona.

### **7.1. Krvna slika**

Parametri krvne slike (hemoglobin, leukociti, trombociti) određivani su automatskom metodom impedance i spektrofotometrije na aparatu HmX, Hematology Analyser-Beckman Coulter, USA.

### **7.2. Parametri inflamacije**

Sedimentacija (SE) je određivana modifikovanom metodom po Westergreenu,

Fibrinogen (Fib) je određivan automatski modifikovanom metodom po Klaus-u, na aparatu BCS-XP, DADE-Marburg GmbH, Germany (opseg normalnih vrednosti 2-4 g/l),

C-reaktivni protein (CRP) je određivan metodom Turbidimetrijskog određivanja sa latex ćesticama oblozenim monoklonskim anti-CRP antitelima na aparatu Olympus AU400-Beckman Coulter, USA (opseg normalnih vrednosti <8 g/l).

### **7.3. Parametri koagulacije**

Protrombinsko vreme (PT) i parcijalno tromboplastinsko vreme (PTT) su određivani metodom merenja stvaranja ugruška na aparatu BCS-XP, DADE-Marburg GmbH, Germany, INR je izračunavan kao količnik izmerene vrednosti PT bolesnika i vrednosti zdrave kontrole.

### **7.4. Biohemijski parametri**

Ureja je određivana enzimskom, kinetičkom metodom sa ureazom/GLDH na aparatu Olympus AU400-Beckman Coulter, USA (opseg normalnih vrednosti 2.5-7.5 mmol/l).

Kreatinin je određivan metodom po Jaffe-u na aparatu Olympus AU400-Beckman Coulter, USA (opseg normalnih vrednosti 45-84  $\mu$ mol/l).

Ukupni proteini u serumu su određivani biuretskom metodom na aparatu Olympus AU400-Beckman Coulter, USA (opseg normalnih vrednosti 62-81 g/l).

Albumini u serumu su određivani metodom sa bromkrezol zelenim na aparatu Olympus AU400-Beckman Coulter, USA (opseg normalnih vrednosti 34-55 g/l).

Holesterol je određivan enzimskom, kolorimetrijskom metodom-CHO/POD na aparatu Olympus AU400-Beckman Coulter, USA (opseg normalnih vrednosti 0-5.2 mmol/l).

Trigliceridi su određivani enzimskom kolorimetrijskom metodom-GPO/PAP na aparatu Olympus AU400-Beckman Coulter, USA (opseg normalnih vrednosti 0-1.7 g/l),  
Kalcijum u serumu (Ca) je određivan Arsenazo III metodom na aparatu Olympus AU400-Beckman Coulter, USA (opseg normalnih vrednosti 2.10-2.60 mmol/l).

Fosfat u serumu (PO<sub>4</sub>) je određivan metodom sa Molibdatom, UV na aparatu Olympus AU400-Beckman Coulter, USA (opseg normalnih vrednosti 0.80-1.60 mmol/l).

Alkalna fosfataza (ALP) je određivana kolorimetrijski - IFCC Metodom na aparatu Olympus AU400-Beckman Coulter, USA(opseg normalnih vrednosti 30-90 IU/L).

Parathormon (iPTH) je određivan metodom dvostepenog sendvič imunoodređivanja-CMIA na aparatu Architect i2000<sub>SR</sub> – Abbott, Germany (opseg normalnih vrednosti 10-65 pg/ml).

## **7.5 Elisa**

Za 80 bolesnika koji su dali saglasnost određivani su proinflamatorni i prokoagulantni parametri:

- vaskularno endotelni faktor rasta - vascular endothelial growth factor (VEGF),
- adhezioni protein vaskularnih ćelija -vascular cell adhesion protein (VCAM-1),
- interleukin 6 (IL-6),
- tkivni aktivator plazminogena (tPA).

### **7.5.1 Uzorak**

Ispitanicima je uziman uzorak krvi u jutarnjim časovima, našte, korišćenjem vakuum sistema za uzimanje krvi (BD Vacutainer, BD Biosciences, Nemačka). Epruvete se ostavljene na sobnoj temperaturi tokom 30 min da bi se odigrao proces koagulacije. Uzorak je nakon toga centrifugiran na brzini od 3000 obrtaja/min tokom 10 minuta na sobnoj temperaturi, da bi se izdvojio serum. Uzorci seruma su alikvotirani i čuvani na – 80 °C.

### 7.5.2 Određivanje koncentracije IL-6, sVCAM, t-PA i VEGF

Određivanje koncentracije IL-6, sVCAM; t-PA i VEGF je vršeno enzimski imunotestom (ELISA) koji se zasniva na principu da je jedna od reakcionih komponenti (u našem slučaju antitelo) pričvršćeno za površinu čvrste faze. Proizvođač za sve kitove je Bender Medsystems GmbH, Austria.

Princip svih korišćenih enzimskih imunoseja je da se na antitelo vezano na čvrstu fazu (tzv. „detektujuće“ antitelo) vezuje antigen koji se nalazi u uzorku seruma. Zatim se u reakcionu smešu dodaju antitela na specifičan antigen obeležena enzimom (ili biotinom), i grade tzv. „sendvič“ (detektujuće antitelo–antigen–obeleženo antitelo). Dodavanjem enzimskog supstrata otpočinje reakcija u kojoj se razvija boja, čiji je intenzitet direktno proporcionalan količini antigena u uzorku.

Svi enzimski imunotestovi su rađeni u mikrotitracionoj ploči sa 96 bunara, čije je dno obloženo detektujućim antitelom za dati antigen. Na svakoj ploči je rađena analiza 40 uzoraka u duplikatu. U svim korišćenim enzimskim imunotestovima obeleženo antitelo je bilo biotinizirano, i za tako obeleženo antitelo se specifično vezuje protein avidin koji je obeležen enzimom peroksidazom (peroksidaza iz rena, engl. *horseradish peroxidase*, *HRP*). Posle dodavanja supstrata za peroksidazu, tetrametilbenzidina (TMB), u uzorcima u kojima je prisutan antigen (IL-6, sVCAM; t-PA, odnosno VEGF) razvija se plava boja. Reakcija se prekida dodavanjem rastvora za prekidanje, koji menja pH reakcione smeše ka kiselom, pri čemu se boja reakcione smeše menja iz plave u žutu. Apsorbanca se meri na 450 nm, sa korekcijom na 620 nm.

Izračunavanje koncentracije supstanci od interesa vršeno je na osnovu standardne krive, koja je konstruisana određivanjem apsorbance serije standardnih rastvora poznate koncentracije, koji su, kao i uzorci i slepe probe, urađeni u duplikatu. Za svaku ploču je urađena posebna standardna kriva. Priprema standarda je urađena prema uputstvima proizvođača, a koncentracije standarda su napravljene kao serija od 7 rastvora dvostruko opadajućih koncentracija, počevši od 200 pg/mL (za IL-6), 200 ng/mL (za sVCAM),

2000 pg/mL (za t-PA) odnosno 2000 pg/mL (za VEGF). Kao slepa proba korišćen je pufer koji služi za razblaživanje standarda i uzorka.

Za sve enzimske imunoseje, postupak je izvođen na sličan način, shodno uputstvu proizvođača, i u najkraćem se može opisati na sledeći način:

- U svaki od bunara mikrotitracione ploče sa 96 bunara sipana je odgovarajuća zapremina standarda ili uzorka (50  $\mu$ L za IL-6 i VEGF, 10  $\mu$ L za t-PA, dok su uzorci za sVCAM prethodno razblaženi puferom u odnosu 1:50) i dodata odgovarajuća zapremina pufera, tako da ukupna zapremina u bunaru bude 100  $\mu$ L. U bunare u kojima je rađena slepa proba sipano je po 100  $\mu$ L pufera. Ploča je pokrivena adhezivnom folijom i inkubirana 2 sata na sobnoj temperaturi. Nakon toga, ploča je isprana 4-6 puta, i u sve bunare je sipano po 50  $\mu$ L biotiniziranog („obeleženog“) antitela i ploča je inkubirana 1 sat na sobnoj temperaturi. Nakon ispiranja (4-6X), u uzorke je sipan streptavidin (koji se specifično vezuje za biotin), konjugovan peroksidazom iz rena (HRP), i ploča je inkubirana 1 sat na sobnoj temperaturi, Nakon ispiranja, u ploče je sipan supstrat za peroksidazu, tetrametilbenzidin (TMB), i ploča je inkubirana 30 min na sobnoj temperaturi, nakon čega je reakcija prekinuta dodavanjem rastvora za prekidanje, i apsorbance očitana u roku od 15 min na 450 nm, sa korekcijom na 620nm.
- Koncentracija IL-6, sVCAM; t-PA, odnosno VEGF u uzorku je određena pomoću standardne krive, na osnovu srednje vrednosti apsorbance svakog uzorka.
- Izračunavanje je urađeno korišćenjem posebnog kompjuterskog makroa za Microsoft Excel.

## **8. HISTOLOŠKA ANALIZA**

U cilju analize citohistoloških karakteristika analiziranih uzoraka krvnih sudova korišćene su rutinske i selektivne histohemijske metode.

### **8.1 Rutinske histohemijske metode bojenja**

Dobijeni uzorci vena i arterija su fiksirani u 4% neutralnom puferisanom rastvoru formalina. Po završenoj fiksaciji uzorci krvnih sudova su dehidratirani provođenjem kroz seriju alkohola rastuće koncentracije (70%, 96% i 100%), prosvetljavani u ksilolu i kalupljeni u paraplastu. Poprečni serijski preseki debljine 5  $\mu$ m sečeni su mikrotomima LEICA SM 200R, Austria.

Posle deparafinisanja u ksilolu i hidratacije u opadajućem redu alkohola, isečci su bojeni hematoksilinom po Mayeru, prosvetljavani u 1% rastvoru eozina, zatim dehidratirani, prosvetljivani i montirani na pločice sa Canada balzamom (Bancroft 2002).

### **8.2 Selektivne histohemijske metode bojenja**

U cilju određivanja proliferacije u subendotelu intime krvnih sudova korišćena su sledeće selektivne metode bojenja: tehnika bojenja elastičnih i tehnika bojenja kolagenih vlakana.

#### **8.2.1 Selektivne metode za dokazivanje elastičnih vlakana**

Elastična vlakna obuhvataju tri tipa vlakana koja najverovatnije predstavljaju razvojne faze elastičnih vlakana. To su oskitalan, elauin i elastična vlakna (Jones 2002). Za njihovo dokazivanje koriste se brojne tehnike od kojih najčešće Weigert van Gieson-ova metoda, Verhoeff van Gieson-ova i orcein metoda.

Elastična vlakna se boje prilično intenzivno ali ne uvek i selektivno. Intenzivna PAS reakcija se uočava uglavnom kod nezrelih, finih vlakana, zahvaljujući prisustvu ugljenuhidratnih glikoproteina povezanih sa elastičnim mikrofibrilarnim proteinom (EFMP) kao glavnom komponentom mladih vlakana. Vlakna elastina i preelastina imaju veliki broj unakrsnih disulfidnih mostova. Posle oksidacije u reakcijama tipa Weigert-a ili jodom u Voerhoff-ovoj reakciji ovi mostovi mogu da se transformišu u anjonske derivate sulfonske kiseline koji su jako bazofilni te mogu da se vizuelizuju baznim bojama.

### **8.2.2 Weigert van Gieson-ova metoda**

Za bojenje isečaka tkiva korišćeni su rastvor *Weigert I* (alkoholni rastvor hematoksilina), *Weigert II* i *van Gieson*-ova boja. Isečci su standardno dovedeni do vode, nakon čega su bojena jedra mešavinom jednakih delova *Weigert I* i *Weigert II* u trajanju od 10 min. Zatim je usledilo ispiranje u vodi, bojenje *van Gieson*-ovom bojom 5 minuta, dehidracija u 100% alkoholu 10 minuta, sušenje i montiranje. Ovom metodom jedra ćelije se boje tamno plavo do crno, citoplazma ćelija epitelnog tkiva i mišićnog tkiva žuto, a kolagena vlakna crveno.

### **8.2.3 Selektivne metode za dokazivanje kolagenih vlakana**

Kolagen tip I se intenzivno boji kiselim bojama zahvaljujući afinitetu katjonske grupe proteina za anjonske grupe kiselih boja (kod *van Gieson*-ove metode) ili kombinacijom kiselih boja kao kod *Masson* trichrom-nog bojenja. Različiti tipovi kolagena mogu da se diferenciraju imunohistohemijskim metodama (Bancroft 2002).

Od trihromnih tehnika za bojenje i dokazivanje elastičnih vlakana u ovom radu je korišćena metoda po *Masson*-u.

### 8.2.4 Trihromno bojenje po Masson-u

U ovom bojenju koriste se rastvori *Weigart I i II*, 1% kiseli alkohol, crvena smeša koju čine (boja *Ponko 2R*, kiseli fuksin i azofloksin), smeša *orange G*, 0.05% sirćetna kiselina i 0.2% *lihtgreen*. Isečci su bojani Weigert-ovim rastvorima i stavljeni u crvenu smešu. Posle toga su ispirani u 0.05% sirćetnoj kiselini, stavljeni 5 minuta u 0.2% *lihtgreen* i opet ispitani na isti način. Ovom metodom kolagen je obojen zeleno, a citoplazma ćelija, mišići i eritrociti crveno (Jones 2002).

Dobijeni preparati su gledani na svetlosnom optičkom mikroskopu pri čemu je korišćeno uveličanje od 100-400x.

### 8.3 Skorovanje posmatranih struktura zida krvnog suda

Nakon opisane pripreme preparata pristupilo se semikvantitativnoj analizi određenih struktura zida krvnog suda:

- Debljina intime,
- a. Hipertrofija endotelne ćelije i b. Hiperplazija endotelne ćelije,
- Medija (vaskularna komunikacija, vezni elementi, spojevi),
- Proliferacija glatkomišićnih ćelija,
- Proliferacija kolagena,
- Osnovna supstanca-Matrix,
- Lipoproteini,
- Proliferacija krvnih sudova-*vasa vasorum*,
- Vasculitis *vasa vasorum*,
- Angiitis.

Navedene strukture su prema izraženosti promena bile skorovane od 0-3, pri čemu je značenje skora sledeće:

- 0 nedostaje,
- 1 slabo izraženo,



- 2 umereno izraženo,
- 3 izraženo.

## 9. MERENJE KRVNOG PRITISKA

Bolesnicima je meren krvni pritisak u ležećem položaj, nakon odmora od 5 minuta u prostoriji gde je temperatura vazduha bila u intervalu od 20-25C.

Kao aparat je korišćen živin sfingomanometar sa manžetnom, metoda je bila auskultaciona, a postupak merenja je bio sledeći:

- Manžetna se plasira na nadlakticu i zategne tako da prijanja za ruku. Stetoskop se postavlja u predelu pregiba lakta-kubitalne arterije. Pomoću pumpice se povećava pritisak u manžetni do momenta potpunog komprimovanja krvnog suda, odnosno kada se više ne čuju otkucaji srca.
- Nakon ovoga ventil se polako otpušta i u trenutku izjednačenja sistolnog pritiska i pritiska u manžetni čuju se prvi zvukovi tzv.Koratkovljevi tonovi. Sa daljim smanjivanjem pritiska menja se i karakter Koratkovljevih tonova koji postaju sve dublji. U trenutku kada se oni u potpunosti izgube, dijastolni pritisak se izjednačio sa pritiskom u manžetni i krv ponovo teče ravnomerno-laminarno ne uzrokujući dalje vibracije. Očitavanjem vrednosti na skali u trenutku pojave i gubitka ovih tonova, dobija se vrednost krvnog pritiska koja ne odstupa od stvarnih vrednosti za više od 10%.

Iz vrednosti sistolnog (TAs) i dijastolog (Tad) izračunavana je vrednost srednjeg arterijskog pritiska (MAP) prema formuli:

$$MAP \cong \frac{1}{3}TAs + \frac{2}{3}TAd$$

## 10. HIRURŠKE METODE

AVF su kreirane od strane više (8) vaskularnih hirurga u lokalnoj ili regionalnoj anesteziji. Sve AVF su imale anastomozu lateroterminalnog tipa (L-T) između radijalne arterije i cefalične vene locirane distalno podlaktno. U jednom broju bolesnika (57 od 122 bolesnika) kod kojih je bilo tehničkih mogućnosti, uzimani su uzorci vene i arterije za patohistološku analizu i stavljeni u puferovani formaldehid.

## 11. STATISTIČKE METODE

Za obradu podataka korišćeni su softverski paketi STATISTIKA i MedCalc..

Izračunata je deskriptivna statistika –srednja vrednost, standardna greška, koeficijent varijacije i opseg (min-max).

Normalna distribucija varijabla testirana je pomoću Kolmogorov-Smirnov i Lilliefors testa, kao i Shapiro-Wilk's *W* testa. U zavisnosti od rezultata ovog testa, korišćen je parametarski t-test ili neparametarski Mann-Whitney test.

Koraciona analiza varijabli u odnosu na ishod AVF sprovedena je za parametarske varijable Pearson-ovim testom, a za neparametarske varijable Spearman-ovim testom.

U cilju testiranja značajnosti razlika posmatranih parametara u odnosu na ishod AVF rađena je analiza varijanse<sup>1</sup> – ANOVA za parametrijske uzorke, odnosno Kruskal-Wallis za neparametrijske uzorke. Primeni ANOVA-e prethodilo je testiranje hipoteza o homogenosti varijanse, Levene-ovim, odnosno njegovom modifikacijom-Brown-Forsythe-ovim testom. Imajući u vidu da broj uzoraka (N) između ispitivanih grupa (ishoda AVF) nije jednak, određeni autori ističu „nedostatke“ navedenih testova (Glass, Hopkins 1996), tako da je analiza varijanse svih promenljivih sprovedena primenom i neparametrijske Kruskal-Wallis-ove analize. Ovo se odnosi na parametrijske

---

<sup>1</sup> srednje kvadratno odstupanje sredine od proseka kvadrata odstupanja sredine i podataka u seriji

promenljive: a.b.0; abcuff; a.r; c.v; Qa-0; Qa-14; Qa-28; cv-0; cv-14; cv-28. U svim navedenim slučajevima primenom obe metode neparametrijske/parametrijske (Kruskal Wallis/jednosmerne eng. One-way ANOVA-e) dobijene se značajnosti razlika razmatranih varijabli sa verovatnoćom  $p < 0.05$ . Tako su, u tabelama prikazane vrednosti verovatnoća i rank-ova dobijenih na osnovu neparametrijskog testa, dok su rezultati dobijeni primenom ANOVA, označeni „ $^a(p)$ “ i prikazani ispod njih. Za sve razmatrane promenljive urađena je i višestruka uporedna analiza srednjih vrednosti rankova, što predstavlja ekvivalent *post-hoc* ANOVA, u cilju utvrđivanja značajnosti razlika izabrane promenljive u odnosu na izdvojene grupe ishoda AVF. Rezultati analize varijanse pojedinih karakterističnih parametara, prikazani su kategoričkim histogramima i/ili Box-Whisker-ovim histogramima.

Testiranje postojanja značajne razlike srednjih vrednosti nezavisnih varijabla između nezavisnih grupa je sprovedeno primenom studentovog T testa ili Mann-Whitney testa (parametrijske ili neparametrijske varijable).

U cilju definisanja graničnih vrednosti pojedinih parametara značajnih za ishod AVF sprovedena je ROC analiza.

ROC analiza (eng. Receiver operating characteristic), poznata kao „relativna kriva operacionih karakteristika“ predstavlja grafičku prezentaciju odnosa senzitivnosti, odnosno stope istinitih pozitivnih ishoda ( true positive results -TPR) u odnosu na specifičnost, odnosno stopu istinitih negativnih ishoda (true negative results -TNR). Imajući u vidu da je stopa lažno pozitivnih - false positive resulta (FPR) ista što i  $1 -$  specifičnost, ROC grafikon je nešto što se naziva mapa senzitivnost vs ( $1 -$  specifičnost).

TPR određuje korektno klasifikovane pozitivne rezultate među svim pozitivnim uzorcima tokom testa.

FPR određuje koliko se netačno pozitivnih rezultata javlja među negativnim uzorcima tokom testa..

Idealni test ima 100% senzitivnost (bez lažno negativnih) i 100% specifičnost (bez lažno pozitivnih).

Univarijantna logistička regresiona analiza je rađena u cilju utvrđivanja povezanosti različitih faktora u odnosu na ishod AVF, dok je primenom višestruke logističke regresione analize formiran logistički model na osnovu koga je izvedena jednačina primenjiva u svakodnevnoj kliničkoj praksi u cilju procene postojanja rizika neuspešnog ishoda AVF na osnovu prethodno izmerenih morfoloških i funkcionih parametara.

### 12. OSNOVNA STATISTIČKA ANALIZA PARAMETARA ISPITIVANE GRUPE BOLESNIKA

Osnovna statistička analiza demografskih parametara obuhvatila je grupu od 122 uzastopnih bolesnika, koji su u periodu od septembra 2008 do aprila 2010 godine, bili hospitalizovani u Klinici za nefrologiju Kliničkog centra Srbije, radi kreiranja native arteriovenske fistule za hemodijalizu. Ovom analizom su obuhvaćeni sledeći parametri: pol, godine, telesna težina, visina i indeks telesne mase (BMI), tip bubrežne bolesti kao i komorbiditeti (hipertenzija, kardiovaskularne bolesti: koronarna i cerebrovaskularna bolest, pušenje i prisustvo centralnog venskog katetera). Pored navedenog, ovom analizom je obuhvaćen i ishod arteriovenske fistule (AVF), odnosno neposredni ishod i maturacija, analiza tehničke greške prilikom kreiranja AVF, biohemijski, morfološki, fiziološki, funkcionalni, parametri testirani metodom ELIZE i patohistološki parametri.

#### 12.1 Osnovni podaci o bolesnicima

U odnosu na pol, u ispitivanoj grupi bolesnika postojala je blaga prevaga muškaraca u odnosu na žene. Naime, od 122 ispitivana bolesnika, 66 (54%) je bilo muškog pola, dok je 56 (46%) bilo ženskog pola.

*Tabela V-1. Opšti podaci o bolesnicima*

	N <sup>o</sup>	Min	Max.	X±SD*	CV
<b>godine</b>	122	22.00	81.00	55.54±15.80	28.45
<b>TM (kg)</b>	122	38.00	110.00	70.64±16.28	23.04
<b>TV (cm)</b>	122	148.00	194.00	169.90±9.51	5.60
<b>BMI</b>	122	14.70	35.80	24.29±4.28	17.64

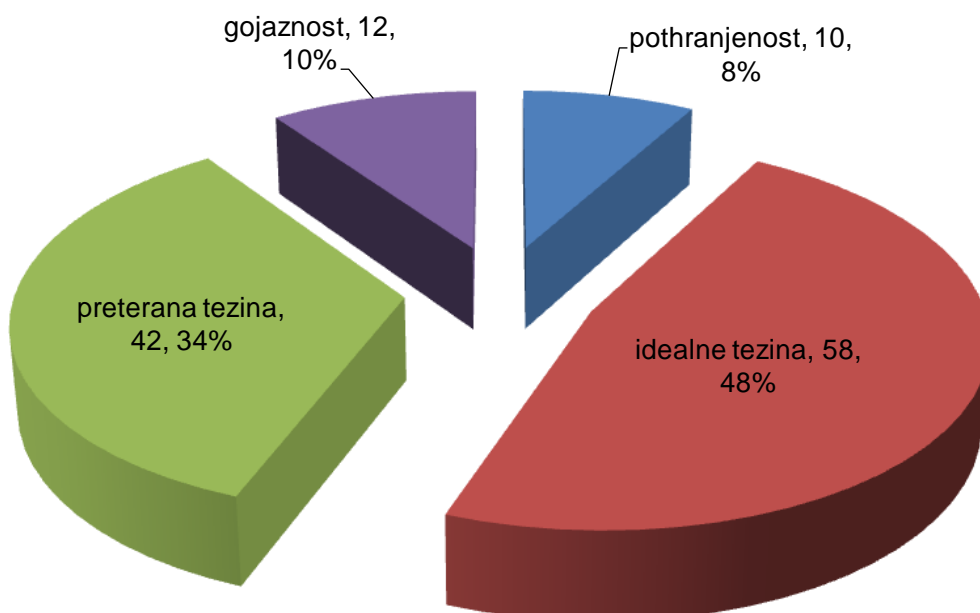
Legenda: N<sup>o</sup> – broj; Min – minimalna vrednosti; Max. –maksimalna vrednost;

X±SD srednja vrednost ± standardna devijacija; CV – koeficijent varijacije

Posmatrana grupa bolesnika je prosečne starosti 55 godina, sa relativno visokim vrednostima koeficijenta varijacije: najmlađi pacijent je imao 22 godine, dok je najstariji imao 81 godinu. Vrednosti telesne težine variraju u rasponu od 38 do 110 kg,

dok su vrednosti telesne visine ujednačenije sa koeficijentom varijacije 5.6. Kada je u pitanju indeks telesne mase (BMI) izvršena je kategorizacija bolesnika prema kriterijumima usvojenim od strane Svetske Zdravstvene Organizacije – WHO (WHO, 2000).

Najveći broj ispitivanih bolesnika, 58 (48%), pripada kategoriji idealne težine, dok značajan broj bolesnika, 42 (34%) pripada kategoriji preterane težine. Kada su u pitanju marginalne kategorije u smislu gojaznosti i pothranjenosti, njihov broj ne prelazi 12 (10%) za grupu koju karakteriše gojaznost, odnosno 10 (8%) za grupu koju karakteriše pothranjenost (slika V-1).

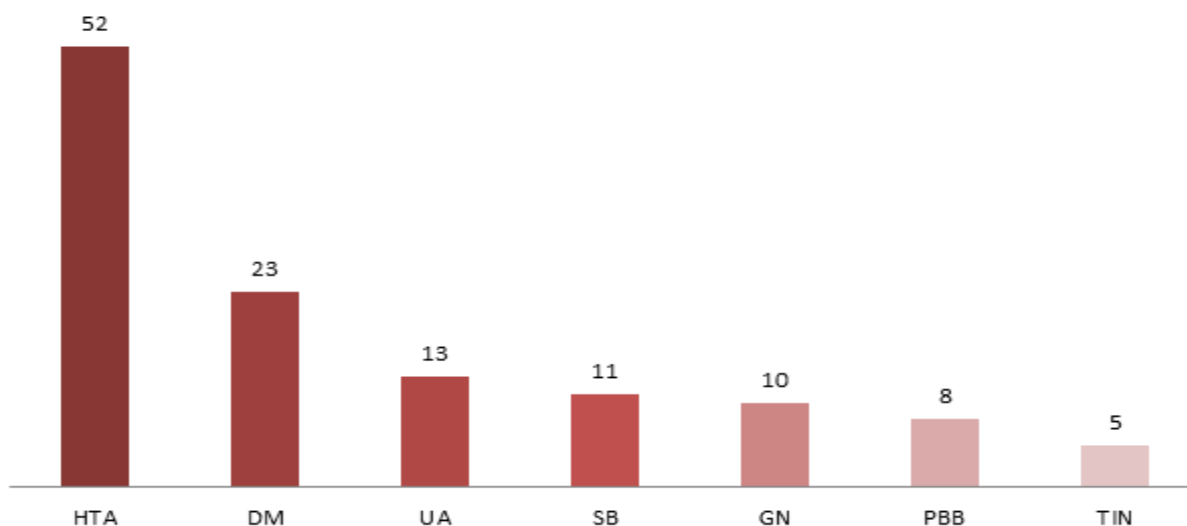


*Slika V-1. Podela bolesnika prema indeksu telesne mase*

### 12.1.1 Osnovna bubrežna bolest

Najčešći uzrok terminalne bubrežne insuficijencije (TBI) kod ispitivanih bolesnika je bila hipertenzija (HTA), 52 (35%) bolesnika. Najmanji broj bolesnika (5) je imalo neku od tubulointesticijskih bolesti (TIN), kao što su: hronični kalkulozni pijelonefritis, tuberkuloza bubrega ili endemska nefropatija. Hronični glomerulonefritis (GN) bio je uzročno oboljenje kod 10 bolesnika, dok je kod 23 bolesnika to bio dijabetes melitus (DM). Kod 11 bolesnika je registrovana neka od sistemskih bolesti (SB): sistemski lupus eritematodes (SLE), hemolitičko-uremijski sindrom (HUS), reumatoidni artritis

(RA), multipli mijelom (MM), dok je 13 bolesnika imalo neku od urođenih anomalija urotakta (AU). Osnovno bubrežno oboljenje kod 8 bolesnika je bila policistična bolest bubrega (PBB) (slika V-2).



**Slika V-2. Histogram raspodele bolesnika na osnovu bubrežne bolesti**

Legenda: Hipertenzija (HTA); Dijabetes melitus (DM); Urođene anomalije urotakta (UA): VUR, Askupmark kidney, aplasio renis; Sistemske bolesti i vaskulitis (SB): SLE, RA, HUS, RPGN, MM; Glomerulonefritis (GN); Policistična bolest bubrega (PBB); Tubulointesticijske bolesti (TIN).

### 12.1.2 Komorbiditeti i drugi faktori rizika

Kada su u pitanju druge – prateće bolesti i stanja – komorbiditeti, razmatrana su ona za koje se smatralo da mogu imati uticaj na uspešnost ishoda AVF a to su: kardiovaskularne bolesti sveukupno, kao i njeni modaliteti: koronarna i cerebrovaskularna bolest, hipertenzija, pušenje i prisustvo centralnog venskog katetera.

### **12.1.2.1      Kardiovaskularne bolesti: hipertenzija, koronarna bolest, cerebrovaskularna bolest**

Hipertenzija je konstatovana ne samo kod bolesnika kod kojih je bila uzrok HBI, već kod većine ispitivanih bolesnika, odnosno kod 120 od 122 (98%), bez obzira da li je regulisana terapijom ili ne.

### **12.1.2.2      Koronarna bolest, cerebrovaskularna bolest**

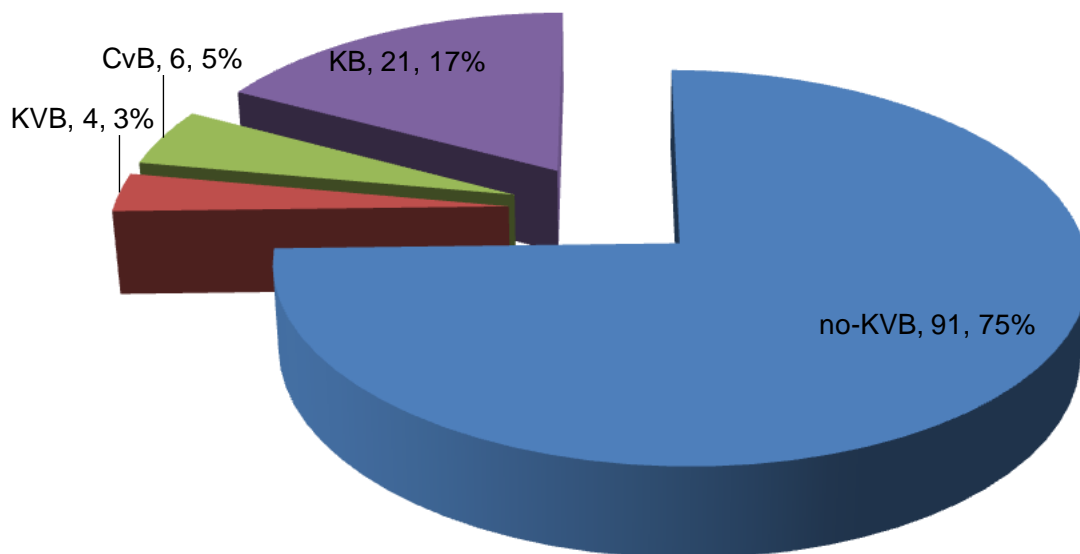
Prisustvo kardiovaskularnih bolesti (KVB) je određivano na osnovu ustanovljenih kriterijuma za koronarnu i cerebrovaskularnu bolest:

- U slučaju koronarne arterijske bolesti: angiografski dokumentovana koronarna stenoza ili raniji infarkti u ličnoj anamnezi ili koronarne revaskularizacije putem angioplastike, stenta ili hirurškog bajpasa.
- U slučaju cerebrovaskularne bolesti: moždani udar ili prolazni ishemijski atak dokumentovan CT, MRI ili klasični simptomi potvrđeni od strane neurologa i zabeleženi u medicinskoj istoriji bolesnika.

Analiza prisustva kardiovaskularnih (KVB) je obuhvatila bolesnike sa prisustvom jedne od navedenih bolesti - koronarne i/ili cerebrovaskularne bolesti i pokazala sledeće rezultate (slika V-3):

- najveći broj bolesnika se karakteriše odsustvom KVB, 91 (75%);
- kod 6 (5%) bolesnika konstatovana je cerebrovaskularnu bolest (CvB);
- koronarna bolest (KB) je konstatovana kod 21-og bolesnika (17%), dok je
- 4 (3%) bolesnika imalo dijagnozu kardiovaskularne bolesti, odnosno prisustvo koronarne i cerebrovaskularne bolesti.





**Slika V-3. Učestalost kardiovaskularnih bolesti u ispitivanoj grupi bolesnika**

Legenda: KVB-kardiovaskularne bolesti; CvB cerebralna vaskularna bolest, KB koronarna bolest.

### 12.1.2.3 Pušenje

U odnosu na prisustvo navike pušenja, bolesnici su bili podeljeni na tri grupe:

1. Pušači,
2. Bivši pušači (prestanak pušenja pre više od godinu dana)
3. Nepušači.

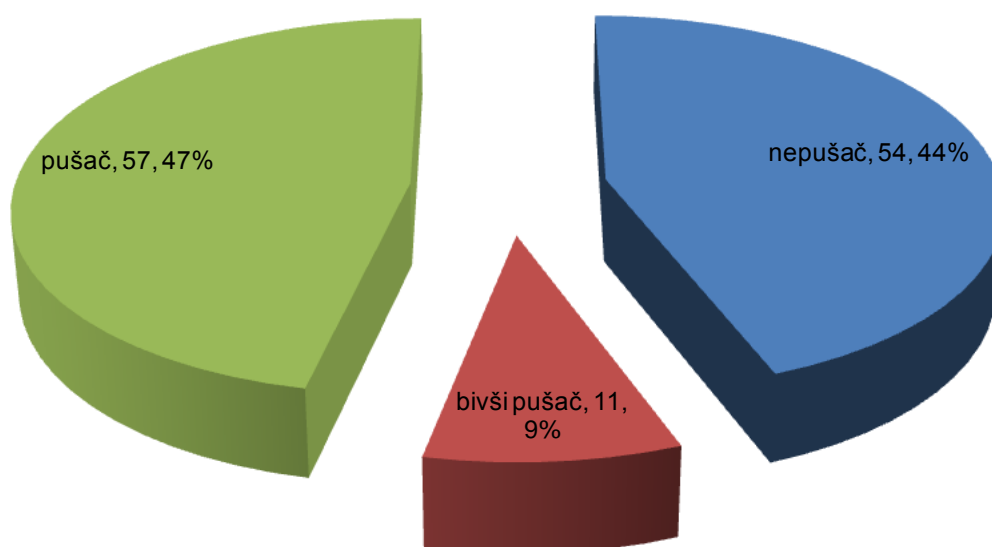
Kategorizacija gore-pomenutih grupa u odnosu na naviku pušenja izvršena je na osnovu sledeća dva pitanja:

1. Da li ste tokom dosadašnjeg života popušili više od 100 cigareta
2. Da li ste u protekle tri godine popušili više od jedne cigarete.

Ukoliko je u oba slučaja odgovor bio NE, bolesnici su svrstavani u kategoriju – „nepušač“; ukoliko je odgovor na bilo koje od dva pitanja bio DA i NE, bolesnici su svrstavani u kategoriju – „bivši pušač“ i u koliko je odgovor na oba postavljena pitanja DA, bolesnici su svrstavani u kategoriju – „pušač“. Neophodno je napomenuti da prilikom kategorizacije prema navici pušenja nije uziman u razmatranje (kod bolesnika u kategoriji „bivših pušača“) osnovni razlog prestanka navike pušenja. Naime, da li je odluka o prestanku pušenja doneta zbog „zdravstvenih“ problema, tj. posledice različitih

bolesti na koje navika pušenja ima uticaj (kardiovaskularne bolesti, plućne bolesti, trudnoća i sl.). Takođe nije razmatrana kategorija tzv. „pasivnih pušača“.

Na osnovu analiziranog komorbiditeta – navike pušenja, može se konstatovati da su grupe „nepušači“ i „pušači“ gotovo podjednako zastupljene (47% vs 44%), dok je grupa „bivših pušača“ zastupljena u relativno malom procentu (9%) u odnosu na ukupan broj razmatranih bolesnika (122) – slika V-4.



*Slika V-4. Distribucija bolesnika na osnovu prisustvo navike pušenja*

#### **12.1.2.4 Prisustvo centralnog venskog katetera**

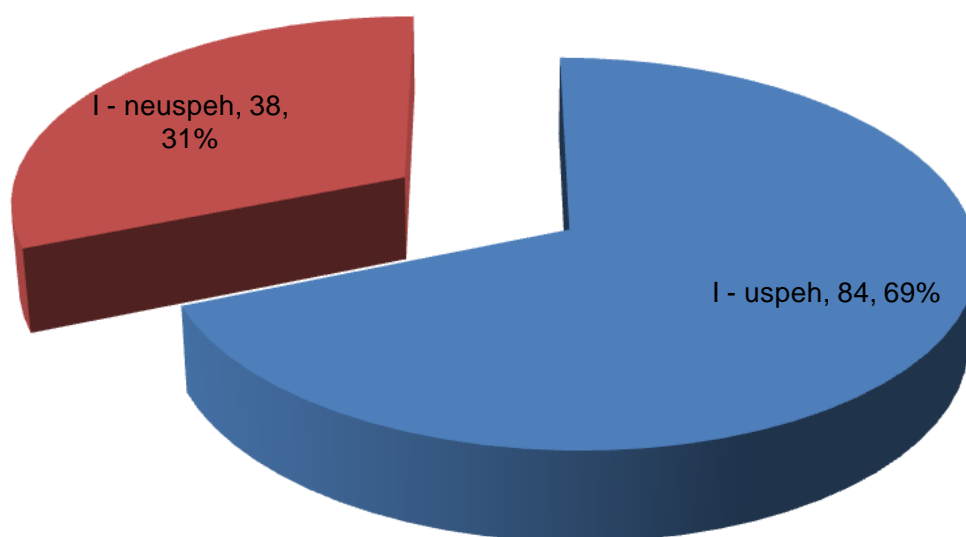
Prisustvo centralnog venskog katetera je izdvojeno kao poseban komorbiditet. Bolesnici koji u trenutku započinjanja lečenja hemodijalizom imaju plasiran centralni venski kateter (CVK) imaju veći rizik od razvoja infekcije kao komplikacije u poređenju sa onima bez katetera. Osnovni razlog plasiranja privremenog CVK u svim slučajevim je bio neophodnost započinjanja lečenja hemodijalizom. Ova analiza je ukazala da većina bolesnika započinje hemodijalizu sa privremenim CVK 68 (56%), dok je manjina mogla da sačeka formiranje AVF i početak dijalize.

## 12.2 Analiza ishoda arteriovenske fistule – AVF

Ishod AVF razmatran je sa dva aspekta: 1. Ishod AVF u odnosu na uspešnost prve hirurške intervencije – kao „primarni uspeh“ vs. „neuspeh“. 2. Ishod AVF u odnosu na stepen maturacije, bez obzira na broj hirurških intervencija.

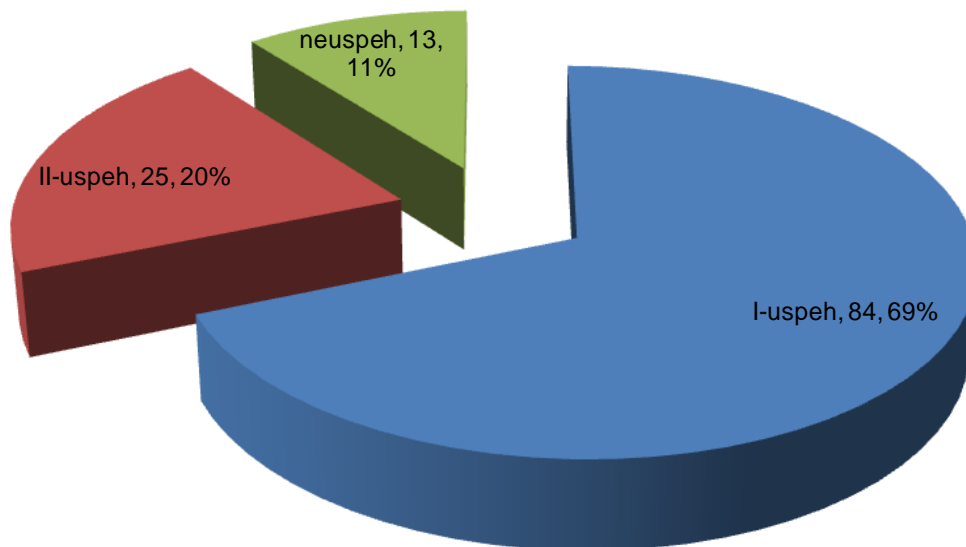
### 12.2.1 Primarni ishod AVF

Kada je u pitanju „primarni ishod AVF“, odnosno ishod AVF nakon prve hirurške intervencije, pošlo se od pretpostavke, da su bolesnici sa „uspešnim“ primarnim ishodom AVF imali bolje predispozicije, u pogledu relevantnih parametara za uspešnost AVF a time i manje hirurške komplikacije. Pod „uspešnim“ primarnim ishodom AVF, podrazumevala se neposredna prohodnost (protočnost) AVF nakon prve i jedine hirurške intervencije, koja je u narednom periodu praćenja od četiri ili osam nedelja postigla potpunu maturaciju (protok krvi tokom HD od  $\geq 500$  ml/min, prečnik cefalične vene –  $cv \geq 5$  mm). Na osnovu izdvojenog kriterijuma, može se konstatovati da je 84 (69%) ispitanika imalo „primarni uspeh“ AVF, odnosno prohodnost AVF nakon prve hirurške intervencije, dok je kod 38 (31%) bolesnika ubrzo nakon formiranja AVF došlo do tromboze – „primarni neuspeh“ AVF.



*Slika V-5 Prikaz numeričke i procentualne vrednosti uspešnih AVF nakon prve hirurške intervencije*

Od 38 bolesnika kojima inicijalno nije uspela AVF, - „primarno neuspešni“ u ponovljenom pokušaju uspeh je postignut kod 25 bolesnika (20%), kumulativni uspeh **89%**. S druge strane i pored izvršenih reinterencija kod 13 (11%) bolesnika nije postignut uspeh.



**Slika V-6 Grafički prikaz uspešnosti kreiranih AVF nakon reinterencija.**

Legenda: I uspeh – uspešan ishod AVF nakon prve intervencije, II uspeh – uspešan ishod AVF nakon hirurške reinterencije; neuspeh – neuspešan ishod AVF nakon prve intervencije ili reinterencija).

### **12.2.2 Maturacija AVF**

Maturacija AVF predstavlja funkcionalni pokazatelj uspeha AVF i njen klinički značaj je veći u odnosu na značaj primarnog ishoda AVF, neposredno nakon hirurške intervencije. Uspešno maturisana ili funkcionalna AVF je ona, koja će u daljem toku omogućiti bolesniku adekvatnu hemodijalizu, dobru dijaliziranost, a samim tim i bolje preživljavanje.

Kriterijumi za uspešno maturiranu AVF su bili sledeći:

- izmeren protok nad brahijalnom arterijom  $\geq 500\text{ml/min}$ ,
- dijametar cefalične vene  $\geq 5\text{mm}$ .

Pored navedenog, posebno je razmatrana „rana“ maturacija AVF, koju smo procenjivali nakon 4 nedelje od formiranja, merenjem gore-navedenih parametara, kao i „prolongirana“ maturacija AVF koja je definisana kao maturacija AVF unutar perioda od četiri do osam nedelja. U cilju praćenja „rane“ maturacije AVF meren je protok kroz AVF i dijametar cefalične vene 0-og dana (unutar 24h od operacije), 14-og i 28-og dana, dok je praćenje uspešnosti „prolongirane maturacije“ vršeno konstatovanjem maturirane ili nematurirane fistule nakon isteka perioda od osam nedelja.

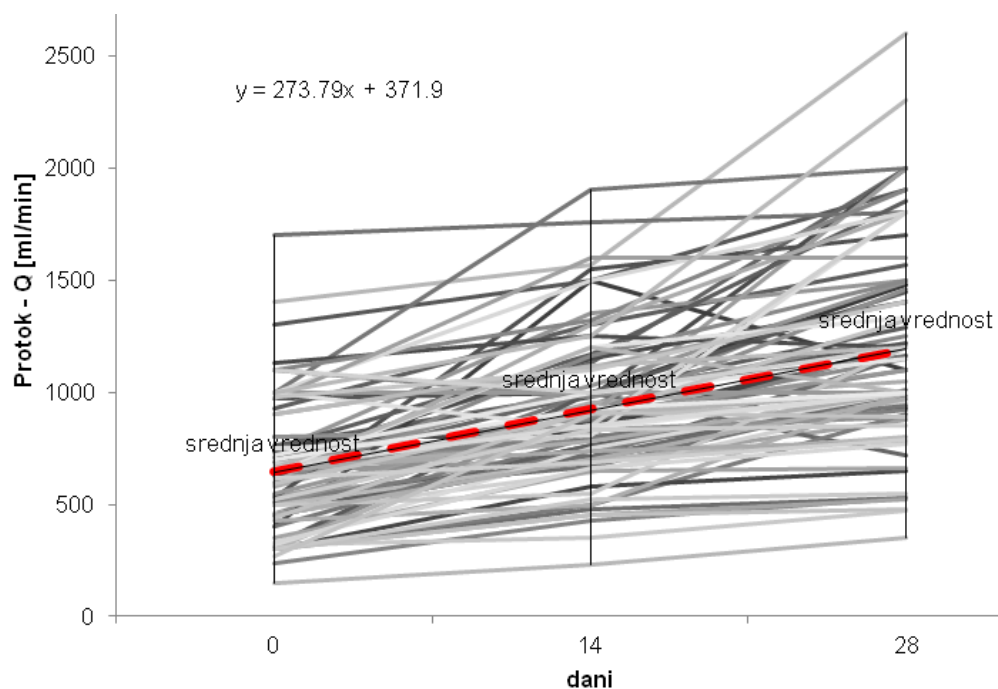
Svi parametri praćenja „rane“ maturacije AVF odgovaraju normalnom zakonu raspodele, sa višim koeficijentima varijacije kada je u pitanju protok – Qa (33.4-42.9) u odnosu na dijametar cefalične vene – cv (13.4-17.6). Srednje vrednosti protoka su se kretale od 335 ml/min nultog dana, preko 478 ml/min 14. dana do 626 ml/min 28. dana. Srednji dijametar cefalične vene je od početne vrednosti 3.42 mm nultog dana tokom perioda praćenja dostigao dijametar od 4.89 mm, dok je maksimalni dijametar bio 6.6 mm (Tab. 10.2, slike 10.7 – 10.8).

**Tabela V-2. Prikaz osnovnih statističkih parametara protoka AVF i dijametara cefalične vene tokom perioda praćenja.**

[ml/min]	N <sup>o</sup>	X ± SD	Min	Max	CV
Qa 0	91	335 ± 143.62	78	884	42.92
Qa 14	91	478 ± 159.81	120	988	33.40
Qa 28	91	626 ± 224.13	182	1352	35.80
[mm]					
cv 0	91	3.42 ± 0.60	1.90	4.6	17.57
cv 14	91	4.27 ± 0.64	2.30	5.9	14.91
cv 28	91	4.89 ± 0.66	2.50	6.6	13.41

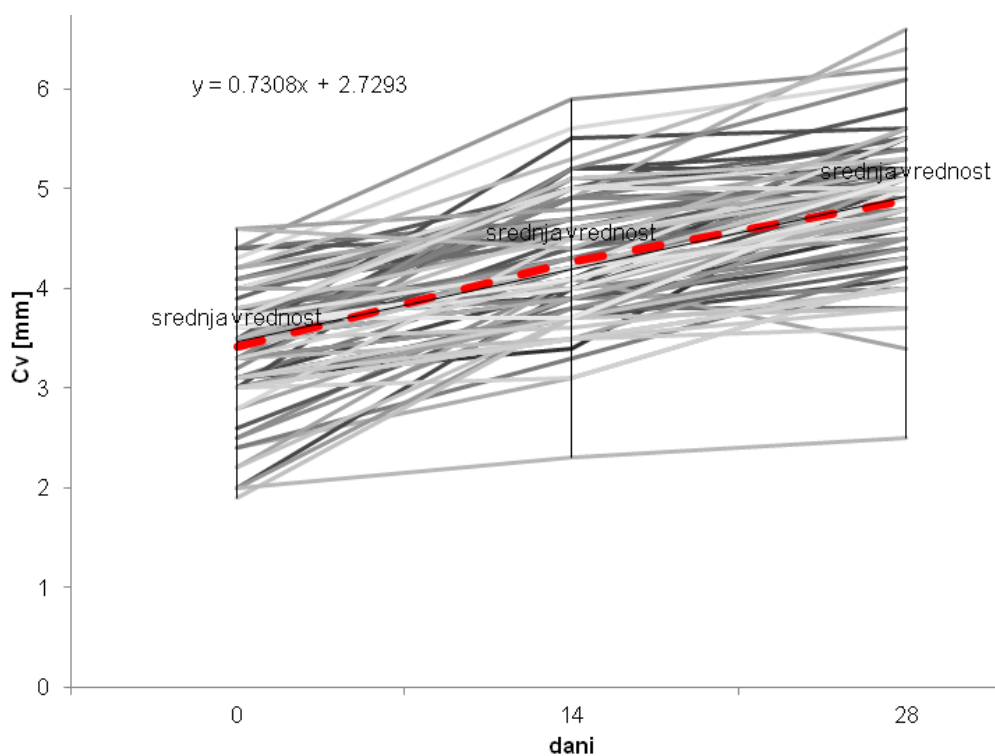
Legenda: Qa 0 - protok nad a.brachialis nultog dana; Qa 14 - protok nad a.brachialis 14-og dana; Qa 28 - protok nad a.brachialis 28-og dana; cv 0 - dijametar cefalične vene nultog dana; cv 14-dijametar cefalične vene 14-og dana; cv 28-dijametar cefalične vene 28-og dana.

N<sup>o</sup> – broj; Min – minimalna vrednosti; Max. – maksimalna vrednost; X±SD srednja vrednost ± standardna devijacija; CV – koeficijent varijacije



**Slika V-7 Dijagram porasta protoka kroz arteriovensku fistulu u vremenu**

Legenda: (vremenski presecci: 0-ti dan; 14 dan, 28 dan)



**Slika V-8 Dijagram promene dijametra cefalične vene tokom perioda maturacije AVF**

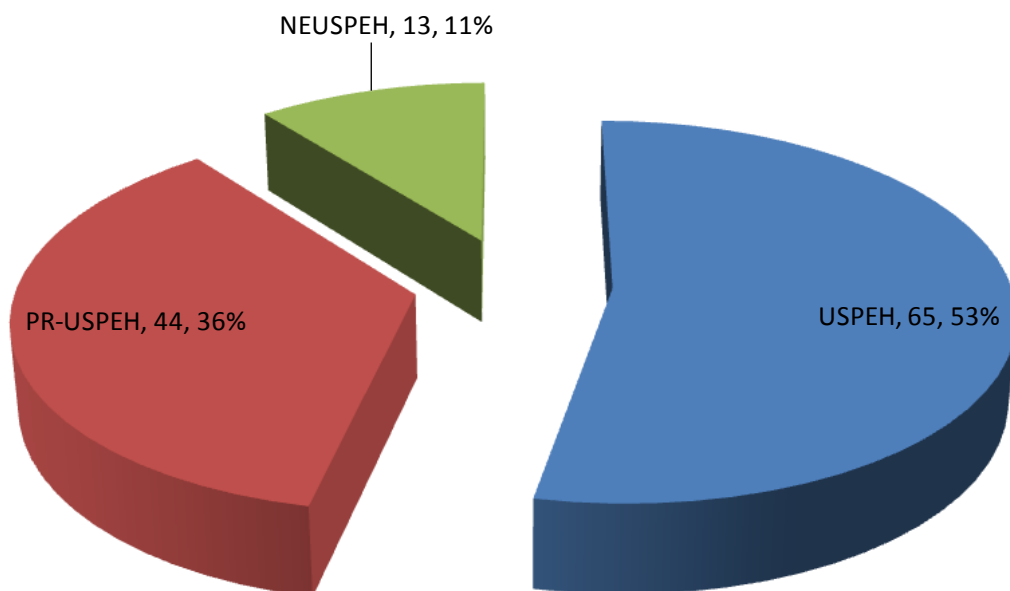
Legenda: (vremenski presecci: 0-ti dan; 14 dan, 28 dan).

Kao što je već pomenuto, maturacija AVF predstavlja osnovni pokazatelj uspešnog ishoda AVF, pa je na osnovu definisanih kriterijuma o uspešno maturisanoj AVF, ispitivana grupa podeljena na sledeće kategorije:

- Uspešne AVF – USPEH - AVF koje su postigle definisane kriterijume nakon zadatog perioda od 4 nedelje iz prvog ili ponovljenog pokušaja;
- Prolongirano uspešne AVF – PR-USPEH – AVF koje su postigle kriterijume maturacije nakon perioda od 4-8 nedelja nakon prvog ili ponovljenog pokušaja;
- Neuspešne AVF – NEUSPEH – AVF koje su nakon ponavljanih pokušaja - hirurške intervencije, trombozirale i/ili nisu maturirale ni tokom produženog perioda praćenja.

U daljoj analizi podataka koristili smo podelu ishoda AVF po kriterijumu dostigle maturacije, kao reprezentativni kriterijum uspešnosti AVF.

Na osnovu izdvojenih kriterijuma može se konstatovati dominacija „uspešno“ kreiranih AVF (53%), odnosno „rano“ maturiranih AVF u odnosu na „prolongirano uspešne“ (36%) i „neuspešne“ (11%) AVF.



**Slika V-9 Grafički prikaz ishoda AVF na osnovu dostigle maturacije**

Legenda: USPEH – uspešan ishod AVF, normalno maturirane nakon prve intervencije ili reintervencija, PRO-USPEH – uspešan ishod AVF, prolongirano maturirana, nakon hirurške intervencije ili reintervencija; NEUSPEH – neuspešan ishod AVF, nematurirana fistula nakon prve intervencije ili reintervencija

### 12.3 Tehnička greška kod kreiranja AVF vs. hirurški uspeh

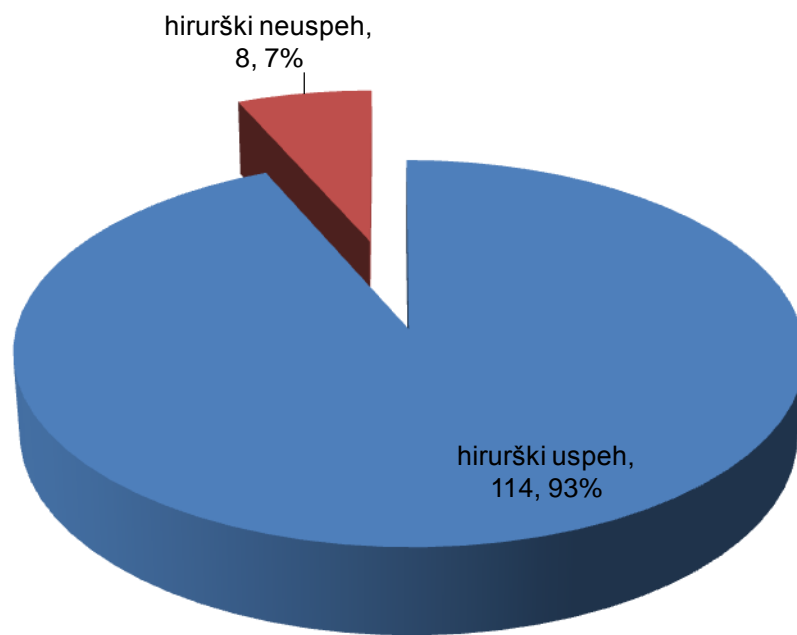
Rani neuspeh AVF, unutar 24h od hirurške intervencije se smatra posledica tzv "tehničke greške" ili neadekvatnih krvnih sudova. Na osnovu analize u prethodnom poglavlju, moguće je izvršiti analizu uticaja tehničke greške na primarni neuspeh AVF, kao i uticaj „neadekvatnih“ krvnih sudova na ishod primarnog neuspeha, nakon izvedenih hirurških reintervencija. Naime, ukoliko je nakon primarnog neuspeha – neuspeha u prvom pokušaju, u ponovljenom pokušaju došlo do „rane“ maturacije, može se konstatovati da je u pitanju tehnička greška izazvana različitim komplikacijama tokom hirurškog zahvata. S druge strane, ukoliko i nakon izvedene reintervencije AVF nije postigla „ranu“ maturaciju, može se konstatovati da je u pitanju „neadekvatno stanje“ krvnih sudova za kreiranje AVF. Rezultati ove analize prikazani su u tabeli V-3.

***Tabela V-3 Analiza uticaja tehničke greške na ishod AVF***

Primarni neuspeh	38/122	(31%)
Sekundarni uspeh - maturacija	8/122	(7 %)
Sekundarni uspeh - prolongirana maturacija	17/122	(14%)
Neuspeh	13/122	(11%)

Tehnička greška se kao razlog neuspeha AVF pokazala samo u 8 (7%) bolesnika, s obzirom da je iz drugog pokušaja kod tih bolesnika došlo do očekivane maturacije unutar 4 nedelje. U 17 bolesnika je nakon drugog pokušaja kreiranja, AVF imala prolongirani tok maturacije, a u 13 ispitanika je AVF trombozirala ili nije dostigla maturaciju ni nakon osam nedelja, što je ujedno i konačan bilans neuspešnih AVF. Ukoliko oduzmemo procenat neuspeha kao posledicu "tehničke greške", ostalih 93% se može smatrati hirurškim uspehom imajući u vidu postojanje kako adekvatnih tako i neadekvatnih krvnih sudova (AVF prolongirane maturacije).





*Slika. V-10 Procenat hirurškog uspeha/neuspeha u kreiranju AVF*

## 12.4 Biohemijski parametri ispitivane grupe bolesnika

Osnovna statistička analiza parametara krvne slike, biohemije i koagulacije kod posmatranih bolesnika pokazuje široku varijabilnost podataka (tabela V-4). Većina analiziranih parametara (14) podleže normalnoj raspodeli, dok 7 parametara nema normalnu raspodelu (Tr, Le, CRP, Scr, Trg, AF, PTH - parametri markirani).

Srednje vrednosti analiziranih parametara krvne slike pokazuju da su bolesnici bili sa umereno izraženom anemijom (Hgb 92.8g/l), bez leukocitoze (Le 8.24) i trombocitopenije (Tr 218). Parametri inflamacije su bili povišeni (SE 70; fibrinogen 5.5g/l; C-reaktivni protein 25g/l), dok su parametri uhranjenosti bili na donjoj granici normalnih vrednosti (ukupni proteini 65g/l; albumini 35g/l) uz normalan holesterol (4.66mmol/l) i povišene trigliceride (1.88mmol/l). Povišene vrednosti ureje i kreatinina u serumu i snižen klirens kreatinina (CCr) su u skladu sa petim stepenom HBI (CKD-5). Parathormon je bio umereno povišen (PTH 415 pg/ml) uz nižu kalcemiju (Ca 2.06) i povišenu koncentraciju fosfata u serumu (PO<sub>4</sub> 1.90). Parametri koagulacije su bili u normalnim opsezima (PT, PTT, INR). Ovakvi nalazi su uobičajeni za bolesnike u terminalnoj bubrežnoj slabosti.

**Tabela. V-4 Pregled osnovnih statističkih pokazatelja biohemijskih parametara ispitivane grupe bolesnika**

	<b>N<sup>o</sup></b>	<b>X ± SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>CV</b>
<b>Hemoglobin (g/l)</b>	122	92.80 ± 10.35	71.00	128.0	11.15
<b>Trombociti*</b>	120	218.21 ± 76.99	71.00	586.0	35.28
<b>Fibrinogen (g/l)</b>	113	5.50 ± 1.62	1.70	9.6	29.41
<b>Sedimentacija</b>	120	66.92 ± 31.53	10.00	130.0	47.11
<b>Leukociti*</b>	122	8.24 ± 2.43	4.10	18.4	29.52
<b>C-reaktivni protein* (g/l)</b>	101	24.89 ± 30.55	2.50	165.0	122.71
<b>Ureja (mmol/l)</b>	121	28.86 ± 8.67	9.50	52.0	30.04
<b>Kreatinin* (μmol/l)</b>	121	719.83 ± 202.73	429.00	1657.0	28.16
<b>Klirens kreatinina (ml/min)</b>	121	7.02 ± 2.11	2.80	12.4	30.10
<b>Holesterol (mmol/l)</b>	113	4.66 ± 1.32	2.02	9.0	28.36
<b>Trigliceridi* (mmol/l)</b>	113	1.83 ± 1.11	0.42	7.5	60.51
<b>Totalni proteini (g/l)</b>	121	64.77 ± 7.70	38.00	83.0	11.90
<b>Albumin (g/l)</b>	119	34.44 ± 6.11	19.00	50.0	17.75
<b>Kalcijum (mmol/l)</b>	122	2.06 ± 0.26	1.25	2.8	12.43
<b>Fosfat (mmol/l)</b>	122	1.90 ± 0.49	0.43	3.7	25.98
<b>Kalcijum x fosfat (mmol/l)</b>	122	3.90 ± 1.10	0.80	7.5	28.22
<b>Alkalna fosfataza* (IU/L)</b>	118	90.56 ± 40.53	13.00	293.0	44.76
<b>Parathormon* (pg/ml)</b>	61	414.96 ± 442.65	22.00	2789.0	106.67
<b>Protrombinsko vreme(sec)</b>	105	12.92 ± 1.01	10.90	15.8	7.80
<b>PTT (sec)</b>	108	30.84 ± 5.39	12.80	41.0	17.47
<b>INR</b>	109	1.12 ± 0.09	0.92	1.4	8.09

Legenda: PTT– parcijalno tromboplastinsko vreme; INR– International Normalized Ratio; N<sup>o</sup> – broj; Min – minimalna vrednosti; Max. –maksimalna vrednost; X±SD srednja vrednost ± standardna devijacija; CV – koeficijent varijacije; \* - promenljiva čija raspodela ne odgovara normalnoj raspodeli

Ccr u momentu kreiranja AVF je kod svih naših ispitanika bio < 15ml/min što je u saglasnosti sa preporukama Evropskog i Američkog nacionalnog vodiča za početak hemodijalize. 56% bolesnika je u momentu kreiranja AVF imalo privremeni CVK što može biti posledica kasnog javljanja bolesnika nefrologu ili kasnog postavljanja indikacija za pravljjenjem vaskularnog pristupa.

## 12.5 Morfološki i funkcioni parametri krvnih sudova posmatrane grupe bolesnika

Na tabeli V-5 su prikazani osnovni fiziološki, morfološki i funkcioni parametri krvnih sudova.

Izbor analiziranih parametara je ishod rezultata dosadašnjih istraživanja koja su pokazala nesumljiv značaj veličine dijametra krvnih sudova (radijalna arterija, cefalična vena) i njihovih funkcioni, morfoloških i fizioloških karakteristika na ishod AVF.

**Tabela V-5 Fiziološki, morfološki i funkcioni parametri posmatrane grupe bolesnika**

	N°	X	±	SD	Min	Max	CV
<b>TAs (mmHg)</b>	119	146.18	±	16.02	110.00	190.00	10.96
<b>TAd (mmHg)</b>	119	84.08	±	10.00	60.00	120.00	11.89
<b>MAP (mmHg)</b>	117	105.13	±	10.73	76.70	140.00	10.21
<b>FMD* (%)</b>	106	2.27	±	5.84	-13.64	22.27	257.34
<b>a.b.0 (mm)</b>	97	3.56	±	0.65	2.00	5.10	18.18
<b>a.b.cuff (mm)</b>	97	3.61	±	0.60	2.10	4.96	16.57
<b>a.r. (mm)</b>	122	1.93	±	0.40	1.30	3.50	20.74
<b>IMT ab (mm)</b>	111	0.55	±	0.08	0.40	0.80	14.23
<b>PSV</b>	109	97.87	±	26.59	50.00	188.00	27.16
<b>RI</b>	116	0.75	±	0.15	0.48	1.00	20.17
<b>PI*</b>	109	2.43	±	1.23	0.75	6.69	50.73
<b>c.v. (mm)</b>	122	2.22	±	0.45	1.20	3.60	20.24
<b>DV* (mm)</b>	122	0.54	±	0.25	0.20	1.50	46.87
<b>ACC kal*</b>	122	1.11	±	1.23	0.00	4.00	110.74
<b>CIMT* (mm)</b>	121	0.74	±	0.17	0.50	1.70	23.09

Legenda: TAs sistolni krvni pritisak, TAd dijastolni krvni pritisak, MAP- srednji arterijski pritisak, FMD- engl.flow mediated dilatation (endotel zavisna dilatacija brahijalne arterije), a.b.0 – bazalni dijametar brahijalne arterije, a.b.cuff- dijametar brahijalne arterije nakon proksimalne venske kompresije i rest perioda od 1min, a.r.- dijametar radijalne arterije, IMT a.b.-debljina intimamedije brahijalne arterije, PSV- engl.pulse systolic velocity(brzina protoka u sistoli nakon reaktivne hiperemije nad a.radialis), RI- index rezistencije a.radialis nakon reaktivne hiperemije, PI-pulsatilni index a.r. nakon reaktivne hiperemije, c.v.-dijametar cefalične vene, DV- distenzibilitet cefalične vene, ACCkal- prisustvo kalcifikacija nad zajedničkom karotidnom arterijom (ACC); CIMT- eng.carotid intima-media thickness- debljina intimamedije zajedničke karotidne arterije. \* - promenljiva čija raspodela ne odgovara normalnoj raspodeli

## 12.6 Proinflamatorni citokini, adhezioni molekuli i tkivni aktivator plazminogena u serumu bolesnika

Istražujući činioce koji bi mogli da utiču na ishod AVF ispitana je koncentracija cirkulišućih, proinflamatornih i prokoagulantnih parametara i solubilnih adhezionih molekula na ishod AVF.

Njihove srednje vrednosti i standardne devijacije su prikazane na tabeli V-6.

**Tabela V-6 Prikaz osnovnih statističkih vrednosti parametara određivanih metodom ELIZE.**

	N <sup>o</sup>	X ± SD	Min	Max	CV
<b>pg/ml</b>					
<b>t-PA*</b>	80	2369.6 ± 2747.5	0.00	13474	115.95
<b>VEGF*</b>	80	77.6 ± 99.0	0.07	453	127.52
<b>sVCAM*</b>	80	1395.6 ± 707.7	508.14	4514	50.71
<b>IL-6*</b>	80	0.8 ± 1.0	0.00	4	131.85

Legenda: t-PA tkivni aktivator plazminogena; VEGF- vaskularni endotelni faktor rasta; sVCAM- vaskularni ćelijski adhezioni molekul; IL-6- interleukin-6.

N<sup>o</sup> – broj; Min – minimalna vrednosti; Max. –maksimalna vrednost; X±SD srednja vrednost ± standardna devijacija; CV – koeficijent varijacije

\* - promenljiva čija raspodela ne odgovara normalnoj raspodeli

Vrednosti vaskularnog endotelnog faktora rasta su bile iznad srednjih vrednosti za populaciju zdrave kontrole, dok su vrednosti ostala tri parametra bila u opsezima vrednosti za zdravu populaciju.

## 12.7 Histološka analiza lezija zida cefalične vene

Tabela V-7 prikazuje analizirane strukturne elemente zida cefalične vene . U metodama je naveden način skorovanja navedenih struktura.

**Tabela. V-7 Rezultati histološke analize zida cefalične vene.**

	N <sup>o</sup>	0	1	2-3	X	±	SD	Min	Max
<b>Debljina intime*</b>	58	23	25	9	0.77	±	0.71	0.0	2.0
<b>Hipertrofija* E.Ć.*</b>	58	40	13	4	0.35	±	0.61	0.0	2.0
<b>Hiperplazija E.Ć.*</b>	58	39	8	1	0.18	±	0.43	0.0	2.0
<b>Media*</b>	58	37	16	5	0.49	±	0.76	0.0	3.0
<b>Proliferacija GMĆ*</b>	58	6	40	12	1.11	±	0.59	0.0	3.0
<b>Proliferacija Kol*</b>	58	6	38	13	1.16	±	0.65	0.0	3.0
<b>Matrix*</b>	58	21	30	7	0.82	±	0.68	0.0	3.0
<b>Lipoproteini*</b>	58	48	9	1	0.23	±	0.63	0.0	4.0
<b>Proliferacija V.V.*</b>	58	43	12	3	0.33	±	0.64	0.0	3.0
<b>Vasculitis VV*</b>	58	44	7	7	0.39	±	0.75	0.0	3.0
<b>Angiitis*</b>	58	39	5	4	0.25	±	0.63	0.0	3.0

Legenda: EĆ–endotelna ćelija; GMĆ –glatkomišićna ćelija; Kol –kolagen; VV –vasa vasorum; N<sup>o</sup> – broj; Min – minimalna vrednosti; Max. –maksimalna vrednost; X±SD srednja vrednost ± standardna devijacija.

\* - promenljiva čija raspodela ne odgovara normalnoj raspodeli

Osim proliferacije glatkomišićnih ćelija i proliferacije kolagena čije su srednje vrednosti bile iznad 1, sve ostale srednje vrednosti su bile ispod 1, što ukazuje da je većina bolesnika ispitivane grupe imala odsustvo ili prisustvo slabo izraženih promena posmatranih parametara.

### 13. KORELACIONA ANALIZA POVEZANOSTI RAZLIČITIH PARAMETARA I ISHODA AVF

Korelaciona analiza u odnosu na ishod AVF izvršena je za sve razmatrane promenljive i za celokupan razmatrani uzorak (122 bolesnika). Analiza je sprovedena za parametarske varijable Pearson-ovim testom, a za neparametarske varijable Spearman-ovim testom. Neparametarske promenljive, kao i u prethodnom poglavlju su označene „\*“. Vrednosti korelacionog koeficijenta  $r$ , za  $p < 0.05$  posebno su označene (crveno; bold-kurziv). U korelacionoj analizi kategoričkim varijablama (pol, pušenje, kardiovaskularne bolesti i sl.) dodeljivani su kodni brojevi na način prikazan na tabeli. V-8.

**Tabela V-8 Numeričke vrednosti kategoričkih varijabli**

pol	1 - Žene	2 - Muškarci		
Ishod AVF	1 - Neuspeh	2 - Pr-Uspех	3 - Uspех	
Pušenje	1 - Pušač	2 - Bivši pušač	3 - Nepušač	
HTA	0 - Ne	1 - Da		
KB	0 - Ne	1 - Da		
Cv	0 - Ne	1 - Da		
CVK	0 - Ne	1 - Da		

#### 13.1 Korelacija između demografskih parametara i ishoda AVF

Rezultati prikazani u tabeli V-9 pokazuju da postoji značajna korelacija između uspeha AVF i pola, odnosno da je pozitivan ishod AVF povezan sa muškim polom ( $r=0.25$ ,  $p < 0.05$ ). Pored toga, pol je negativno povezan sa pušenjem ( $r = -0.18$ ,  $p < 0.05$ ), odnosno više pušača je bilo među osobama ženskog pola, dok su godine bile pozitivno korelisane sa prisustvom koronarne bolesti ( $r=0.29$ ,  $p < 0.05$ ).

**Tabela V-9** Koeficijent korelacije između demografskih parametara i ishoda AVF (Spearman-ov test)

	Pol*	HTA*	KB*	CvB*	pušenje*	CVK*	Ishod*
godine*	0.08	-0.09	<b>0.26</b>	0.17	0.17	-0.04	-0.05
Pol*		-0.12	0.02	0.04	<b>-0.18</b>	0.14	<b>0.25</b>
HTA*			-0.09	0.04	-0.06	0.14	-0.12
KB*				0.14	0.09	0.08	0.05
CvB*					0.15	0.03	0.06
pušenje*						-0.03	-0.11
CVK*							-0.05
Ishod*	<b>0.25</b>	-0.12	0.05	0.06	-0.11	-0.05	

Legenda: HTA-hipertenzija; KB-koronarna bolest; CvB-cerebrovaskularna bolesti; CVK- centralni venski kateter. N<sup>o</sup> – broj; Min – minimalna vrednosti; Max. –maksimalna vrednost; X±SD srednja vrednost ± standardna devijacija; CV – koeficijent varijacije

\* - promenljiva čija raspodela ne odgovara normalnoj raspodeli

### 13.2 Korelacija između biohemijskih parametara, prisustva CVK i ishoda AVF

Rezultati ispitivanja korelacije između biohemijskih parametara, CVK i ishoda AVF prikazani su u tabeli V-10. Može se konstatovati međusobna povezanost inflamatornih parametara i prisustva CVK. U pogledu biohemijskih parametara konstatovana je pozitivna korelacija između triglicerida i alkalne fosfataze i ishoda AVF, a koeficijent korelacije iznosi 0.22, odnosno 0.24, što predstavlja nešto nižu vrednost u odnosu na prethodno dobijenu vezu pol-ishod AVF.

Takođe, uočena je značajna negativna korelacija između albumina u serumu i pokazatelja inflamacije (CRP, SE, fibrinogen, Le), pozitivna povezanost albumina sa totalnim proteinima i hemoglobinom. Ostale dobijene pozitivne i negativne korelacije nisu komentarisane s obzirom da njihov značaj na ishod AVF nije smatran značajnim.

### **13.3 Analiza korelacije morfoloških, fizioloških i funkcionalnih parametara**

Korelaciona analiza morfoloških i funkcionalnih parametara u odnosu na ishod AVF i drugih parametara za koje se pretpostavljalo da mogu imati međusobnu zavisnost, ukazuje na postojanje korelacione veze većine morfoloških faktora (a.r., a.b.0, a.b.cuff, c.v.) nešto više vrednosti koeficijenta korelacije  $r=0.34$  tj.  $0.35$  kada su u pitanju parametri a.b.0 i a.b.cuff, u odnosu na ishod AVF, dok su vrednosti  $r$  za parametre cefalična vena i distenzibilitet vene nešto niži ( $0.3$  tj.  $0.31$ ). Najviša vrednost koeficijenta korelacije ( $r=0.97$ ) je registrovana između uzajamno povezanih parametara a.b.0 i a.b.cuff (tabela V-11).



**Tabela V-10 Prikaz korelacionih veza između biohemijskih parametara, prisustva centralnog venskog katetera – CVK i ishoda AVF**

	Hgb	Tr*	Fib*	SE	LE	CRP*	Pur	Pcr	CCR*	hol	trg*	TP	Alb	Ca	PO4	CAxPO4	AF*	PTH*	PT	PTT	INR	Ishod*	
<b>CVK*</b>	<b>-0.19</b>	0.07	<b>0.19</b>	0.17	<b>0.19</b>	<b>0.28</b>	<b>-0.22</b>	0.16	-0.07	<b>-0.22</b>	-0.15	<b>-0.29</b>	<b>-0.37</b>	-0.10	0.03	0.02	0.12	-0.07	0.05	0.18	0.02	-0.05	
<b>Hgb</b>		-0.05	-0.09	-0.14	-0.09	-0.09	-0.13	0.11	0.05	0.19	0.15	<b>0.43</b>	0.21	0.16	-0.12	-0.04	0.11	-0.03	-0.24	0.08	-0.23	0.02	
<b>Tr*</b>			<b>0.21</b>	<b>0.66</b>	0.10	0.12	0.31	0.18	0.17	0.00	0.08	0.13	<b>-0.33</b>	<b>-0.39</b>	<b>0.35</b>	0.10	0.09	-0.22	0.07	0.22	0.18	-0.07	
<b>Fib*</b>				<b>0.65</b>	0.18	<b>0.34</b>	0.02	0.06	0.02	0.19	-0.10	0.07	<b>-0.29</b>	-0.16	<b>0.27</b>	0.16	<b>0.26</b>	-0.06	0.01	0.10	-0.03	0.06	
<b>SE</b>					0.17	<b>0.32</b>	0.16	0.17	0.00	0.08	0.01	0.08	<b>-0.33</b>	<b>-0.33</b>	0.22	0.05	<b>0.20</b>	-0.10	-0.12	0.06	0.05	0.06	
<b>LE</b>						<b>0.40</b>	-0.23	<b>0.32</b>	-0.10	-0.26	<b>-0.22</b>	-0.29	<b>-0.32</b>	-0.16	<b>0.35</b>	0.23	-0.02	-0.01	0.07	0.13	0.11	-0.08	
<b>CRP*</b>							<b>-0.22</b>	0.01	-0.12	-0.17	<b>-0.21</b>	0.05	<b>-0.37</b>	<b>-0.27</b>	-0.05	-0.17	<b>0.29</b>	0.04	0.09	0.07	0.06	-0.11	
<b>Pur</b>								<b>0.35</b>	<b>-0.34</b>	-0.03	-0.05	0.25	0.01	-0.15	0.26	0.13	0.06	0.11	-0.09	-0.02	-0.06	0.11	
<b>Pcr</b>									<b>-0.83</b>	-0.16	-0.13	-0.02	0.12	0.10	0.25	0.27	-0.02	0.07	-0.12	0.11	-0.15	0.07	
<b>CCR*</b>										0.15	0.11	-0.06	-0.04	-0.01	-0.16	-0.17	0.05	-0.04	0.00	0.07	0.02	0.06	
<b>hol</b>											<b>0.58</b>	-0.04	0.13	0.13	0.21	0.28	<b>-0.19</b>	-0.09	-0.15	0.26	-0.14	0.10	
<b>trg*</b>												0.02	<b>0.22</b>	0.15	0.03	0.08	0.05	0.05	<b>-0.23</b>	0.00	<b>-0.25</b>	<b>0.22</b>	
<b>TP</b>													<b>0.35</b>	0.15	-0.13	-0.03	<b>0.19</b>	-0.11	-0.15	-0.20	-0.07	-0.01	
<b>Alb</b>														<b>0.48</b>	-0.21	0.08	-0.09	0.02	-0.08	-0.24	-0.11	0.12	
<b>Ca</b>															-0.14	<b>0.41</b>	-0.11	<b>-0.32</b>	0.00	-0.19	-0.18	-0.09	
<b>PO4</b>																<b>0.84</b>	0.00	0.04	-0.09	0.25	-0.01	0.04	
<b>CAxPO4</b>																		-0.05	-0.13	-0.09	0.14	-0.10	-0.02
<b>AF*</b>																			<b>0.34</b>	0.03	0.03	-0.01	<b>0.24</b>
<b>PTH*</b>																				0.26	-0.24	0.20	0.24
<b>PT</b>																					0.07	<b>0.88</b>	0.11
<b>PTT</b>																						0.17	0.01
<b>INR</b>																							0.06
<b>Ishod*</b>	0.02	-0.07	0.06	0.06	-0.08	-0.11	0.11	0.07	0.06	0.10	<b>0.22</b>	-0.01	0.12	-0.09	0.04	-0.02	<b>0.24</b>	0.24	0.11	0.01	0.06		

\* - promenljiva čija raspodela ne odgovara normalnoj raspodeli

**Tabela V-11 Prikaz korelacionih veza između morfoloških, fizioloških i funkcionalnih parametara, triglicerida, navike pušenja, pola i ishoda AVF**

	Pol*	pušenje*	trg*	TA s*	TA d	MAP	F.M.D.*	a.b.0	abcuff	a.r.	IMT br	PSV	RI	PI*	c.v.	DV*	ACC kal*	CIMT *	Ishod*
god.*	0.08	0.17	-0.22	-0.27	-0.38	-0.39	-0.18	0.27	0.25	0.07	0.28	0.04	0.32	0.23	0.11	-0.04	0.49	0.43	-0.05
Pol*		-0.18	-0.20	0.21	0.09	0.16	-0.22	0.57	0.57	0.27	0.24	0.07	0.01	0.08	0.12	0.05	0.05	0.21	0.25
pušenje*			0.03	-0.20	-0.25	-0.27	0.14	-0.05	-0.02	-0.24	-0.09	-0.05	0.10	0.08	0.08	-0.08	-0.08	-0.08	-0.11
trg*				0.02	0.09	0.08	0.05	-0.05	-0.05	-0.01	-0.01	0.05	-0.07	-0.03	0.06	0.24	-0.07	-0.11	0.22
TA s*					0.59	0.88	-0.02	0.10	0.08	-0.13	-0.03	-0.07	-0.12	0.12	-0.23	0.01	0.04	-0.09	0.10
TA d						0.91	0.04	-0.05	-0.11	0.02	0.04	-0.01	-0.24	-0.04	-0.26	0.03	-0.07	-0.04	0.11
MAP							-0.05	0.03	-0.02	-0.06	0.00	-0.05	-0.20	0.08	-0.28	0.01	-0.04	-0.11	0.08
F.M.D.*								-0.38	-0.15	-0.05	-0.15	-0.03	-0.18	-0.13	0.02	0.03	-0.13	-0.20	0.00
a.b.0									0.97	0.27	0.48	-0.10	0.11	0.09	0.10	-0.06	0.13	0.22	0.34
abcuff										0.31	0.46	-0.11	0.17	0.07	0.12	-0.07	0.12	0.17	0.35
a.r.											0.15	0.08	-0.12	-0.20	0.29	0.13	0.02	0.09	0.26
IMT br												0.04	0.00	0.04	0.15	-0.03	0.24	0.46	0.16
PSV													-0.28	-0.30	0.35	0.01	0.15	0.09	0.20
RI														0.75	-0.36	-0.16	0.16	0.10	-0.06
PI*															-0.25	-0.07	0.19	0.10	-0.12
c.v.																0.32	0.03	0.09	0.30
DV*																	-0.08	0.06	0.31
ACC kal*																		0.41	-0.01
CIMT*																			0.13
Ishod*	0.25	-0.11	0.22	0.10	0.11	0.08	0.00	0.34	0.35	0.26	0.16	0.20	-0.06	-0.12	0.30	0.31	-0.01	0.13	

\* - promenljiva čija raspodela ne odgovara normalnoj raspodeli

### 13.4 Analiza korelacije parametara protoka i ishoda AVF

U pogledu povezanosti ishoda i parametara praćenja razvoja AVF – protok- Qa i cefalične vene – c.v., u vremenu od: 0- početni period, 14- nakon četrnaest dana i 28 – nakon četiri nedelje, može se konstatovati postojanje očekivano visoke vrednosti koeficijenta korelacije koje se kreću u rasponu od 0.46 (Qa-0) pa do 0.81 (cv-28). Neophodno je istaći postojanje značajne korelacione veze praktično svih ispitivanih parametara protoka i ishoda AVF(tabela V-12).

**Tabela V-12 Korelaciona analiza parametara protoka (Qa i c.v.) u odnosu na ishod AVF**

	abcuff*	a.r.*	c.v.*	DV	Qa-0*	Qa-14*	Qa-28*	cv-0*	cv-14*	cv-28*	Ishod
<b>a.b.0*</b>	<b>0.97</b>	0.27	0.10	-0.06	<b>0.37</b>	<b>0.37</b>	0.28	<b>0.51</b>	<b>0.34</b>	<b>0.58</b>	<b>0.34</b>
<b>abcuff*</b>		<b>0.31</b>	0.12	-0.07	<b>0.39</b>	<b>0.37</b>	0.28	<b>0.50</b>	<b>0.38</b>	<b>0.56</b>	<b>0.35</b>
<b>a.r.*</b>			0.29	0.13	0.27	0.13	0.16	<b>0.35</b>	0.27	0.26	<b>0.26</b>
<b>c.v.*</b>				<b>0.32</b>	<b>0.36</b>	<b>0.38</b>	<b>0.33</b>	<b>0.46</b>	<b>0.37</b>	<b>0.35</b>	<b>0.30</b>
<b>DV</b>					<b>0.15</b>	<b>0.27</b>	<b>0.31</b>	<b>0.24</b>	<b>0.21</b>	0.17	<b>0.31</b>
<b>Qa-0*</b>						<b>0.59</b>	<b>0.48</b>	<b>0.42</b>	<b>0.36</b>	<b>0.45</b>	<b>0.46</b>
<b>Qa-14*</b>							<b>0.72</b>	<b>0.37</b>	<b>0.44</b>	<b>0.68</b>	<b>0.59</b>
<b>Qa-28*</b>								<b>0.30</b>	<b>0.41</b>	<b>0.70</b>	<b>0.57</b>
<b>cv-0*</b>									<b>0.56</b>	<b>0.55</b>	<b>0.47</b>
<b>cv-14*</b>										<b>0.72</b>	<b>0.66</b>
<b>cv-28*</b>											<b>0.81</b>
<b>Ishod</b>	<b>0.35</b>	<b>0.26</b>	<b>0.30</b>	<b>0.31</b>	<b>0.46</b>	<b>0.59</b>	<b>0.57</b>	<b>0.47</b>	<b>0.66</b>	<b>0.81</b>	

\* - promenljiva čija raspodela ne odgovara normalnoj raspodeli

### 13.5 Analiza korelacije proinflammatoryh i prokoagulantnih biomarkera određenih ELISA metodom i ishoda AVF

Korelaciona analiza ispitivanih parametara metodom ELIZE i ishoda AVF nije pokazala značajnu povezanost, dok je statistički značajna korelacija konstatovana između:

- Interleukina 6, tkivnog aktivatora plazminogena, vaskularnog ćelijskog adhezionog molekula i inflamatornih parametara (SE, fibrinogen, Le, CRP),
- Tkivnog aktivatora plazminogena, vaskularnog ćelijskog adhezionog molekula, vaskularnog endotelnog faktora rasta i prisustvo cerebrovaskularne bolesti (CvB),

- kao i međusobna povezanost proinflamatornih i prokoagulantnih biomarkera (IL-6 i t-PA; IL-6 i VEGF) (tabela V-13).

**Tabela V-13. Korelaciona analiza parametara ELIZE u odnosu na ishod AVF i parametre inflamacije**

Std.Dev.	CVK*	Fib*	SE	LE	CRP*	t-PA*	VEGF-a*	sVCAM*	IL-6*	Ishod *
CvB*	0.03	-0.02	-0.02	0.03	0.10	<b>0.23</b>	<b>0.37</b>	<b>0.27</b>	0.21	0.06
CVK*		<b>0.19</b>	0.17	<b>0.19</b>	<b>0.28</b>	0.15	<b>0.34</b>	0.17	<b>0.25</b>	-0.05
Fib*			<b>0.65</b>	0.18	<b>0.34</b>	<b>0.29</b>	0.10	0.21	<b>0.26</b>	0.06
SE				0.17	<b>0.32</b>	<b>0.29</b>	0.14	0.00	<b>0.23</b>	0.06
LE					<b>0.40</b>	0.06	0.20	0.00	<b>0.30</b>	-0.08
CRP*						0.17	<b>0.31</b>	0.15	<b>0.39</b>	-0.11
t-PA*							0.19	0.22	<b>0.36</b>	0.01
VEGF-a*								<b>0.26</b>	<b>0.48</b>	0.03
sVCAM*									0.20	0.06
IL-6*										-0.12
Ishod*	-0.05	0.06	0.06	-0.08	-0.11	0.01	0.03	0.06	-0.12	

\* - promenljiva čija raspodela ne odgovara normalnoj raspodeli

### 13.6 Analiza korelacije histoloških lezija i ishoda AVF

U pogledu uporedne korelacione analize između parametara skorovanja vene i ishoda AVF, može se konstatovati da ni u ovom slučaju nije dobijena značajna korelaciona veza ni za jedan razmatrani parametar (tabela V-14). Postoje jasne korelacione veze unutar samih parametara, sa relativno visokim koeficijentima korelacije koji dostižu vrednosti  $r > 0.5$ , što se odnosi na parametre debljina intime, hiperplazija i hipertofije endotelne ćelije, medije, proliferacija glatke mišićne ćelije i kolagena kao i matriksa. Pored navedenog, može se konstatovati obrnuto proporcionalna veza između srednjeg arterijskog pritiska (MAP-a) i većine parametara skorovanja (lipoproteini, proliferacija vasa vasorum, vaskulitis vasa vasorum, i angiitis), sa vrednostima  $r$  koji se kreću u rasponu od -0.34 do -0.31.

**Tabela V-14. Korelaciona analiza skorova strukturnih elemenata zida vene i ishoda AVF**

trg*	MAP	t-PA*	d-Int*	Htr.E.C.*	HPL.E.C.*	Media*	Pr.GMĆ*	Pr.Kol*	Mtrx*	LipPr*	Pr V.V.*	Vas. V.V.*	Ang.*	Ishod*	
<b>godine*</b>	-0.22	-0.39	0.41	0.34	0.19	0.10	0.42	0.37	0.37	0.41	0.12	0.25	0.03	0.02	-0.05
<b>trg*</b>	0.08	0.04	-0.46	-0.52	-0.46	-0.38	-0.28	-0.25	-0.34	-0.24	-0.16	-0.08	-0.16	0.22	
<b>MAP</b>		-0.25	-0.22	-0.21	-0.13	-0.29	-0.27	-0.18	-0.13	-0.31	-0.30	-0.31	-0.34	0.08	
<b>t-PA*</b>			0.26	0.31	0.32	0.33	0.23	0.23	0.36	0.24	0.38	0.16	0.12	0.01	
<b>d-Int*</b>				0.64	0.51	0.63	0.49	0.59	0.50	0.47	0.32	0.35	0.33	-0.09	
<b>Htr.E.C.*</b>					0.64	0.61	0.56	0.50	0.43	0.44	0.21	0.32	0.32	-0.23	
<b>HPL.E.C.</b>						0.39	0.45	0.42	0.48	0.31	0.37	0.21	0.33	-0.23	
<b>Media*</b>							0.56	0.49	0.54	0.45	0.60	0.52	0.50	-0.11	
<b>Pr. GMĆ*</b>								0.70	0.55	0.20	0.31	0.48	0.50	-0.22	
<b>Pr. Kolg*</b>									0.70	0.33	0.27	0.43	0.40	-0.07	
<b>Matrix*</b>										0.28	0.33	0.36	0.35	-0.21	
<b>LipoPr*</b>											0.35	0.40	0.43	-0.09	
<b>Pr V.V.*</b>												0.65	0.64	-0.09	
<b>Vasc. V.V.*</b>													0.82	-0.13	
<b>Ang.*</b>														-0.26	
<b>Ishod*</b>	0.22	0.08	0.01	-0.09	-0.23	-0.23	-0.11	-0.22	-0.07	-0.21	-0.09	-0.09	-0.13	-0.26	

## 14 TESTIRANJE ZNAČAJNOSTI RAZLIKE KLINIČKIH I LABORATORIJSKIH PARAMETARA U ODNOSU NA ISHOD ARTERIOVENSKE FISTULE

Da bismo ispitali po čemu su se razlikovali bolesnici kod kojih je uspešno urađena AVF od onih kod kojih to nije bio slučaj korišćena je analiza varijanse. Bolesnici su u zavisnosti od ishoda AVF bili podeljeni u tri grupe (uspeh, prolongirani uspeh i neuspeh AVF). Postojanje razlike u parametrima (demografski, biohemijski, morfološki,...) je ispitivana između definisanih grupa.

### 14.1 Analiza varijanse demografskih parametara u odnosu na ishod AVF

Poređenjem grupa bolesnika kod kojih je uspešno urađena AVF, onih kod kojih je postignut prolongirani uspeh AVF ili bolesnika sa neuspehom AVF pokazano je da je od demografskih parametara jedina značajna razlika u polu ( $p = 0.017$ ), odnosno žene imaju manje uspešan pozitivan ishod AVF u odnosu na muškarce. Dalja - *Post-hoc* analiza, prema polu, nije dala značajne razlike unutar razmatranih grupa ishoda AVF (uspeh vs. prolongirani uspeh; prolongirani uspeh vs. neuspeh). Ostali demografski parametri nisu ukazivali na statistički značaj razmatranih promenljivih u odnosu na ishod AVF.

**Tabela. V-15 Kruskal-Wallis/ANOVA analiza varijanse demografskih parametara**

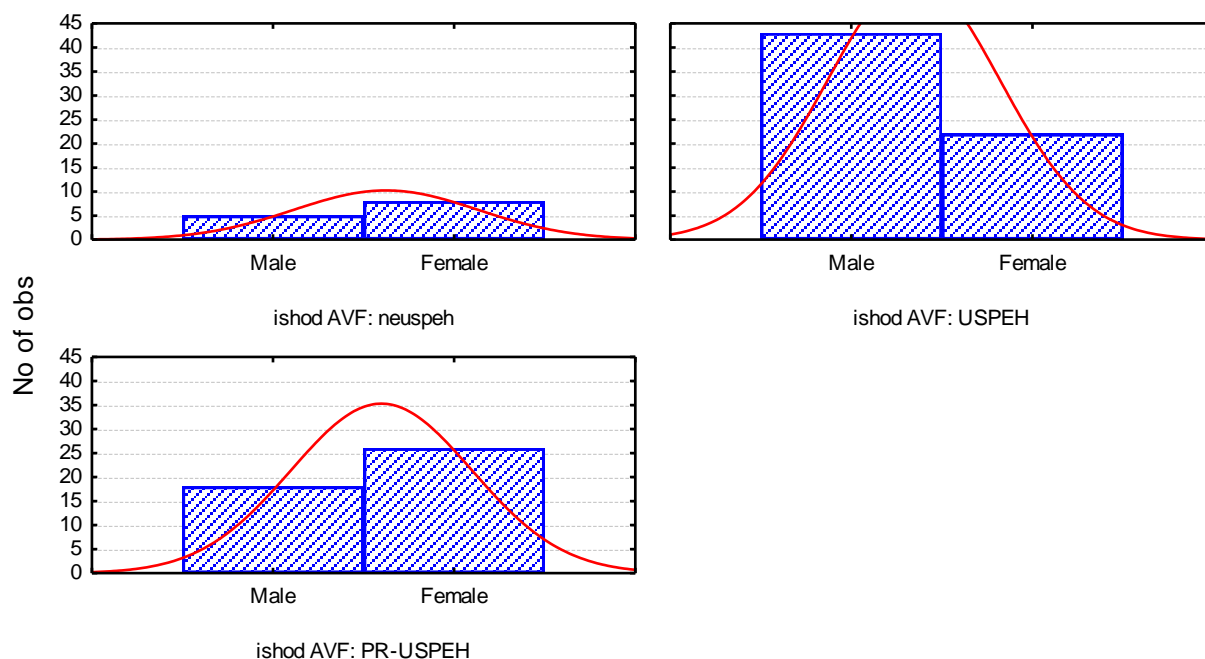
Kruskal-Wallis/ANOVA		Post hoc			
	Sum - Rank	<i>p</i>	USPEH	PR-USPEH	NEUSPEH
<b>Godine</b>	USPEH	3881.5	0.833	0.51	0.11
	PR-USPEH	2783.5			
	NEUSPEH	838.0			
<b>Pol</b>	USPEH	4475.5	<b>0.017</b>	2.23	1.57
	PR-USPEH	2352.0			
	NEUSPEH	675.5			

... nastavak tabele sa prethodne strane.

Kruskal-Wallis/ANOVA			Post hoc		
<b>BB</b>	USPEH	3752.5		0.98	1.17
	PR-USPEH	2837.0	0.363	0.98	0.52
	NEUSPEH	913.5		1.17	0.52
<b>HTA</b>	USPEH	3940.5		0.27	0.17
	PR-USPEH	2750.0	0.413	0.27	0.00
	NEUSPEH	812.5		0.17	0.00
<b>KB</b>	USPEH	4039.0		0.11	0.79
	PR-USPEH	2766.0	0.479	0.11	0.82
	NEUSPEH	698.0		0.79	0.82
<b>CvB</b>	USPEH	4038.5		0.01	0.52
	PR-USPEH	2730.0	0.525	0.01	0.50
	NEUSPEH	734.5		0.52	0.50
<b>Pušenje</b>	USPEH	3843.0		0.23	1.57
	PR-USPEH	2671.5	0.212	0.23	1.37
	NEUSPEH	988.5		1.57	1.37
<b>CVK</b>	USPEH	3922.5		0.26	0.44
	PR-USPEH	2735.0	0.865	0.26	0.26
	NEUSPEH	845.5		0.44	0.26
<b>BMI</b>	USPEH	4018.5		0.08	0.11
	PR-USPEH	2696.0	0.993	0.08	0.06
	NEUSPEH	788.5	<sup>a</sup> (0.742)	0.11	0.06

Legenda: BB-bubrežna bolest; HTA-hipertenzija; KB-koronarna bolest; CvB- cerebrovaskularna bolest; CVK-centralni venski kateter; BMI-indeks telesne mase 'body mass index'.

Histogram srednjih vrednosti promenljive – pol u odnosu na ishod AVF, ukazuje da kada su u pitanju ishodi AVF – neuspeh i prolongirani-uspeh, preovlađuju žene, dok u kategoriji uspešnih ishoda AVF dominiraju muškarci (slika V-11)



**Slika V-11 Kategorički histogram varijanse pola u odnosu na ishod AVF**

Legenda: neuspeh – neuspešan ishod AVF; PR-USPEH – ishod AVF sa prolongiranim uspehom; USPEH - uspešan ishod AVF; Male – muškarci; Female – žene.

## 14.2 Analiza varijanse biohemijskih parametara u odnosu na ishod AVF

Kada su u pitanju biohemijski parametri, statistički značajna razlike u odnosu na ishod AVF dobijene su za dva parametra: trigliceridi ( $p=0.007$ ) i alkalna fosfataza ( $p=0.033$ ). *Post-hoc* analiza nije dala rezultate u pogledu značajnosti razlika između razmatranih grupa ishoda AVF, kada je u pitanju alkalna fosfataza. S druge strane, konstatovane značajnosti razlika između prolongirano-uspešnih AVF u odnosu na uspešne ishode AVF, za promenljivu trigliceridi, predstavlja rezultat koji bi se pre mogao okarakterisati kao slučajni (eng. random), s obzirom da nisu konstatovane razlike između uspeha i neuspeha u ishodu AVF. Takođe, veće koncentracije triglicerida kod uspešnih u odnosu na prolongirano-uspešne bolesnike daje značajnu razliku, dok medijane grupa uspešnih u odnosu na neuspešne nemaju značajne razlike (Box-plot-trg, slika V-13). S druge strane, na kategoričkom histogramu se uočavaju razlike između „uspešnih“ i prolongirano-uspešnih bolesnika u odnosu na neuspešne, gde je broj opserviranih slučajeva za vrednosti u opsegu 2 - 3 kod neuspešne grupe bolesnika izraženiji, dok su



kod ostale dve grupe frekvence izraženije u opsegu vrednosti triglicerida 1 – 2 (slika V-12). Tako da bolesnici sa vrednostima triglicerida >2 predstavljaju grupu potencijalno „neuspešnih“ bolesnika u pogledu ishoda AVF. Na osnovu navedenog se može konstatovati da uobičajene vrednosti gornje granice triglicerida od oko 1.8 mol/l se mogu usvojiti i kada su u pitanju HD bolesnici.

**Tabela. V-16** *Kruskal-Wallisova analiza varijanse za razmatrane biohemijske parametre*

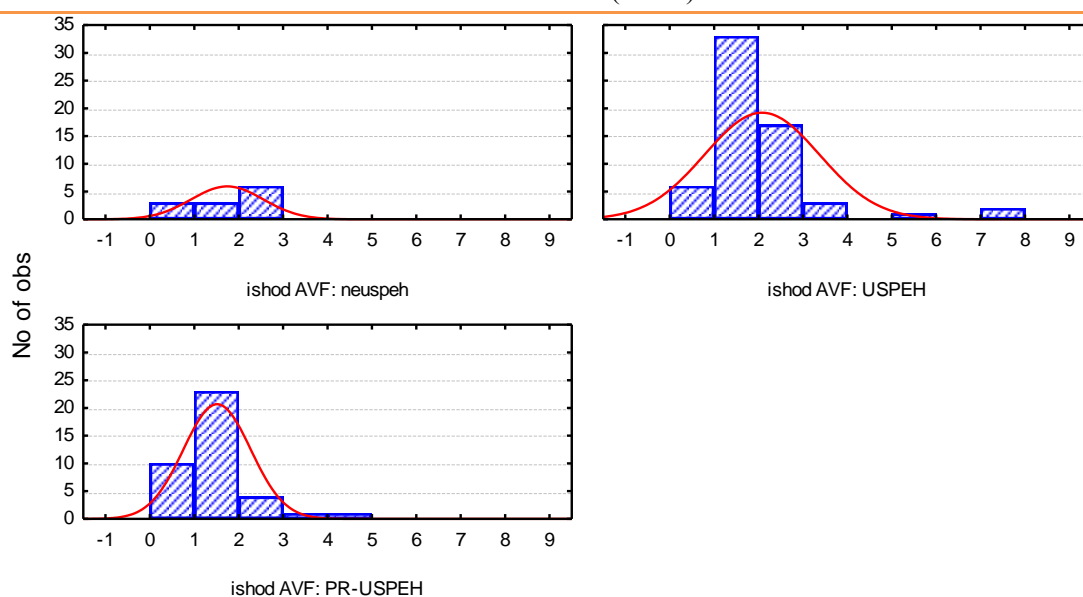
		Sum - Rank	p	Post hoc		
				USPEH	PR-USPEH	NEUSPEH
<b>Hemoglobin</b>	USPEH	4101.5	0.416 <sup>a</sup> (0.602 )		0.94	0.65
	PR-USPEH	2490.0		0.94		1.21
	NEUSPEH	911.5		0.65	1.21	
<b>Trombociti</b>	USPEH	3878.5	0.114		0.52	1.82
	PR-USPEH	2356.0		0.52		2.06
	NEUSPEH	1025.5		1.82	2.06	
<b>Fibrinogen</b>	USPEH	3529.0	0.821 <sup>a</sup> (0.911 )		0.58	0.37
	PR-USPEH	2252.5		0.58		0.00
	NEUSPEH	659.5		0.37	0.00	
<b>SE</b>	USPEH	3980.5	0.803 <sup>a</sup> (0.727 )		0.40	0.61
	PR-USPEH	2555.0		0.40		0.33
	NEUSPEH	724.5		0.61	0.33	
<b>Leukociti</b>	USPEH	3848.0	0.664 <sup>a</sup> (0.603 )		0.54	0.84
	PR-USPEH	2767.5		0.54		0.48
	NEUSPEH	887.5		0.84	0.48	
<b>CRP</b>	USPEH	2615.0	0.12		0.11	1.93
	PR-USPEH	1848.0		0.11		1.94
	NEUSPEH	688.0		1.93	1.94	

... nastavak tabele sa prethodne strane.

	<b>Kruskal-Wallis/ANOVA</b>		<b>Post hoc</b>		
<b>Ureja</b>	USPEH	4118.5		0.78	1.22
	PR-USPEH	2594.5	0.425	0.78	0.68
	NEUSPEH	668.0	<sup>a</sup> (0.422)	1.22	0.68
<b>Kreatinin</b>	USPEH	4037.0		0.53	0.66
	PR-USPEH	2615.5	0.751	0.53	0.31
	NEUSPEH	728.5	<sup>a</sup> (0.638)	0.66	0.31
<b>Klirens kreatinina</b>	USPEH	4054.5		0.91	0.07
	PR-USPEH	2512.5	0.651	0.91	0.50
	NEUSPEH	814.0		0.07	0.50
<b>Holesterol</b>	USPEH	3777.5		1.74	0.08
	PR-USPEH	1923.0	0.193	1.74	1.15
	NEUSPEH	740.5	<sup>a</sup> (0.252)	0.08	1.15
<b>Trigliceridi</b>	USPEH	4019.0		3.14	0.51
	PR-USPEH	1707.0	<b>0.007</b>	3.14	1.46
	NEUSPEH	715.0		0.51	1.46
<b>Totalni proteini</b>	USPEH	4032.0		0.95	1.13
	PR-USPEH	2386.0	0.231	0.95	1.67
	NEUSPEH	963.0	<sup>a</sup> (0.173)	1.13	1.67
<b>Albumin</b>	USPEH	4123.0		1.65	0.38
	PR-USPEH	2232.0	0.257	1.65	0.66
	NEUSPEH	785.0	<sup>a</sup> (0.196)	0.38	0.66
<b>Kalcijum</b>	USPEH	3798.0		0.94	0.64
	PR-USPEH	2855.5	0.592	0.94	0.04
	NEUSPEH	849.5	<sup>a</sup> (0.346)	0.64	0.04
<b>Fosfat</b>	USPEH	4084.5		0.41	0.28
	PR-USPEH	2641.0	0.905	0.41	0.02
	NEUSPEH	777.5	<sup>a</sup> (0.881)	0.28	0.02
<b>CaxPO4</b>	USPEH	3949.0	0.956	0.29	0.02
	PR-USPEH	2762.0	<sup>a</sup> (0.942)	0.29	0.17
	NEUSPEH	792.0		0.02	0.17

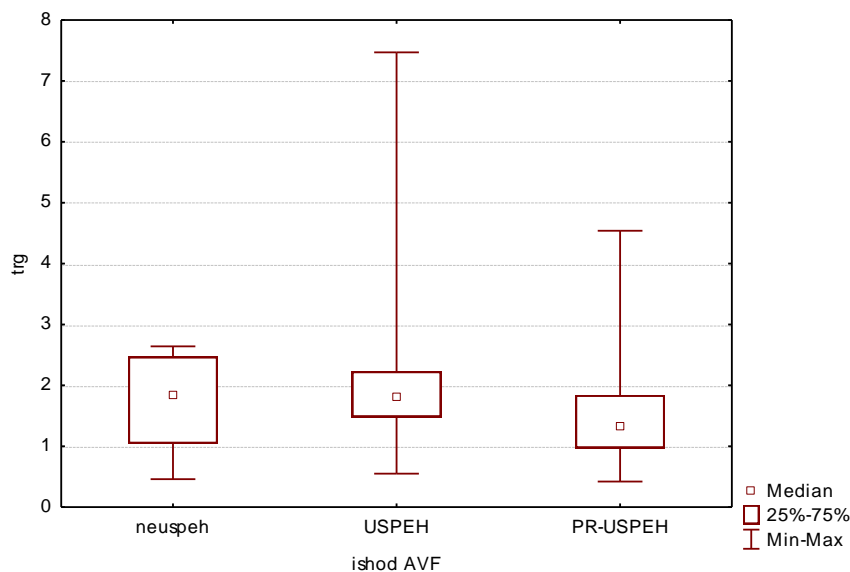
... nastavak tabele sa prethodne strane.

Kruskal-Wallis/ANOVA			Post hoc		
<b>Alkalna fosfataza</b>	USPEH	4163.5		2.20	1.94
	PR-USPEH	2302.5	<b>0.033</b>	2.20	0.55
	NEUSPEH	555.0		1.94	0.55
<b>Parathormon</b>	USPEH	1179.0		1.54	1.40
	PR-USPEH	598.0	0.17	1.54	0.50
	NEUSPEH	114.0		1.40	0.50
<b>PT</b>	USPEH	3133.0		0.76	1.09
	PR-USPEH	1887.5	0.488	0.76	0.56
	NEUSPEH	544.5	<sup>a</sup> (0.489)	1.09	0.56
<b>PTT</b>	USPEH	3148.0		1.18	0.91
	PR-USPEH	1893.0	0.218	1.18	1.64
	NEUSPEH	845.0	<sup>a</sup> (0.188)	0.91	1.64
<b>INR</b>	USPEH	3227.0		0.35	0.69
	PR-USPEH	2119.0	0.778	0.35	0.44
	NEUSPEH	649.0	<sup>a</sup> (0.762)	0.69	0.44



**Slika. V-12 Kategorički histogram učestalosti izdvojenih rankova za parametar – Trigliceridi u odnosu na ishod AVF**

Legenda: neuspeh – neuspešan ishod AVF; PR-USPEH – ishod AVF sa prolongiranim uspehom; USPEH - uspešan ishod AVF



**Slika V-13. Box-Whisker (Box-plot) dijagram vrednosti triglicerida u odnosu na ishod AVF**

Legenda: neuspeh – neuspešan ishod AVF; PR-USPEH – ishod AVF sa prolongiranim uspehom; USPEH - uspešan ishod AVF

### 14.3 Analiza varijanse funkcionalnih, morfoloških i fizioloških parametara u odnosu na ishod AVF

U pogledu analize značajnosti razlika promenljivih u kategoriji morfoloških i funkcionalnih parametara u odnosu na ishod AVF, jasno se izdvajaju statistički značajne razlike kada su u pitanju sledeći morfološki parametri: inicijalni dijametar brahijalne arterije - a.b.0; dijametar a.b. nakon testa poveskom od 5 minuta i perioda oporavka od 1minuta - a.b. cuff; radijalna arterija -a.r; cefalična vena – c.v; kao i funkcionalni parametar distenzibilitet vene – DV, sa statistički značajnim razlikama u opsegu od 0.001 do 0.004, osim u slučaju radijalne arterije gde je vrednosti  $p$  iznosila 0.0063, odnosno 0.019<sup>a</sup>. Analiza srednjih vrednosti rank-ova, svih parova u okviru izdvojenih grupa u *post-hoc* analizi za inicijalni dijametar brahijalne arterije (a.b 0) pokazuje da postoje značajne razlike kada su u pitanju srednje vrednosti rankova uspešnih i prolongirano uspešnih bolesnika, dok razlike između uspešnih i neuspešnih jesu naglašene, ali ne prelaze prag značajnosti (Box-plot-a.b.0, slika V-15). Kategorički dijagram ukazuje na razliku u vrednostima a.b 0 od  $\geq 3.5$  mm kada su u pitanju uspešni u odnosu na neuspešni ili prolongirano-uspešni ishod AVF (slika V-14). Gotovo

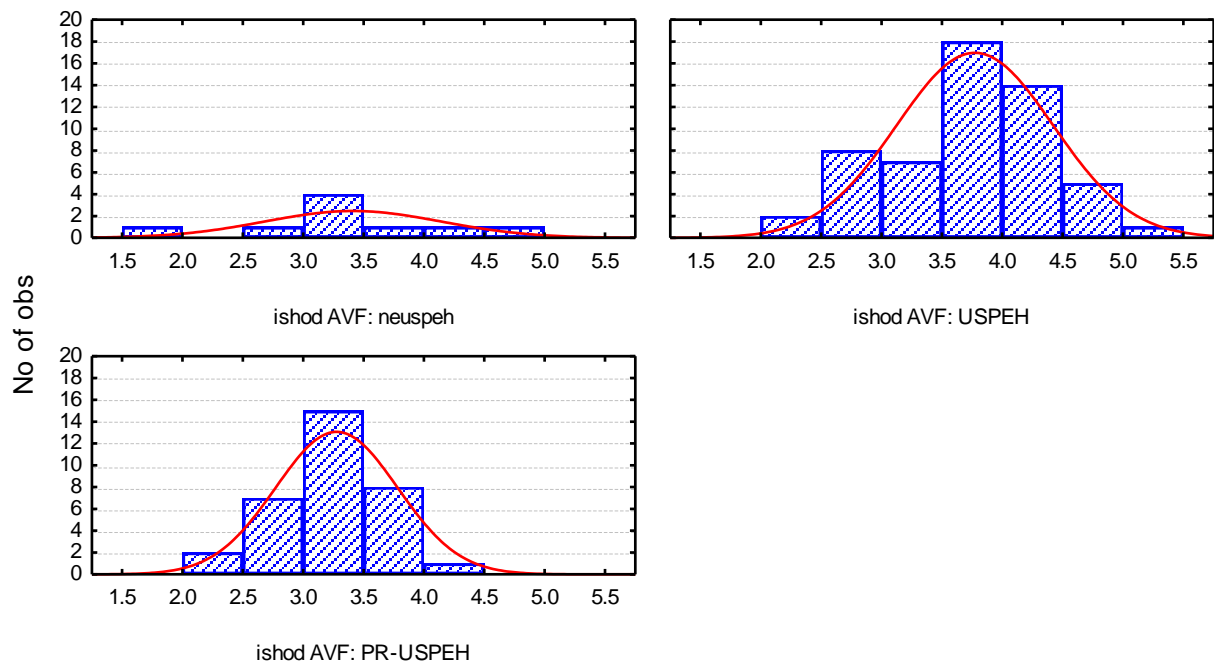
identičan rezultat pokazuje i post-hoc analiza kada je u pitanju parametar a.b.cuff u odnosu na ishod AVF (slike V-16, V-17), a na čvrstinu veze ( $r=0.97$ ) između a.b.0 i a.b.cuff je ukazala i prethodna korelaciona analiza.

**Tabela V-17** *Kruskal-Wallis/ANOVA analiza varijanse morfoloških i funkcionalnih parametara*

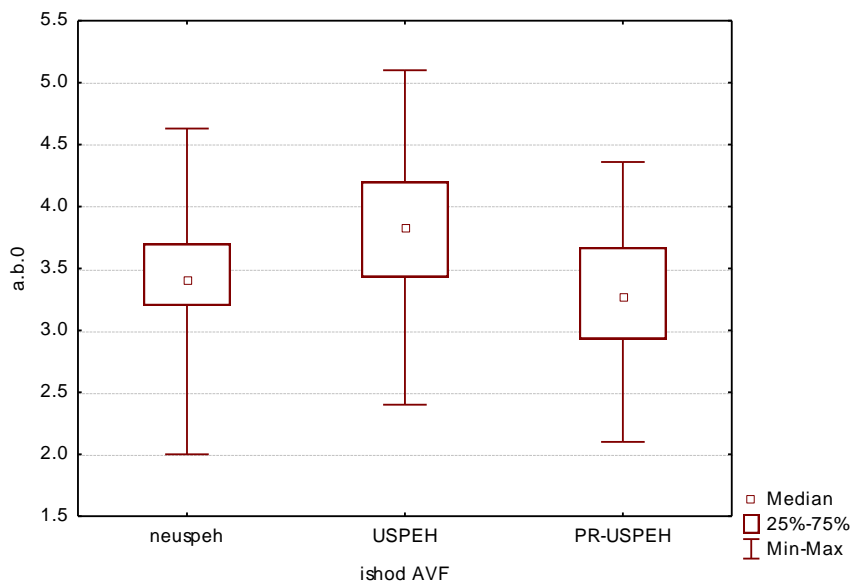
		Sum - Rank		Post hoc		
				USPEH	PR-USPEH	NEUSPEH
<b>TA s</b>	USPEH	3958.0			0.64	1.08
	PR-USPEH	2513.0	0.513	0.64		0.64
	NEUSPEH	669.0	<sup>a</sup> (0.472)	1.08	0.64	
<b>TA d</b>	USPEH	3983.0			0.84	1.00
	PR-USPEH	2471.5	0.466	0.84		0.43
	NEUSPEH	685.5	<sup>a</sup> (0.563)	1.00	0.43	
<b>MAP</b>	USPEH	3859.5			0.59	0.74
	PR-USPEH	2346.5	0.696	0.59		0.33
	NEUSPEH	697.0	<sup>a</sup> (0.714)	0.74	0.33	
<b>F.M.D.</b>	USPEH	3168.0			0.61	0.58
	PR-USPEH	1986.5	0.631	0.61		0.92
	NEUSPEH	516.5		0.58	0.92	
<b>a.b. 0</b>	USPEH	3182.0			3.56	1.43
	PR-USPEH	1180.5	<b>0.0014</b>	3.56		0.72
	NEUSPEH	390.5	<sup>a</sup> (0.0013)	1.43	0.72	
<b>a.b.cuff</b>	USPEH	3193.5			3.62	1.52
	PR-USPEH	1175.5	<b>0.0011</b>	3.62		0.67
	NEUSPEH	384.0	<sup>a</sup> (0.0010)	1.52	0.67	
<b>a.r.</b>	USPEH	4474.0			1.53	3.07
	PR-USPEH	2563.0	<b>0.0063</b>	1.53		2.01
	NEUSPEH	466.0	<sup>a</sup> (0.019)	3.07	2.01	

... nastavak tabele sa prethodne strane.

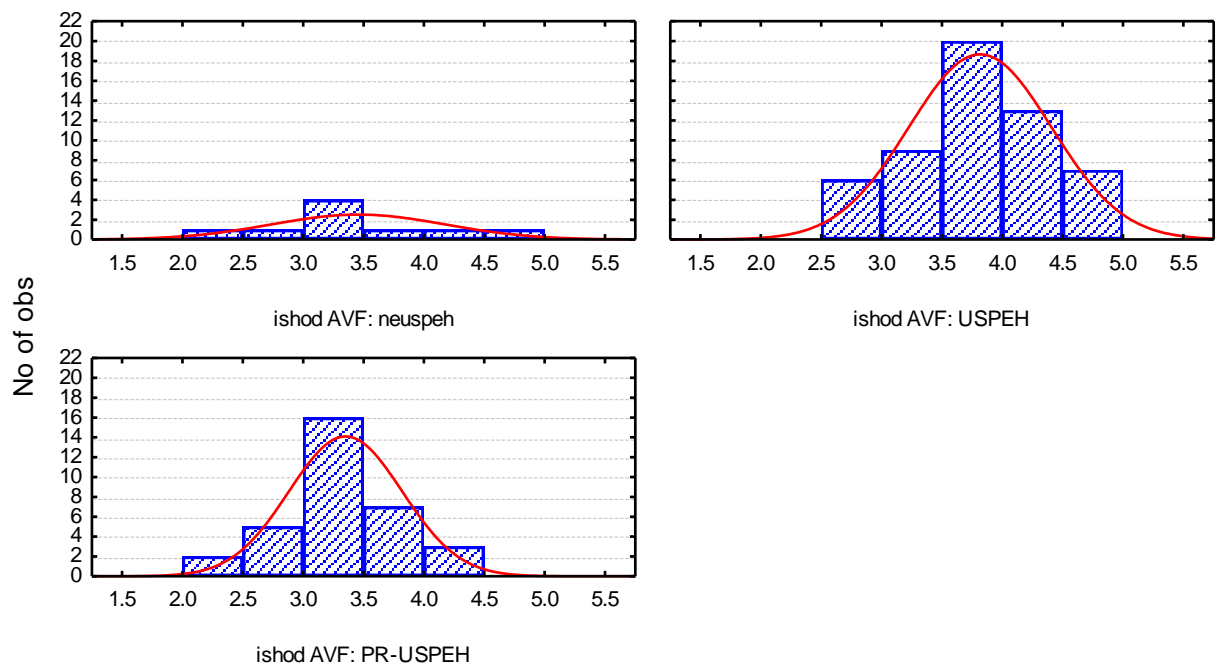
Kruskal-Wallis/ANOVA			Post hoc		
<b>IMT br</b>	USPEH	3636.5		1.63	0.71
	PR-USPEH	1995.0	0.1964	1.63	0.30
	NEUSPEH	584.5	<sup>a</sup> (0.203)	0.71	0.30
<b>PSV</b>	USPEH	3673.5		1.49	1.85
	PR-USPEH	1918.5	0.1	1.49	0.91
	NEUSPEH	403.0	<sup>a</sup> (0.097)	1.85	0.91
<b>RI</b>	USPEH	3560.5		0.69	0.29
	PR-USPEH	2568.5	0.78	0.69	0.13
	NEUSPEH	657.0	<sup>a</sup> (0.784)	0.29	0.13
<b>PI</b>	USPEH	3181.0		0.63	1.43
	PR-USPEH	2138.0	0.342	0.63	1.01
	NEUSPEH	676.0		1.43	1.01
<b>c.v.</b>	USPEH	4633.0		2.80	2.46
	PR-USPEH	2287.0	<b>0.0038</b>	2.80	0.64
	NEUSPEH	583.0	<sup>a</sup> ( <b>0.0029</b> )	2.46	0.64
<b>DV</b>	USPEH	4594.5		2.28	3.06
	PR-USPEH	2416.5	<b>0.0028</b>	2.28	1.53
	NEUSPEH	492.0		3.06	1.53
<b>ACC kal</b>	USPEH	3978.0		0.15	0.05
	PR-USPEH	2737.0	0.983	0.15	0.14
	NEUSPEH	788.0		0.05	0.14
<b>CIMT</b>	USPEH	4193.0		0.74	1.49
	PR-USPEH	2555.5	0.287	0.74	0.97
	NEUSPEH	632.5		1.49	0.97



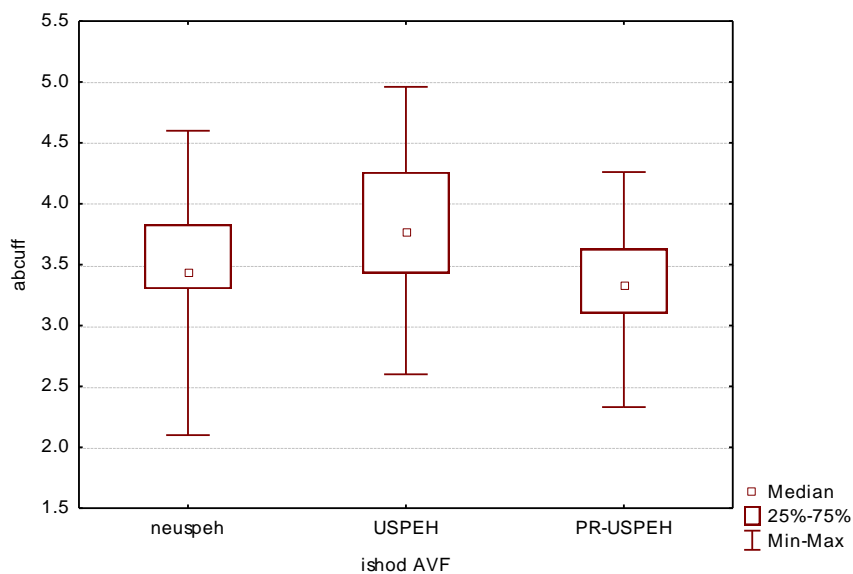
**Slika V-14** Kategorički histogram učestalosti izdvojenih rankova za parametar – brahijalna arterija u odnosu na ishod AVF (Legenda kao na slici V-12)



**Slika V-15** Box-Whisker (Box-plot) dijagram vrednosti brahijalna arterija u odnosu na ishod AVF



**Slika V-16 Kategorički histogram učestalosti izdvojenih rankova za parametar – brahijalna arterija pod poveskom u odnosu na ishod AVF (Legenda kao na slici V-12)**

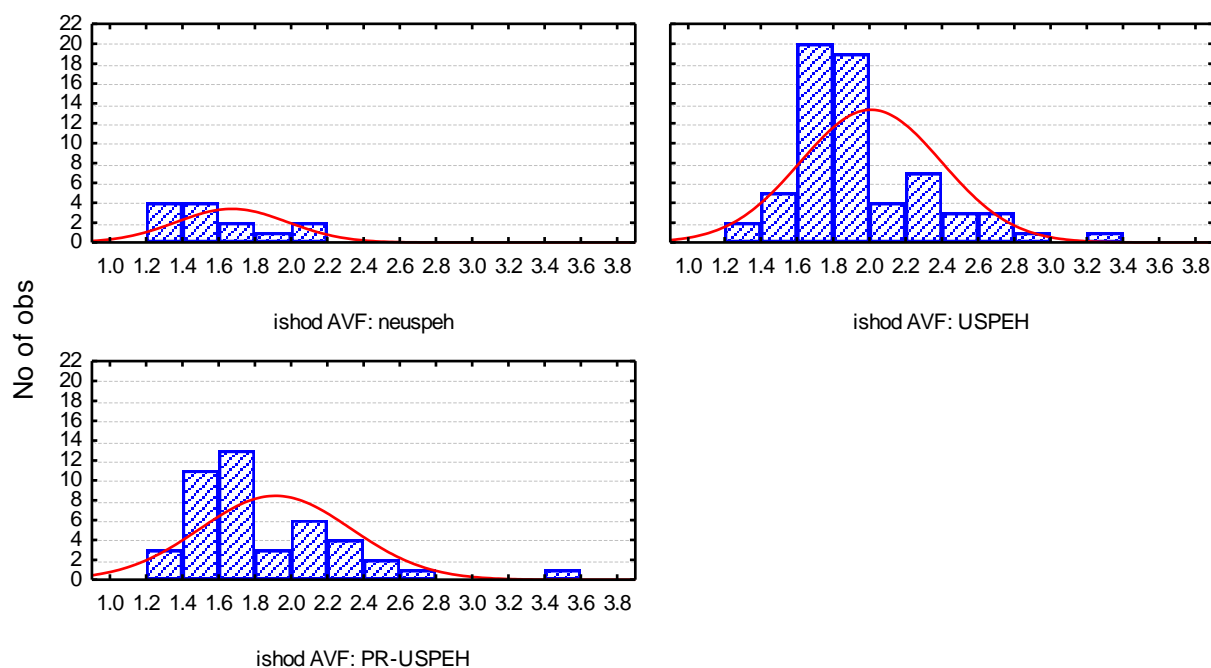


**Slika V-17 Box-Whisker (Box-plot) dijagram vrednosti brahijalna arterija pod poveskom u odnosu na ishod AVF.**

Kada je u pitanju varijabla radijalna arterija dobijena je nešto drugačija slika, odnosno na osnovu urađene *post-hoc* analize može se konstatovati statistički značajna razlika

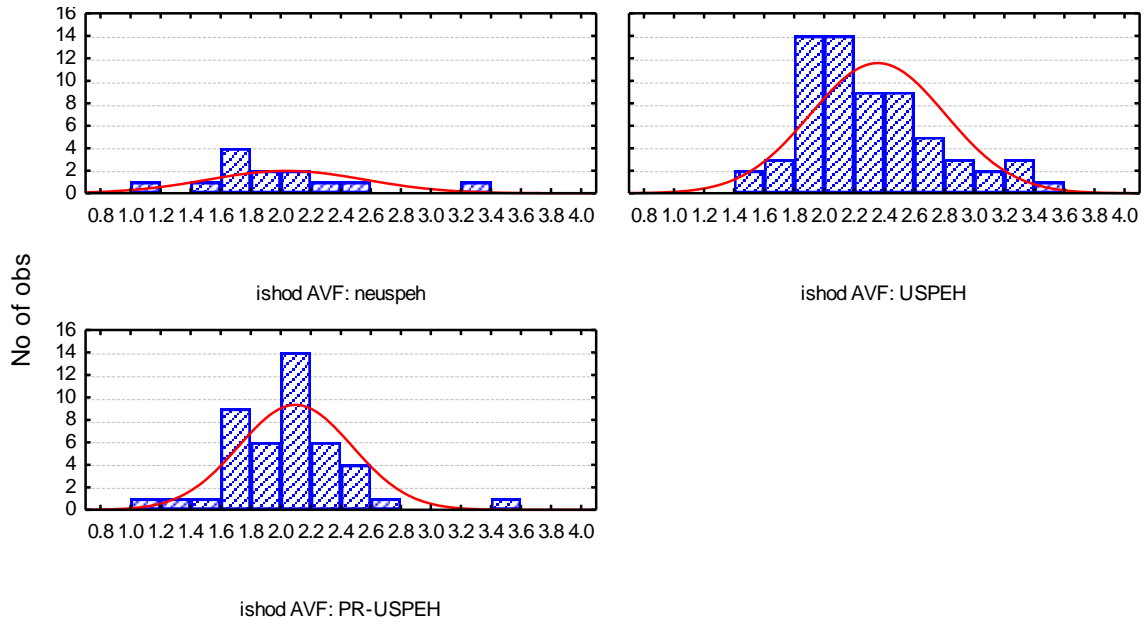


između uspešnih i neuspešnih ishoda AVF, dok nisu konstatovane statistički značajne razlike „prolongirano-uspešni“ u odnosu na grupu uspešni i neuspešni ishodi AVF. Kategorički dijagram (slika V-16) kada je u pitanju parametar radijalna arterija ukazuje da vrednost od 1.6 mm, može predstavljati vrednost na osnovu koje je moguće izvršiti diferencijaciju prema uspešnosti ishoda AVF.



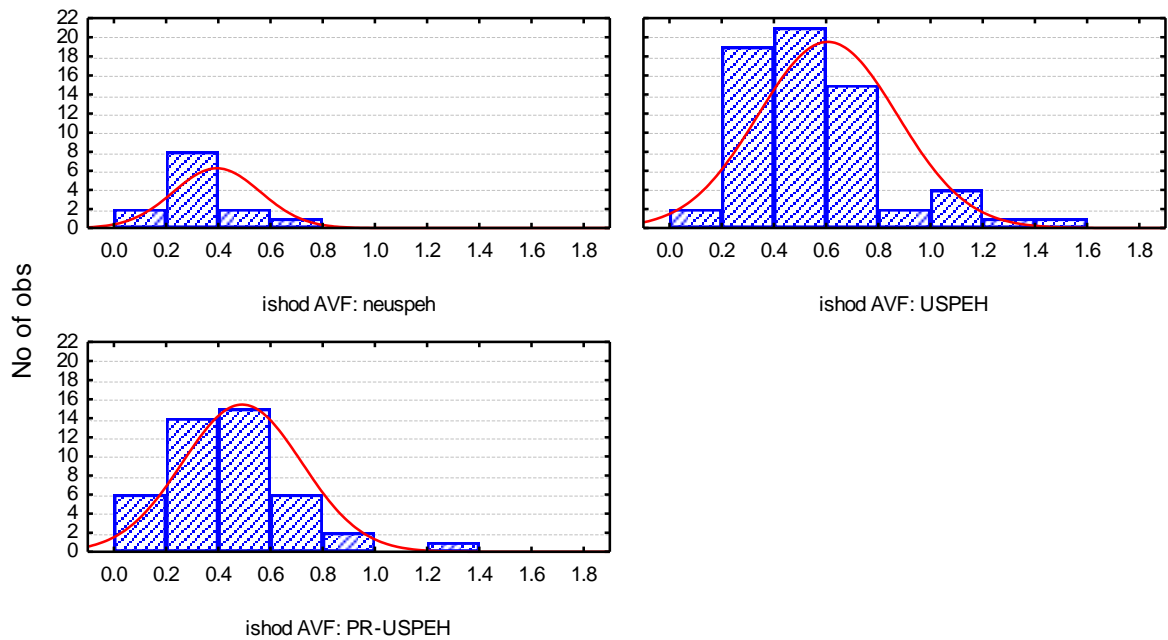
**Slika V-18 Kategorički histogram učestalosti izdvojenih rankova za parametar – radijalna arterija u odnosu na ishod AVF (Legenda kao na slici V-12)**

Kada je u pitanju parametar cefalična vena, jasno se uočavaju statistički značajne razlike ovog parametra između razmatranih ishoda AVF, odnosno, uspeh vs. neuspeh i uspeh vs. prolongirani-uspeh, dok nisu konstatovane značajne razlike između grupa prolongirani-uspeh vs. neuspeh.



**Slika V-19** *Kategorički histogram učestalosti izdvojenih rankova za parametar cefalična vena u odnosu na ishod AVF (Legenda kao na slici V-12)*

Kada je u pitanju distenzibilitet vene statistički značajne razlike su izražene samo kada su u pitanju krajnji ishodi AVF (uspeh vs. neuspeh), a na osnovu kategoričkog dijagrama jasno se uočava granična vrednost 0.4mm (slika 12.9).



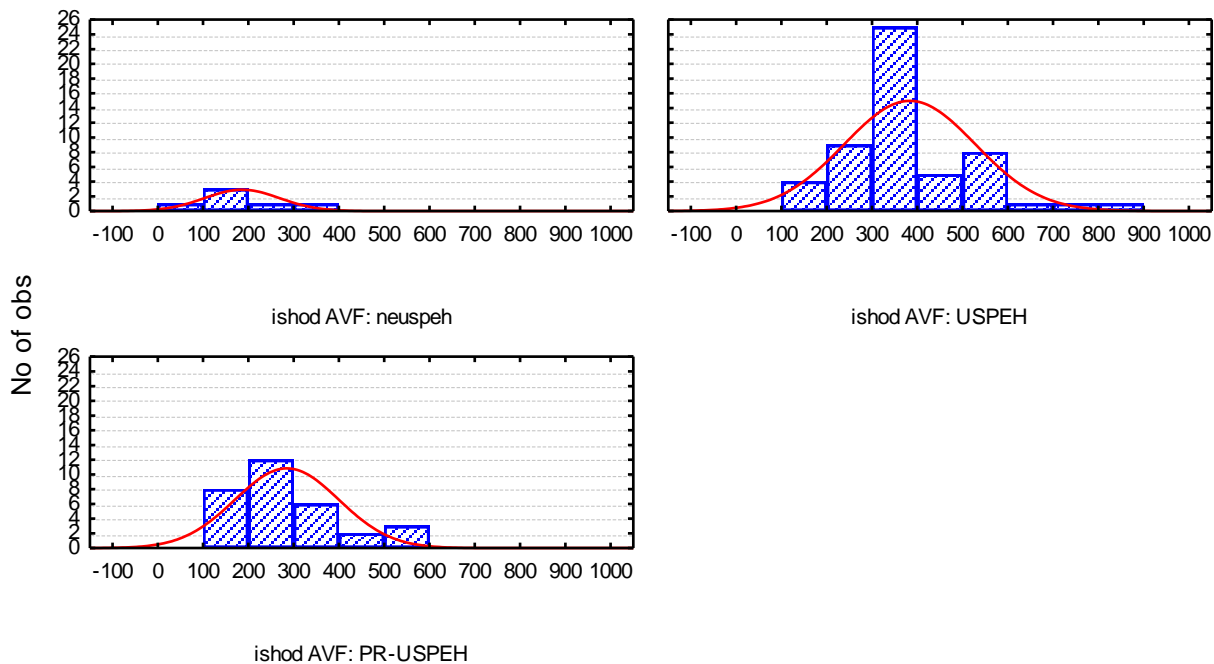
**Slika V-20.** *Kategorički histogram učestalosti izdvojenih rankova za parametar distenzibilitet vene u odnosu na ishod AVF*

#### **14.4 Analiza varijanse praćenja protoka-maturacije u odnosu na ishod AVF**

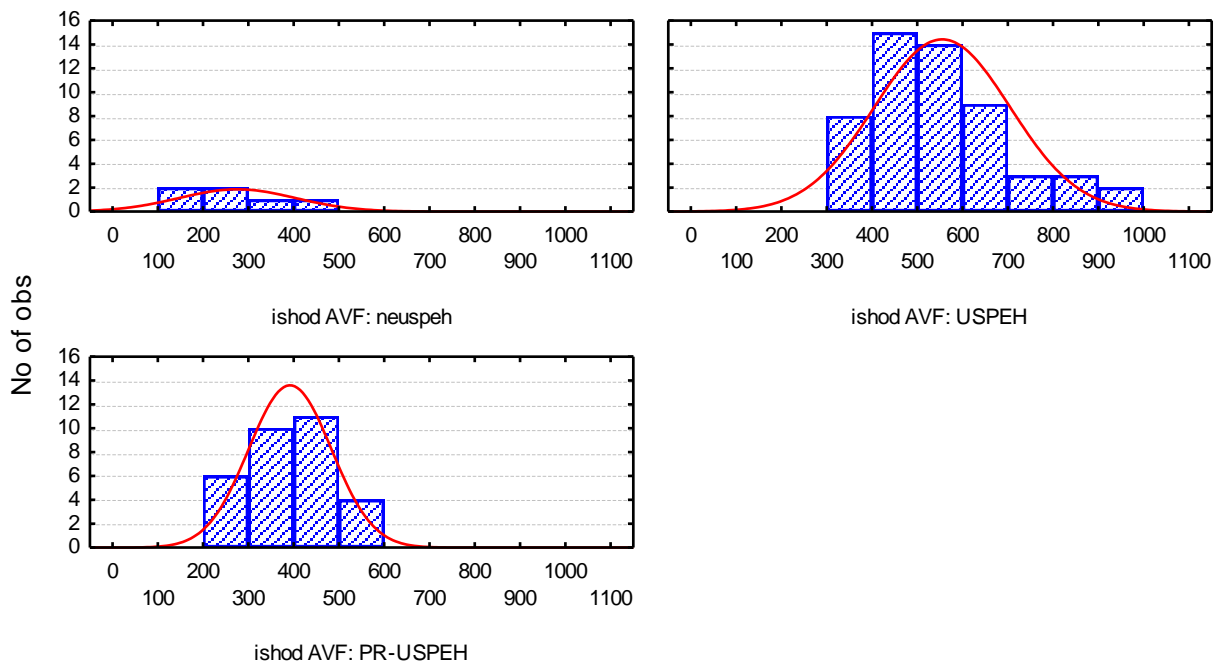
Analiza značajnosti razlika parametara praćenja protoka, kao i promera cefalične vene tokom maturacije AVF u tri vremenska preseka (0-početnom periodu, nakon 14 dana i nakon 28 dana) pokazuje visoku statističku značajnost svih razmatranih promenljivih, sa verovatnoćama od 0,0001 i manje, što je takođe i prethodnom (korelacionom) analizom indikovano visokim vrednosti koeficijenta korelacije  $-r$ . Pored navedenog u *post-hoc* analizi značajnosti razlika razmatranih parametara međusobnog odnosa razmatranih grupa, mogu se konstatovati istovetni odnosi za sve parametre – izražene razlike između razmatranih parametara kada su u pitanju grupe uspešni u odnosu na grupe prolongirano-uspešni i neuspešni. Jedino nisu značajne razlike između grupa prolongirano-uspešni vs. neuspešni u pogledu ishoda AVF. Na kategoričkim histogramima jasno se uočavaju granične vrednosti između razmatranih grupa ishoda AVF, koje kada je u pitanju protok iznose 300, 400 i 500ml/min (slike V-21-V-23, za Qa-0, Qa-14 i Qa-28, konsekventno. Kada su u pitanju vrednosti cefalične vene – c.v. praćeni u vremenu, takođe se uočavaju granične vrednosti koje iznose 3, 4 i 5mm za parametre c.v.-0, c.v.-14 i c.v.-28 (slike V-24-V-26). Pored navedenog, treba imati u vidu kada je u pitanju parametar – cefalična vena u početnom periodu, kriterijum od 3 mm ne pravi značajnu razliku između grupa prolongirano-uspešni i uspešnih, koja se tek u sledećem koraku jasnije diferencira. Neophodno je imati u vidu da su vrednosti parametara praćenja 28-og dana ujedno i kriterijumi uspešnosti AVF.

**Tabela V-18 Kruskal-Wallis/ANOVA analiza varijanse  
parametara praćenja razvoja AVF**

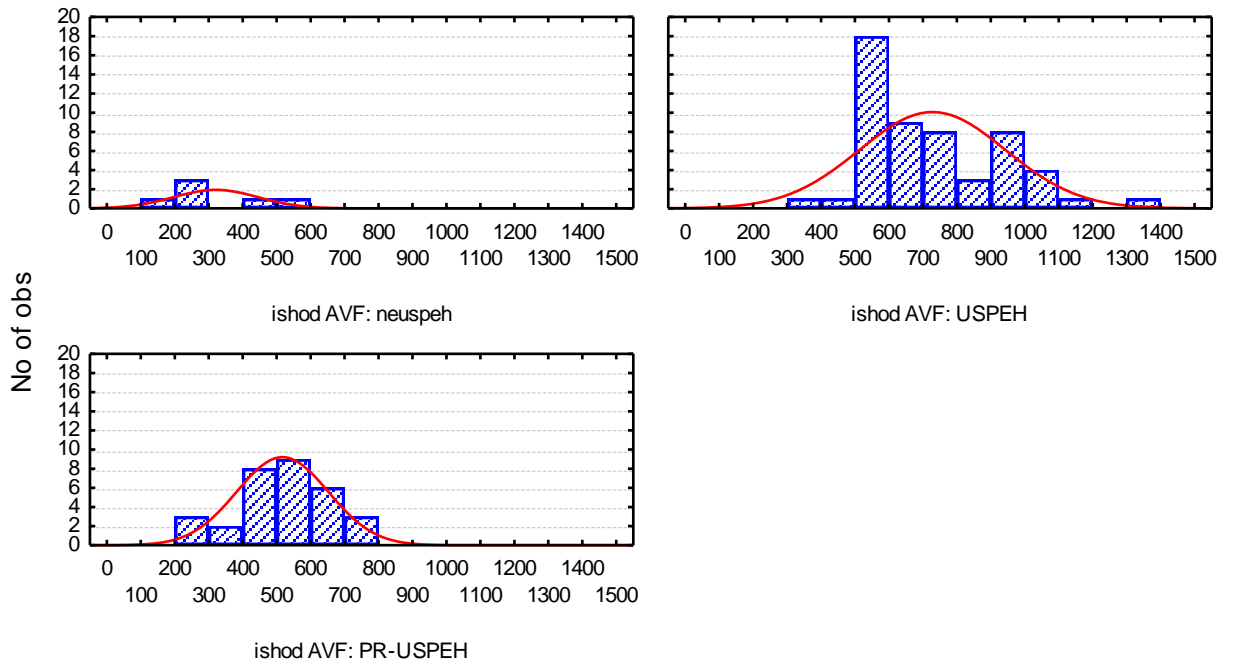
Kruskal- Wallis/ANOVA			Post hoc			
		Sum - Rank		USPEH	PR-USPEH	NEUSPEH
<b>Qa-0</b>	USPEH	2991.5			3.33	3.52
	PR-USPEH	1102.5	<b>&lt;0.0001</b>	3.33		1.72
	NEUSPEH	92.0	<sup>a</sup> ( <b>0.002</b> )	3.52	1.72	
<b>Qa-14</b>	USPEH	3161.5			4.74	3.90
	PR-USPEH	939.5	<b>&lt;0.0001</b>	4.74		1.37
	NEUSPEH	85.0	<sup>a</sup> ( <b>0.0002</b> )	3.90	1.37	
<b>Qa-28</b>	USPEH	3118.0			4.24	4.20
	PR-USPEH	1008.0	<b>&lt;0.0001</b>	4.24		1.91
	NEUSPEH	60.0	<sup>a</sup> ( <b>&lt;0.0001</b> )	4.20	1.91	
<b>cv-0</b>	USPEH	3001.0			3.32	3.80
	PR-USPEH	1111.0	<b>&lt;0.0001</b>	3.32		2.00
	NEUSPEH	74.0	<sup>a</sup> ( <b>&lt;0.0001</b> )	3.80	2.00	
<b>cv-14</b>	USPEH	3248.5			5.48	4.07
	PR-USPEH	854.0	<b>&lt;0.0001</b>	5.48		1.16
	NEUSPEH	83.5	<sup>a</sup> ( <b>&lt;0.0001</b> )	4.07	1.16	
<b>cv-28</b>	USPEH	3409.5			6.54	5.19
	PR-USPEH	751.5	<b>&lt;0.0001</b>	6.54		1.70
	NEUSPEH	25.0	<sup>a</sup> ( <b>&lt;0.0001</b> )	5.19	1.70	



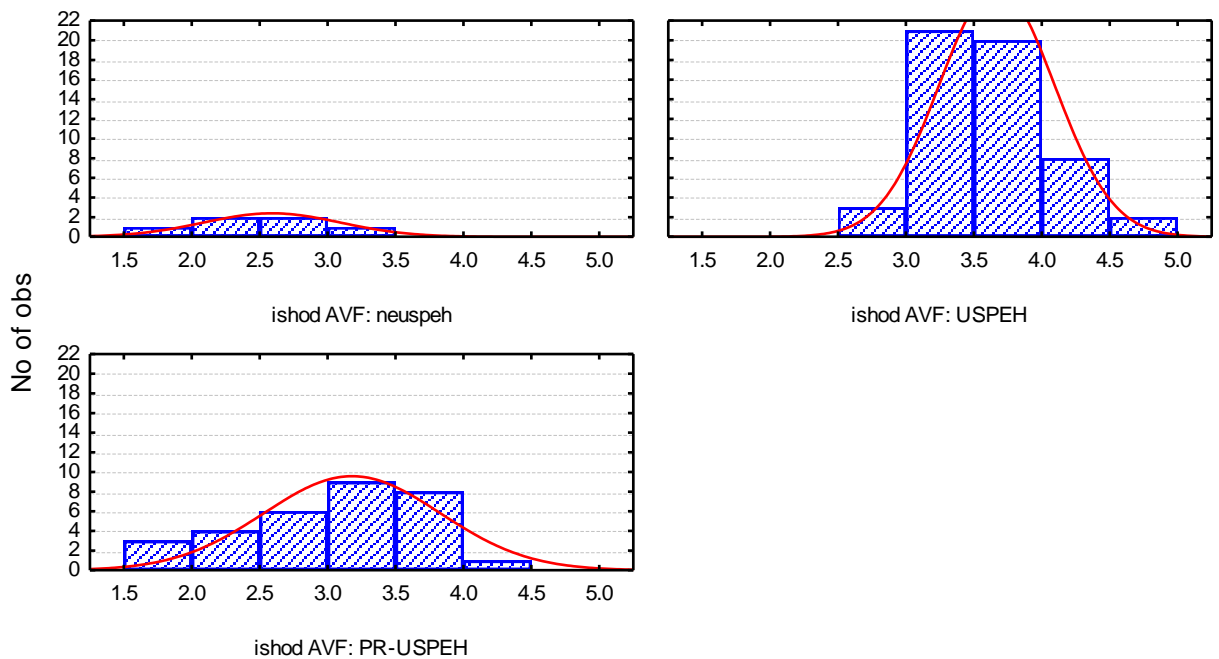
**Slika V-21** Kategorički histogram učestalosti izdvojenih rankova za parametar –  
*protok AVF 0-og dana u odnosu na ishod AVF*



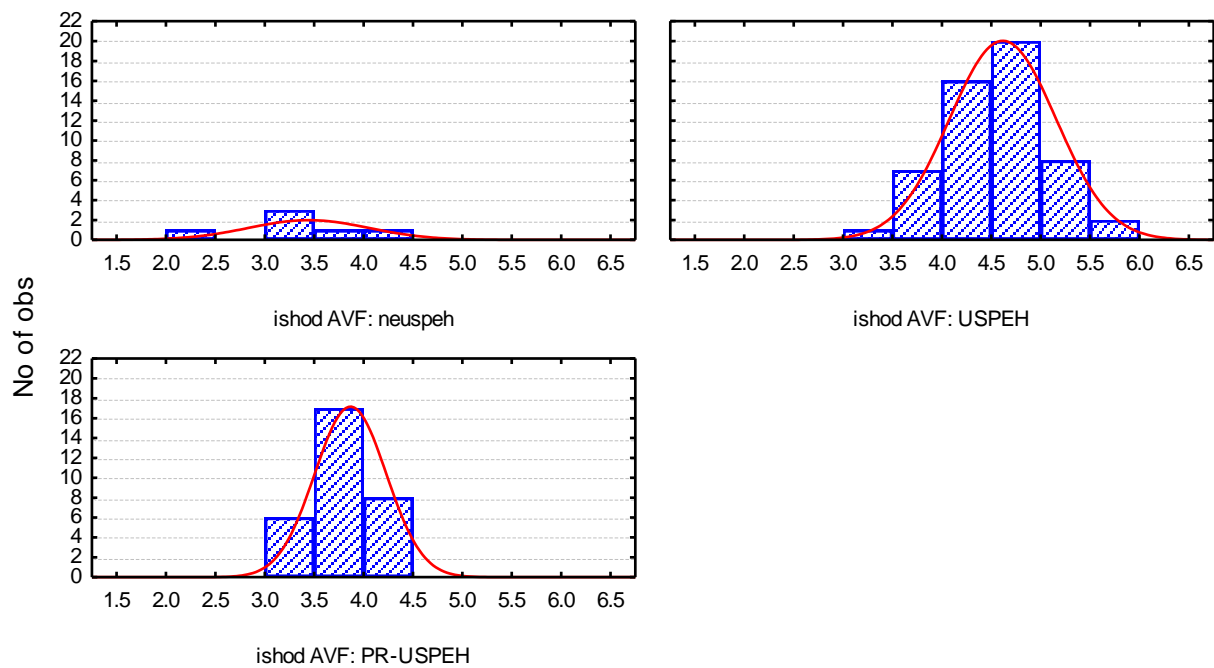
**Slika V-22** Kategorički histogram učestalosti izdvojenih rankova za parametar –  
*protok AVF 14-og dana u odnosu na ishod AVF*



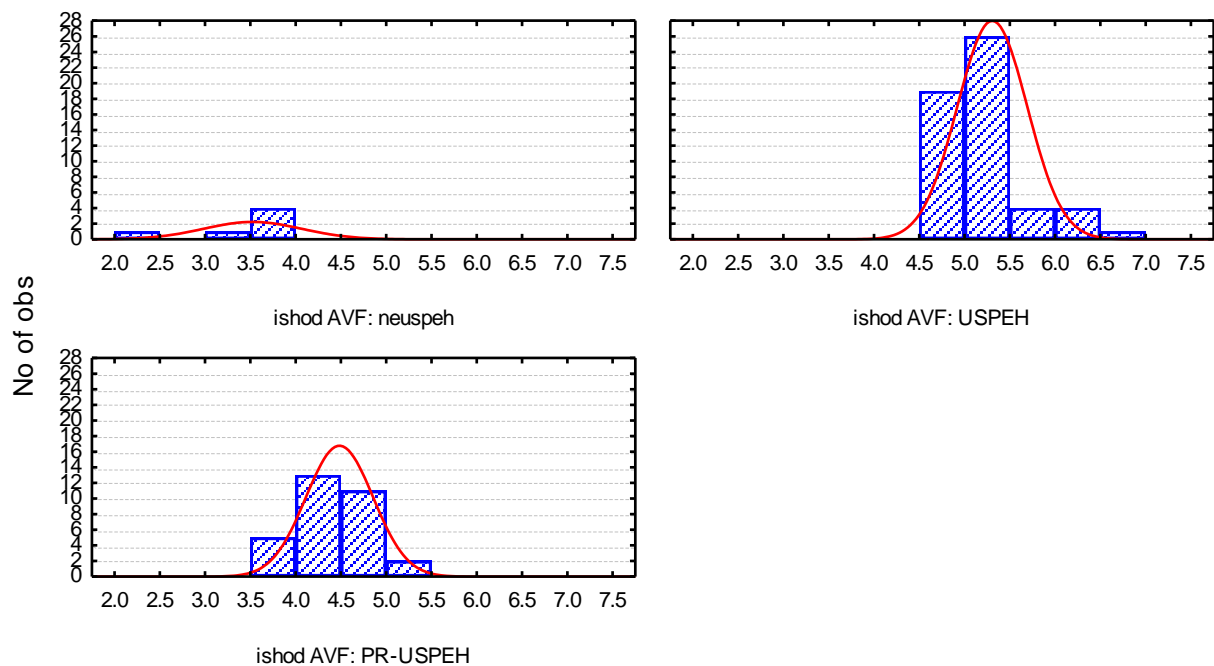
**Slika V-23** Kategorički histogram učestalosti izdvojenih rankova za parametar – protok AVF 28-og dana u odnosu na ishod AVF



**Slika V-24.** Kategorički histogram učestalosti izdvojenih rankova za parametar – cefalične vena 0-og dana u odnosu na ishod AVF



**Slika V-25. Kategorički histogram učestalosti izdvojenih rankova za parametar – cefalična vena 14-og dana u odnosu na ishod AVF**



**Slika V-26. Kategorički histogram učestalosti izdvojenih rankova za parametar – cefalična vena 28-og dana u odnosu na ishod AVF**

## 14.5 Analiza varijanse proinflammatoryh i prokoagulantnih biomarkera određenih ELISA metodom u odnosu na ishod AVF

U pogledu analize varijanse gorepomenutih parametara u odnosu na izdvojene ishode AVF, može se konstatovati da ni za jedan parametar nije postignuta statistička značajnost  $p < 0.05$ , tako da se može zaključiti da ne postoje značajne razlike u pogledu dobijenih parametara određivanih testom ELIZE za izdvojene grupe bolesnika u odnosu na ishod AVF (tabela V-19).

**Tabela V-19 Kruskal-Wallis/ANOVA analiza varijanse parametara ELIZA metodom**

Kruskal-Wallis/ANOVA		Post hoc				
		Sum - Rank		USPEH	PR-USPEH	NEUSPEH
<b>t-PA</b>	USPEH	1894.5			0.60	0.63
	PR-USPEH	1060.0	0.619	0.60		0.93
	NEUSPEH	285.5		0.63	0.93	
<b>VEGF</b>	USPEH	1906.0			0.61	0.35
	PR-USPEH	1064.5	0.737	0.61		0.66
	NEUSPEH	269.5		0.35	0.66	
<b>sVCAM</b>	USPEH	1872.5			0.65	1.95
	PR-USPEH	1241.5	0.082	0.65		2.23
	NEUSPEH	126.0		1.95	2.23	
<b>IL-6</b>	USPEH	1762.5			0.76	0.93
	PR-USPEH	1191.5	0.55	0.76		0.49
	NEUSPEH	286.0		0.93	0.49	

## 14.6 Analiza varijanse skora lezije zida vene u odnosu na ishod AVF

Kada su u pitanju skorovane histološke karakteristike vene, konstatovane su značajne razlike između razmatranih grupa ishoda AVF samo za dva parametra i to proliferacija vasa-vasorum i upalne promene zida vene-angiitis. U oba slučaja je jasno uočljivo na kategoričkim dijagramima da bolesnici sa skorom 0, navedenih parametara imaju veću uspešnost u pogledu ishoda AVF (slike V-27 i V-28).

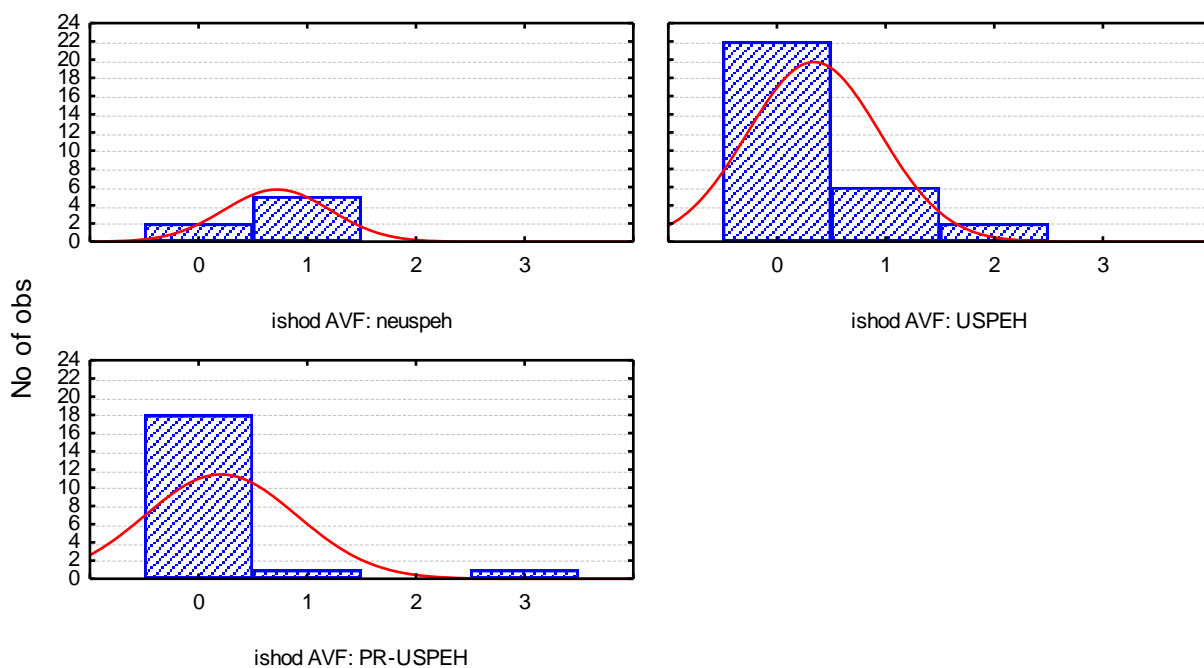


**Tabela V-20. Kruskal-Wallis/ANOVA analiza varijanse skorovanih histoloških karakteristika vene**

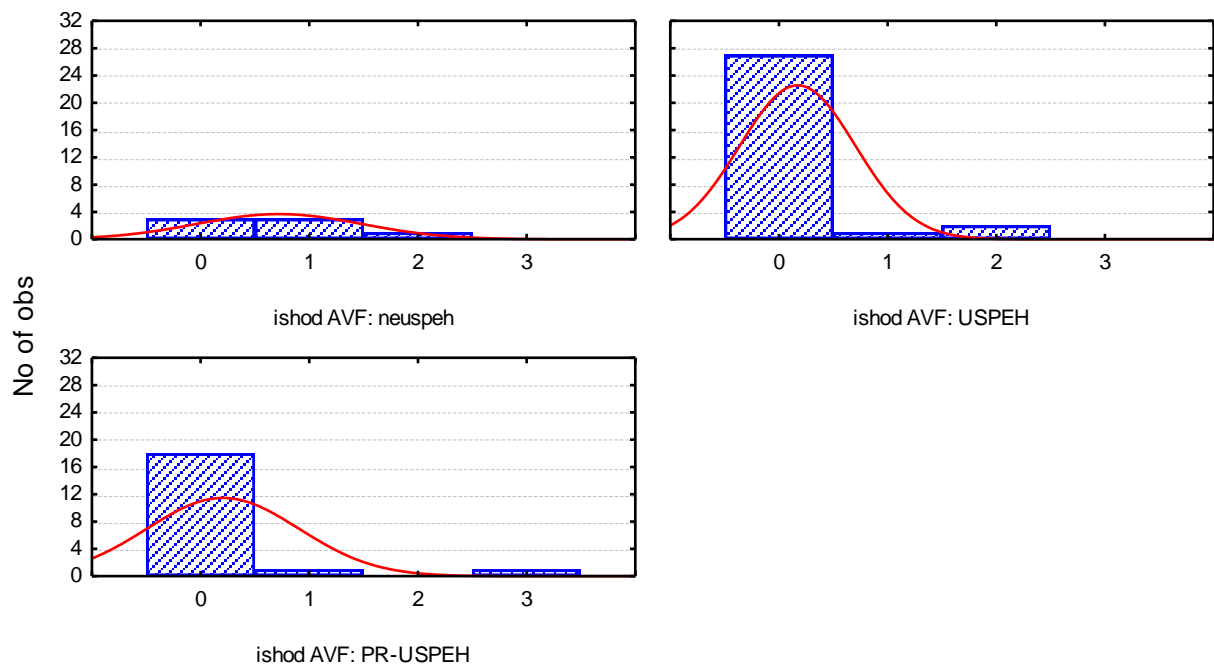
Kruskal-Wallis/ANOVA		Post hoc				
		Sum of		USPEH	PR-USPEH	NEUSPEH
<b>d-Intime</b>	USPEH	853.5			0.30	1.24
	PR-USPEH	540.0	0.31	0.30		1.38
	NEUSPEH	259.5		1.24	1.38	
<b>Hipertrofija EĆ</b>	USPEH	805.0			0.44	1.66
	PR-USPEH	579.0	0.1065	0.44		1.30
	NEUSPEH	269.0		1.66	1.30	
<b>Hiperplazija EĆ</b>	USPEH	819.0			0.34	1.32
	PR-USPEH	578.5	0.113	0.34		1.04
	NEUSPEH	255.5		1.32	1.04	
<b>Media</b>	USPEH	860.0			0.64	1.65
	PR-USPEH	512.0	0.063	0.64		2.00
	NEUSPEH	281.0		1.65	2.00	
<b>Prol. GMCĆ</b>	USPEH	803.0			0.57	1.50
	PR-USPEH	589.5	0.173	0.57		1.06
	NEUSPEH	260.5		1.50	1.06	
<b>Prol.Kol</b>	USPEH	850.0			0.07	0.65
	PR-USPEH	573.0	0.731	0.07		0.58
	NEUSPEH	230.0		0.65	0.58	
<b>Matrix</b>	USPEH	782.5			1.25	0.96
	PR-USPEH	641.0	0.289	1.25		0.10
	NEUSPEH	229.5		0.96	0.10	
<b>Prol V.V.</b>	USPEH	875.0			0.95	1.67
	PR-USPEH	492.5	<b>0.016</b>	0.95		2.22
	NEUSPEH	285.5		1.67	2.22	

... nastavak tabele sa prethodne strane.

Kruskal-Wallis/ANOVA			Post hoc		
<b>Vasc. V.V.</b>	USPEH	854.5	0.062	0.47	1.52
	PR-USPEH	525.0		0.47	1.76
	NEUSPEH	273.5		1.52	1.76
<b>Angiitis</b>	USPEH	822.5	<b>0.011</b>	0.01	1.84
	PR-USPEH	549.0		0.01	1.75
	NEUSPEH	281.5		1.84	1.75



**Slika V-27** Kategorički histogram učestalosti izdvojenih rankova za parametar – *Proliferacija vasa vasorum. u odnosu na ishod AVF*



***Slika V-28 Kategorički histogram učestalosti izdvojenih rankova za parametar – angitis u odnosu na ishod AVF***

### **14.7 Analiza značajnosti razlika svih razmatranih promenljivih u odnosu na pol – Mann-Whitney test**

Imajući u vidu da je korelaciona analiza pokazala povezanost pola i ishoda AVF u daljem toku je vršeno ispitivanje značajnosti razlika srednjih vrednosti ili sume rankova posmatranih varijabla između muškaraca i žena. U tu svrhu je korišćen studentov T test za parametrijske, odnosno Mann-Whitney test za neparametrijske promenljive.

**Tabela V-21 Testiranje značajnosti razlike demografskih parametara u odnosu na pol**

	Mean/Rank Sum muškarci	Mean/Rank Sum žene	p-level	N muškarci	N žene
<b>godine*</b>	4233.000	3270.000	0.371340	66	56
<b>BB#*</b>	4206.000	3297.000	0.450101	66	56
<b>HTA#*</b>	4003.000	3500.000	0.773566	66	56
<b>KB#*</b>	4088.000	3415.000	0.881558	66	56
<b>CvB#*</b>	4095.000	3408.000	0.853262	66	56
<b>Pušenje#*</b>	3703.500	3799.500	0.067781	66	56
<b>CVK*</b>	4316.000	3187.000	0.186703	66	56
<b>BMI*</b>	25.4288	24.3732	0.478386	66	56
<b>Hgb</b>	92.2121	93.8750	0.378045	66	56

**Tabela V-22 Testiranje značajnosti razlike biohemijskih parametara u odnosu na pol**

	Mean/Rank Sum muškarci	Mean/Rank Sum žene	p-level	N muškarci	N žene
<b>Tr*</b>	3980.000	3280.000	0.569956	64	56
<b>Fib</b>	5.7344	5.2288	0.098042	61	52
<b>SE.</b>	72.4063	60.6607	0.041244	64	56
<b>LE</b>	8.3545	8.1125	0.586182	66	56
<b>CRP*</b>	2739.500	2411.500	0.426029	56	45
<b>Sur</b>	30.0554	27.4625	0.101028	65	56
<b>Scr</b>	758.4462	675.0179	0.023369	65	56
<b>CCR*</b>	4543.500	2837.500	0.002637	65	56
<b>hol</b>	4.5018	4.8358	0.181352	61	52
<b>trg*</b>	3111.500	3329.500	0.035247	61	52
<b>TP</b>	64.0606	65.6182	0.269958	66	55
<b>Alb</b>	34.4091	34.4717	0.955999	66	53
<b>Ca</b>	2.0326	2.0952	0.179597	66	56
<b>PO4</b>	1.9503	1.8325	0.189296	66	56
<b>CAxPO4</b>	3.9363	3.8604	0.706057	66	56
<b>AF*</b>	3981.500	3039.500	0.208769	63	55
<b>PTH*</b>	806.000	1085.000	0.649393	25	36
<b>PT</b>	13.0109	12.8180	0.329610	55	50
<b>PTT</b>	31.0877	30.5667	0.618219	57	51
<b>INR</b>	1.1359	1.1102	0.142226	58	51

**Tabela V-23 Testiranje značajnosti razlike morfoloških i funkcionalnih parametara u odnosu na pol**

	Mean/Rank Sum muškarci	Mean/Rank Sum žene	p-level	N muškarci	N žene
TA s	148.6719	143.2727	0.066589	64	55
TA d	84.2188	83.9091	0.867083	64	55
MAP	105.7078	104.4396	0.526948	64	53
F.M.D.*	2689.500	2981.500	0.022537	57	49
a.b.0	3.8934	3.1570	0.000000	53	44
a.b.cuff	3.9142	3.2507	0.000000	53	44
a.r.	2.0167	1.8357	0.012384	66	56
IMT br	0.5678	0.5327	0.017976	59	52
PSV	100.2333	94.9796	0.306943	60	49
RI	0.7544	0.7538	0.981247	63	53
PI*	3430.000	2565.000	0.428426	60	49
c.v.	2.2697	2.1661	0.205995	66	56
DV*	4167.500	3335.500	0.577224	66	56
ACC kal*	4151.500	3351.500	0.634616	66	56
CIMT*	4389.500	2991.500	0.027338	65	56

**Tabela V-24 Testiranje značajnosti razlike parametara protoka i dijametara vene u odnosu na pol**

	Mean/Rank Sum muškarci	Mean/Rank Sum žene	p-level	N muškarci	N žene
Qa-0	389.9333	280.4783	0.000178	45	46
Qa-14	541.2222	417.1304	0.000131	45	46
Qa-28	705.8667	548.0435	0.000576	45	46
cv-0	3.5978	3.2478	0.004866	45	46
cv-14	4.4778	4.0652	0.001619	45	46
cv-28	5.1267	4.6652	0.000585	45	46

**Tabela V-25 Testiranje značajnosti razlike proinflamatornih i prokoagulantnih parametara u odnosu na pol**

	Mean/Rank Sum muškarci	Mean/Rank Sum žene	p-level	N muškarci	N žene
<b>t-PA*</b>	1728.000	1512.000	0.601509	44	36
<b>VEGF*</b>	1714.000	1526.000	0.510778	44	36
<b>sVCAM*</b>	1891.500	1348.500	0.289613	44	36
<b>IL-6*</b>	1716.000	1524.000	0.523289	44	36

**Tabela V-26 Testiranje značajnosti razlika histoloških parametara u odnosu na pol**

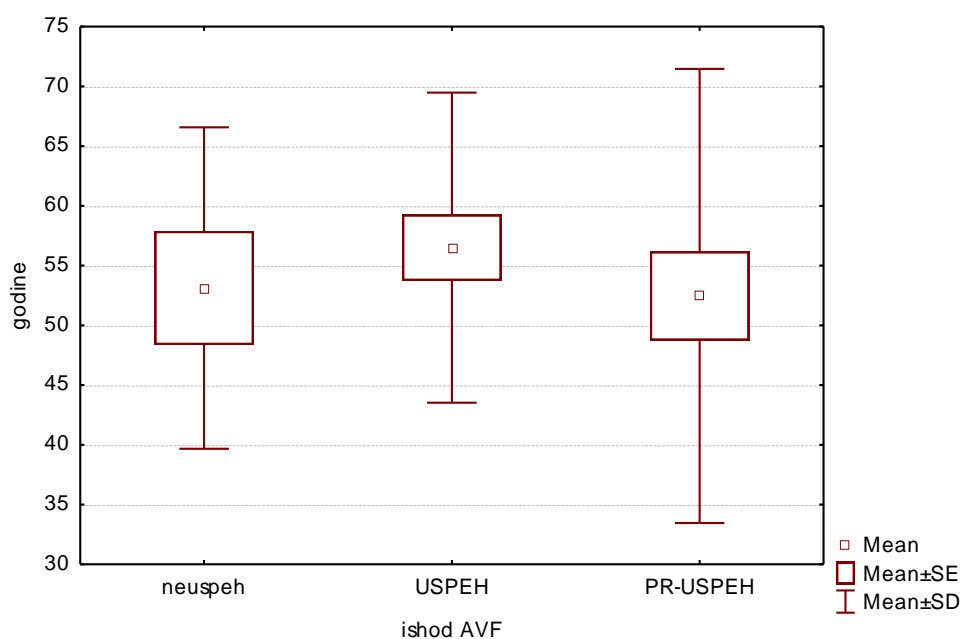
<b>d-Intime*</b>	1048.000	605.0000	0.313227	34	23
<b>Hipertrofija EĆ.*</b>	1011.000	642.0000	0.684271	34	23
<b>Hiperplazija. EĆ.*</b>	973.000	680.0000	0.832533	34	23
<b>Media*</b>	1045.500	607.5000	0.333140	34	23
<b>Prol.GMC*</b>	1037.500	615.5000	0.402209	34	23
<b>Prol. Kol*</b>	1056.500	596.5000	0.251493	34	23
<b>Matrix*</b>	1002.500	650.5000	0.788404	34	23
<b>Lipoproteini*</b>	989.000	664.0000	0.961081	34	23
<b>Prol. VV.*</b>	1016.500	636.5000	0.619821	34	23
<b>Vasc. VV.*</b>	1015.500	637.5000	0.631342	34	23
<b>Angiitis*</b>	1010.000	643.0000	0.696258	34	23

\* neparametarske varijable # - kategoričke varijable

Na osnovu sprovedene analize, može se konstatovati da su muškarci imali značajno više vrednosti sedimentacije (72 vs. 60,  $p=0.04$ ), serumskog kreatinina (758.45 vs. 675.02,  $p=0.02$ ), dok su žene imale značajno više vrednosti triglicerida ( $p=0.03$ ) što je potvrđeno i prethodnom korelacionom analizom (Tabela V-22). Pored toga muškarci imaju značajno veće dijemetre radijalne arterije- a.r. (2.02 vs. 1.83,  $p= 0.012$ ); brahijalne arterije (3.89 vs. 3.15,  $p<0.00001$ ); brahijalne arterije nakon 5 minuta poveske i 1 minuta perioda odmora „rest“ (3.91 vs. 3.25,  $p<0.00001$ ) (Tabela V-23).

S druge strane, muškarci i žene sa uspešno napravljenim fistulama se značajno razlikuju u dijametru radijalne arterije, dok značajne razlike u dijametru radijalne arterija među polovima kod prolongirano uspešnih i neuspešnih AVF ne postoje, što navedenu razliku ne čini klinički značajnim (Tabela V-23). Interesantno je, da uprkos manjim dijametrima brahijalne arterije, žene imaju značajno bolji funkcionalni odgovor endotela

u poređenju sa muškarcima – FMD ( $p=0.02$ ), što bi se možda moglo pripisati prednosti vezanoj za pol, iako se žene sa uspešnim AVF nisu značajno razlikovale u godinama od ostale dve kategorije.(Tabela V-23). Nadalje, žena pušača i bivših pušača je bilo manje u poređenju sa muškarcima (22/56 vs. 42/66;  $p=0,06$ ) mada uz graničnu značajnost razlike (Tabela V-21). Žene su imale i značajno manje debljine intimamedije kako brahijalne (IMTbr) tako i karotidne arterije (CIMT)(Tabela V-23). Poređenjem dijametra brahijalne arterije i brahijalne arterije nakon testa poveskom po polovima i kategorijama uspeha izdvojila se značajna razlika između grupe uspešnih i prolongirano uspešnih.



**Slika V-29 Histogram srednjih vrednosti i SD godina žena u odnosu na ishod AVF**

Poređenjem protoka i dijametra cefalične vene tokom perioda praćenja-maturacije vidi se da su svi parametri praćenja značajno viši kada je u pitanju muški pol u odnosu na ženski (Qa0: 389.9 vs 280.5ml/min,  $p=0.02$ ; Qa 14: 541.2 vs. 417.1 ml/min,  $p=0.0001$ ; Qa 28: 705.8 vs. 548ml/min,  $p=0.0005$ ; c.v.0: 3.59 vs 3.24mm,  $p=0.004$ ; cv 14: 4.47 vs 4.06mm,  $p=0.0016$ ; cv 28: 5.12 vs 4.66mm,  $p=0.0005$ ). Ova razlika u protocima i dijametru cefalične vene po polovima se održava tokom perioda praćenja i kreće se za protok (Qa) u intervalu od 23-30%, a za promer cefalične vene (c.v) oko 9%. Viši protoci kod muškaraca su uslovljeni većim dotokom krvi (eng. inflow), jer su i promeri arterijskih krvnih sudova veći (tabela V-23).

Međutim, poređenjem protoka nultog dana prema kategorijama ishoda AVF u odnosu na pol, izdvaja se značajna razlika samo u kategoriji uspešnih AVF (tabela V-24). Ove razlike se praćenjem 14-og i 28-og dana više ne održavaju. Mogući razlog neizraženih razlika u protocima između polova, uprkos razlici u dijametrima radijalne i brahijalne arterije mogla bi biti bolja funkcija endotela kod žena, kao i ne postojanja razlike u distenzibilitetu cefalične vene grupe žena u poređenju sa muškarcima.

Uspešno maturisane AVF se po protoku bitno ne razlikuju između polova 14-og, 28-og dana. Ovom analizom smo izdvojili faktore od uticaja na ishod AVF koji su vezani za pol: radijalna arterija, brahijalna arterija i brahijalna arterija nakon testa poveskom.

**Tabela V-27 Mann-Whitney test/Student T test – testiranje značajnosti razlika prema polu u izdvojenih grupa ishoda AVF-demografski parametri**

	USPEH			PR-USPEH			NEUSPEH		
	No M	No Ž	p	No M	No Ž	p	No M	No Ž	p
<b>godine</b>	43	22	0.820	18	26	0.260	5	8	0.222
<b>BB#</b>	43	22	0.116	18	26	0.897	5	8	0.724
<b>HTA#</b>	43	22	0.767	18	26		5	8	
<b>kardio#</b>	43	22	0.907	18	26	0.645	5	8	0.724
<b>vascular#</b>	43	22	0.665	18	26	0.485	5	8	
<b>pušenje#</b>	43	22	0.082	18	26	1.000	5	8	0.222
<b>CVK#</b>	43	22	0.084	18	26	0.697	5	8	0.943
<b>BMI</b>	43	22	0.864	18	26	0.362	5	8	0.435



**Tabela V-28 Mann-Whitney test/Student T test – testiranje značajnosti razlika prema polu u izdvojenih grupa ishoda AVF-biohemijski parametri**

	USPEH			PR-USPEH			NEUSPEH		
<b>Hgb</b>	43	22	0.137	18	26	0.972	8	5	0.354
<b>Tr</b>	43	22	0.962	16	26	0.348	8	5	0.724
<b>Fib</b>	40	20	<b>0.043</b>	17	24	0.110	8	4	0.109
<b>SE</b>	42	22	0.076	17	26	0.295	8	5	0.524
<b>LE</b>	43	22	0.227	18	26	0.485	8	5	0.284
<b>CRP</b>	37	16	0.483	16	22	0.737	7	3	1.000
<b>Pur</b>	42	22	0.106	18	26	0.953	8	5	0.724
<b>Pcr</b>	42	22	0.076	18	26	0.387	8	5	0.222
<b>CCR</b>	42	22	<b>0.016</b>	18	26	<b>0.040</b>	8	5	0.622
<b>hol</b>	41	21	0.134	15	24	0.338	7	5	0.106
<b>trg</b>	41	21	0.197	15	24	0.091	7	5	<b>0.010</b>
<b>TP</b>	43	22	0.778	18	25	0.518	8	5	0.622
<b>Alb</b>	43	21	0.777	18	24	0.850	8	5	0.724
<b>Ca</b>	43	22	0.338	18	26	0.804	8	5	0.724
<b>PO4</b>	43	22	0.161	18	26	0.349	8	5	0.943
<b>CAxPO4</b>	43	22	0.405	18	26	0.768	8	5	0.943
<b>AF</b>	41	21	0.545	18	26	0.414	8	4	0.214
<b>PTH</b>	18	16	0.224	7	15	0.142	5	0	<b>0.000</b>
<b>PT</b>	38	18	0.105	12	25	0.620	7	5	0.268
<b>PTT</b>	38	18	<b>0.044</b>	14	25	0.071	8	5	0.943
<b>INR</b>	39	18	<b>0.011</b>	14	25	0.377	8	5	0.222

**Tabela V-29 Mann-Whitney test/Student T test – testiranje značajnosti razlika prema polu u izdvojenih grupa ishoda AVF-morfološki, fiziološki i funkcionalni parametri.**

	USPEH			PR-USPEH			NEUSPEH		
TA s	42	21	<b>0.022</b>	17	26	0.121	8	5	0.354
TA d	42	21	0.286	17	26	0.990	8	5	0.943
MAP	42	21	<b>0.010</b>	17	24	0.610	8	5	0.622
F.M.D.	41	19	<b>0.037</b>	12	23	0.172	7	4	0.788
a.b.0	39	16	<b>0.000</b>	11	22	<b>0.024</b>	6	3	0.167
abcuff	39	16	<b>0.000</b>	11	22	<b>0.019</b>	6	3	0.095
a.r.	43	22	<b>0.007</b>	18	26	0.401	8	5	0.724
IMT br	40	20	<b>0.018</b>	15	25	0.489	7	4	<b>0.024</b>
PSV	40	21	0.144	16	22	0.341	6	4	0.762
RI	41	22	0.236	18	24	0.344	7	4	0.927
PI	40	21	0.308	16	22	0.312	6	4	0.610
c.v.	43	22	0.192	18	26	<b>0.002</b>	8	5	0.354
DV	43	22	0.625	18	26	0.915	8	5	1.000
ACC kal	43	22	0.940	18	26	0.250	8	5	0.833
CIMT	43	22	0.227	17	26	0.382	8	5	0.065

**Tabela V-30 Mann-Whitney test/Student T test – testiranje značajnosti razlika prema polu u izdvojenih grupa ishoda AVF- parametri protoka i dijametra cefalične vene**

	USPEH			PR-USPEH			NEUSPEH	
Qa-0	34	20	<b>0.021</b>	10	21	0.186	5	1
Qa-14	34	20	0.084	10	21	0.114	5	1
Qa-28	34	20	0.172	10	21	0.186	5	1
cv-0	34	20	0.298	10	21	0.306	5	1
cv-14	34	20	0.505	10	21	0.059	5	1
cv-28	34	20	0.811	10	21	<b>0.039</b>	5	1

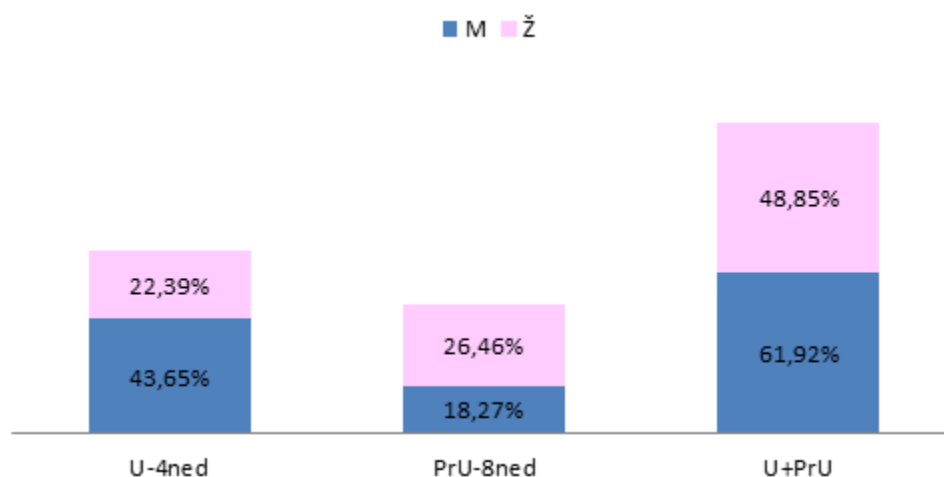
**Tabela V-31 Mann-Whitney test/Student T test – testiranje značajnosti razlika prema polu u izdvojenih grupa ishoda AVF-proinflamatorni i prokoagulantni parametri**

	USPEH			PR-USPEH			NEUSPEH		
t-PA	31	15	0.660	10	18	0.869	3	3	0.400
VEGF-a	31	15	0.390	10	18	0.832	3	3	0.700
sVCAM	31	15	0.377	10	18	0.621	3	3	0.200
IL-6	31	15	0.531	10	18	0.832	3	3	0.700

**Tabela V-32 Mann-Whitney test/Student T test – testiranje značajnosti razlika prema polu u izdvojenih grupa ishoda AVF- histološki parametri**

	USPEH			PR-USPEH			NEUSPEH		
d-Intime	22	8	0.097	9	11	0.824	4	3	0.629
Hipertrofija EĆ.	22	8	0.277	9	11	0.201	4	3	0.057
Hiperplazija EĆ.	22	8	0.597	9	11	0.331	4	3	0.400
Media	22	8	0.475	9	11	0.941	4	3	0.114
Prol.GMĆ	22	8	0.237	9	11	0.882	4	3	0.400
Prol. Kol	22	8	0.087	9	11	0.710	4	3	0.400
Matrix	22	8	0.420	9	11	0.766	4	3	0.400
Lipoprot.	22	8	0.801	9	11	0.503	4	3	0.400
Prol. VV.	22	8	0.534	9	11	0.412	4	3	0.400
Vasc. VV.	22	8	0.982	9	11	0.603	4	3	0.629
Angiitis	22	8	0.597	9	11	0.941	4	3	0.629

Kada je u pitanju kumulativni uspeh AVF(uspešne AVF+prolongirano uspešne AVF) u odnosu na pol, ne postoji razlika između polova (slika 12.9). Nakon perioda od osam nedelja uspešno dostignute kriterijume maturacije AVF je dostigao 61(92%) bolesnik muškog pola i 48 (85%) bolesnika ženskog pola.



**Slika V-30 Ishod AVF tokom perioda praćenja maturacije od 4 i 8 nedelja u odnosu na pol**

Legenda: U-4ned (uspeh maturacije AVF nakon 4 nedelje); PrU-8ned (prolongirani uspeh maturacije nakon 8nedelja); U+PrU (uspeh +prolongirani uspeh).

**Tabela V-33 Srednje vrednosti dijametra krvnih sudova i protoka kroz AVF tokom perioda praćenja kod oba pola i njihove verovatnoće**

	Muški pol	Ženski pol	p
a.r. (mm)	2.02	1.84	0.012384
a.b.0 (mm)	3.89	3.16	0.000000
a.b.cuff (mm)	3.91	3.25	0.000000
c.v. (mm)	2.27	2.17	0.205995
Qa 0 (ml/min)	389.93	280.48	0.000178
Qa 14(ml/min)	541.22	417.13	0.000131
Qa 28(ml/min)	705.87	548.04	0.000576

Legenda: a.r-arterija radialis; a.b.0 arterija brachialis; a.b.cuff-a.brachialis nakon testa poveskom; c.v.-cefalična vena; Qa-protok nad a.b. 0 dana; Qa 14-protok nad a.b.14 dana; Qa 28-protok nad a.brachialis 28 dana.

## 15 ROC ANALIZA IZDVOJENIH PROMENLJIVIH OD ZNAČAJA ZA ISHOD AVF

Analiza varijanse, ANOVA i Kruskal-Wallis-ova post-hoc analiza, kao i analiza na osnovu kategoričkih dijagrama dala je okvirne granične vrednosti izdvojenih parametara od značaja za ishod AVF. U cilju jasnijeg definisanja graničnih vrednosti pojedinih parametara sprovedena je ROC analiza.

Prethodno sprovedena analiza razmatrala je tri kategorije ishoda AVF (uspeh, prolongirani uspeh i neuspeh). Međutim, ROC analiza je binarni klasifikator i u cilju njene primene i određivanja graničnih vrednosti, bilo je neophodno izvršiti prekategorizaciju ishoda AVF – Tabela V-35.

*Tabela V-35 Prekategorisani ishodi AVF*

uspeh [U]	vs.	prolongirani-uspeh i neuspeh [PR+N]
<b>1 apsolutni uspeh - [AU]</b>	<b>vs.</b>	<b>relativni neuspeh - [RN]</b>
neuspeh [N]	vs.	prolongirani-uspeh i uspeh [PR+U]
<b>2 apsolutni neuspeh- [AN]</b>	<b>vs</b>	<b>relativni uspeh – [RU]</b>

Predložene binarne promenljive imaju za cilj, pored jasnog izdvajanja graničnih vrednosti razmatranih parametara u odnosu na dva ekstremna ishoda AVF: uspešan i neuspešan ishod AVF i da jasnije definišu granične vrednosti pojedinih parametara koji utiču na prolongirano-uspešni ishod AVF. Iz navedenih razloga je za sve razmatrane parametre obavljenja ROC analiza na osnovu prekategorisanih binarnih promenljivih: AU vs. RN, kao i na AN vs. RU, tako da su za svaki parametar-promenljivu formirane dve ROC krive. Na ovaj način smo jasno izdvojili apsolutni uspeh (AU) i apsolutni neuspeh (AN) u odnosu na međuvarijante relativni uspeh (RU) i relativni neuspeh (RN). Konstrukcija ROC krivih je za svaku varijablu urađena u odnosu na verovatnoću i apsolutnog uspeha i apsolutnog neuspeha, pri čemu je zadržana ROC kriva sa većom tačnošću (površina ispod ROC krive, specifičnost, senzitivnost) i verovatnoćom ishoda . U cilju izdvajanja granične vrednosti za izdvojene ROC krive korišćen je kriterijum:

$$G_t \cong \max [SE_i + SP_i - 1]$$

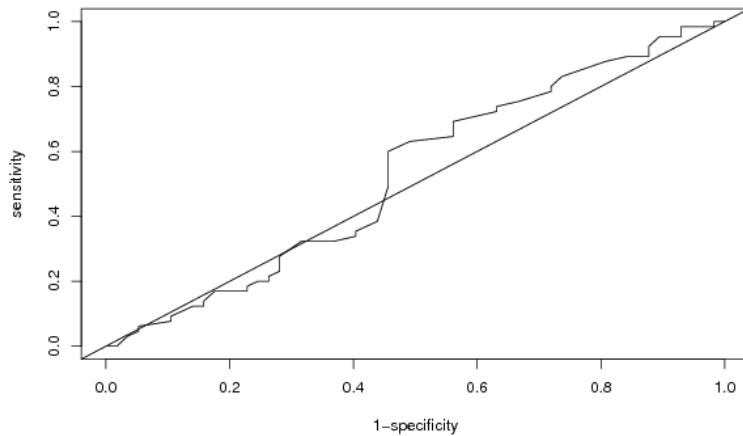
Gde su:  $SE_i$  –senzitivnost  $i$ -te vrednosti na ROC krivoj;  $SP_i$ -specifičnost  $i$ -te vrednost na ROC krivoj.

Važno je napomenuti da za tačnost ROC krive postoji preporuka o minimalnom broju observacija (100) kao i jednakom broju uzoraka u ispitivanim grupama, tako da jedna observacija ne reprezentuje više od 2% (Metz, 1978), što svakako ima određene konsekvence na tačnost rezultata. Stoga, rezultate granične vrednosti dobijene na osnovu ROC krivih koja razmatra binarni ishod 2 (AN vs RU), zbog izrazite asimetričnosti ispitivanih grupa (13 vs. 109), treba prihvatiti sa izvesnom rezervom, za razliku od binarnog ishoda 1 (AU=65 vs. RN=57).

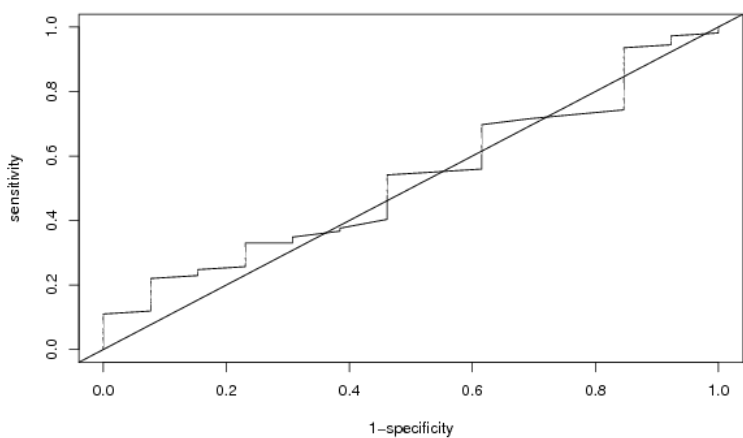
Izbor parametara koji će biti razmatrani na osnovu ROC krive izvršen je na osnovu dobijenih prethodnih analiza (korelacione analize i analize varijanse). Pored navedenog, pojedini parametri su izdvajani *ad-hoc* imajući u vidu da su u pojedinim radovima analizirani i pokazali se kao opredeljujući parametri uspešnosti AVF, kao i parametri za koje se pretpostavlja da mogu posredno uticati na ishod AVF (npr. Inflamacija- CRP).

## 15.1 ROC kriva izdvojenih demografskih parametra

Na osnovu prethodne analize varijanse (poglavlje 14.1), kao jedini parametar od statističke značajnosti izdvojen je pol. Pored toga ad-hoc je izabran i parametar – godine starosti, jer se navodi da je starosna granica značajan kriterijum za uspešan ishod AVF. Međutim, ROC kriva u oba slučaja izabrane kombinacije ishoda AVF (AU-RN ili AN-RU) za parametar godine starosti je oscilirala oko vrednosti 0.5, tako da nije bilo moguće utvrditi granicu, odnosno starosnu dob koja čini značajnu razliku kada je u pitanju uspešnost AVF.



a.

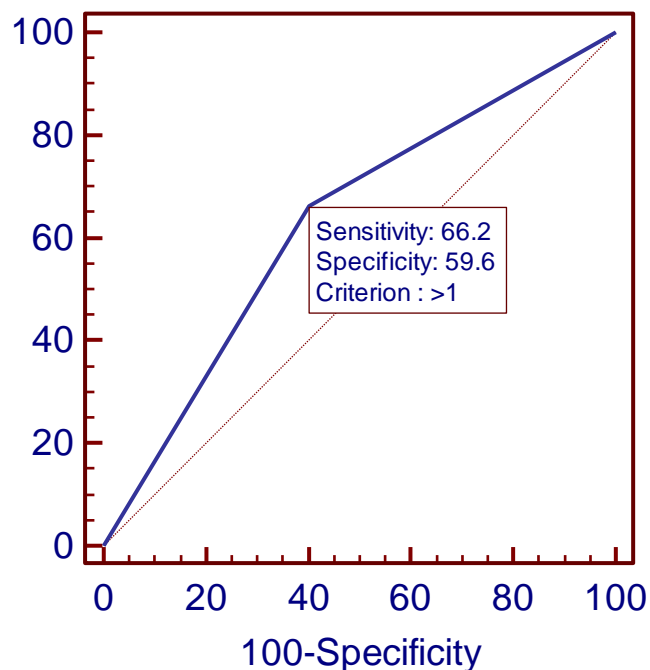


b.

**Slika V-31 ROC krive za parametar –godine u odnosu na izdvojene grupe ishoda**

**AVF** a) apsolutni uspeh vs.relativni neuspeh; b) apsolutni neuspeh vs.relativni uspeh.

S druge strane ROC kriva za pol dala je pozitivne rezultate za izdvojene kategorije uspeha AVF apsolutni uspeh u odnosu na relativan neuspeh. Na osnovu dobijenih rezultata može se konstatovati da razlike u polu izdvojene kao kategoričke-dihotomne promenljive (muški =2 , ženski=1 pol), jesu značajne u ishodu AVF sa senzitivnošću od 66.2% i specifičnošću 59.6. Dobijena površina pod ROC krivom iznosi 0.63, dobijena verovatnoća  $p=0.0035$  i interval poverenja 95%CI od 0.537 do 0.715. Dobijena relativno mala površina unutar ROC krive predstavlja posledicu analize dihotomne varijable koju karakterišu samo dve vrednosti.



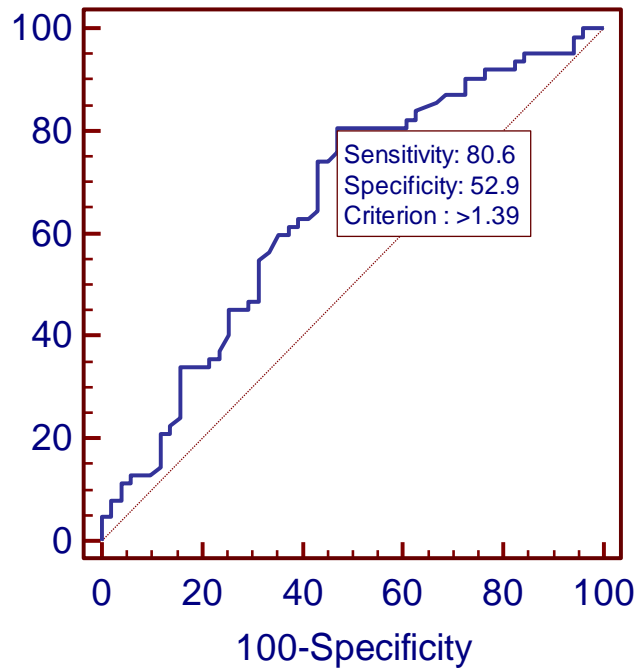
*Slika V-32 ROC kriva za pol u odnosu na izdvojene grupe ishoda AVF – apsolutni uspeh vs.relativni neuspeh*

## 15.2 ROC kriva biohemijskih parametara

Pored triglicerida i alkalne fosfataze, čiji su rezultati na osnovu prethodne analize varijanse ukazali na značajne razlike između razmatranih grupa ishoda AVF, u analizu specifičnosti i senzitivnosti uvršten je i C-reaktivni protein, kao parametar inflamacije, imajući u vidu da inflamacija može predstavljati faktor uspešnosti ishoda AVF.

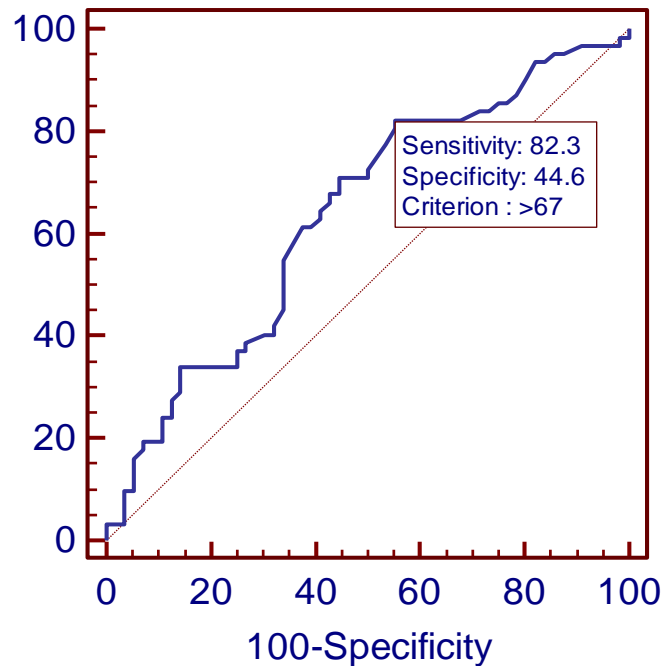
Za trigliceride je dobijena granična vrednost  $>1.39$  mmol/l za kategoriju uspešnosti AVF – apsolutni uspeh u odnosu na relativni neuspeh. Dobijena granična vrednost predstavlja nešto nižu vrednost u odnosu na prethodno dobijenu na osnovu kategoričkih dijagrama (1.8 mmol/l). Ukupna površina pod ROC krivom iznosi 0.653, dok su za izdvojenu kriterijumsku vrednost, vrednosti senzitivnosti i specifičnosti iznosile 80.6%, odnosno 52.9%, sa verovatnoćom  $p=0.0036$  intervalom poverenja 95%CI = 0.558 - 0.740.





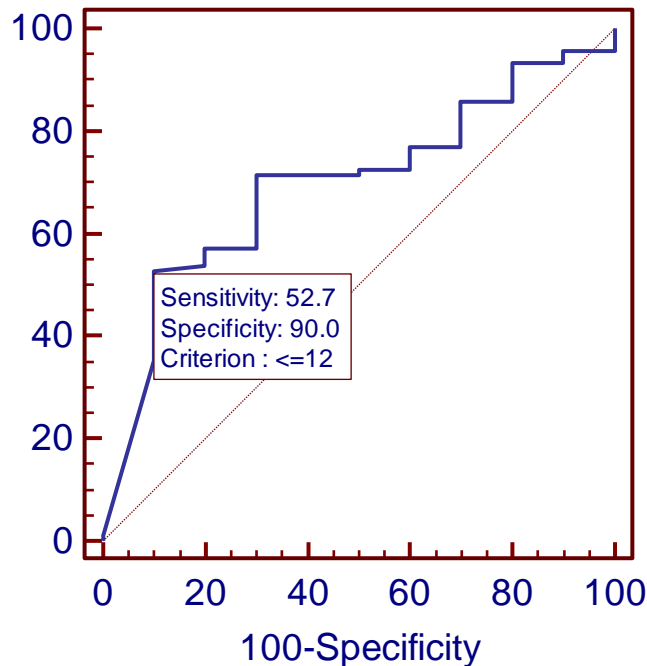
**Slika V-33 ROC kriva za trigliceride - Trg u odnosu na izdvojene grupe ishoda AVF – apsolutni uspeh vs.relativni neuspeh**

Kada je reč o parametru alkalna fosfataza, dobijena granična vrednost  $> 67\text{mmol/l}$  predstavlja vrednost koja čini razliku za izdvojene kategorije ishoda AVF – apsolutni uspeh u odnosu na relativni neuspeh. Nephodno je naglasiti, da prethodnom *post-hoc* analizom nisu izdvojene značajne razlike između razmatrane tri gupe ishoda AVF (neuspešni, prolongirano-uspešni i uspešni), kao i činjenicu da su uobičajene granične vrednosti AF od 40 do 120. Dobijena površina pod ROC krivom iznosi 0.637, a za izdvojenu graničnu vrednost dobijena vrednosti senzitivnosti je 82.3% i specifičnosti 44.6% (95%CI = 0.543 - 0.723,  $p=0.0080$ ). Kada su u pitanju gorepomenute granične vrednosti AF laboratorijskih nalaza: za vrednost AF=40 senzitivnost - 96.77%, specifičnost 8.23%, dok za vrednost AF =120 senzitivnost iznosi - 24.19, a specifičnost - 87.50, što ni u jednom slučaju se ne može izdvojiti kao granična vrednost koja daje dovoljnu razliku za dobijajnje validnih rezultata ishoda AVF, odnosno ukazuje na značajnu mogućnost dobijanja „lažno pozitivnih“, odnosno „lažno negativnih“ rezultata.



*Slika V-34 ROC kriva za alkalnu fosfatazu u odnosu na izdvojene grupe ishoda AVF – apsolutni uspeh vs.relativni neuspeh*

Kada je u pitanju parametar C-reaktivni protein, dobijena je granična vrednost  $\leq 12$ , koja izdvaja grupe ishoda AVF – apsolutni neuspeh u odnosu na relativni uspeh. Izdvojena granična vrednosti ima senzitivnost 52.7% i specifičnost 90%, sa verovatnoćom  $p= 0.0132$  i  $95\%CI=0.596$  to  $0.783$ . Površina pod ROC krivom iznosi 0.696.

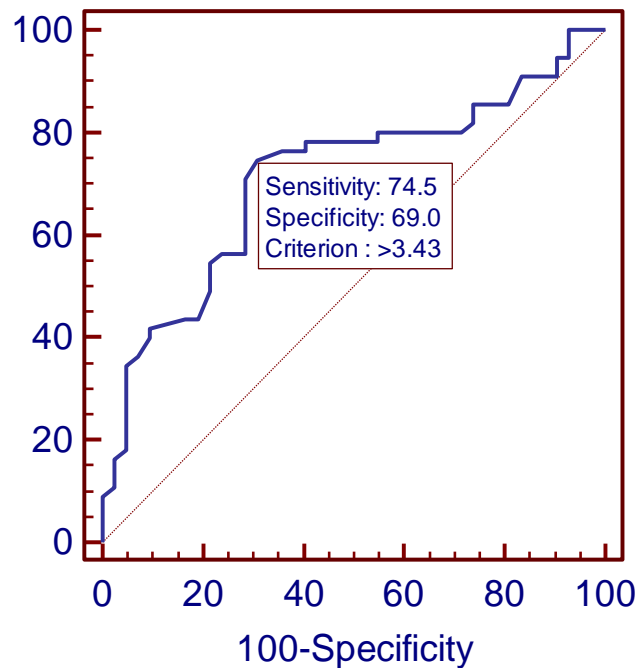


*Slika V-35 ROC kriva za CRP - u odnosu na izdvojene grupe ishoda AVF – apsolutni neuspeh vs. relativni uspeh*

### **15.3 ROC kriva izdvojenih funkcionalnih, morfoloških i fizioloških parametara**

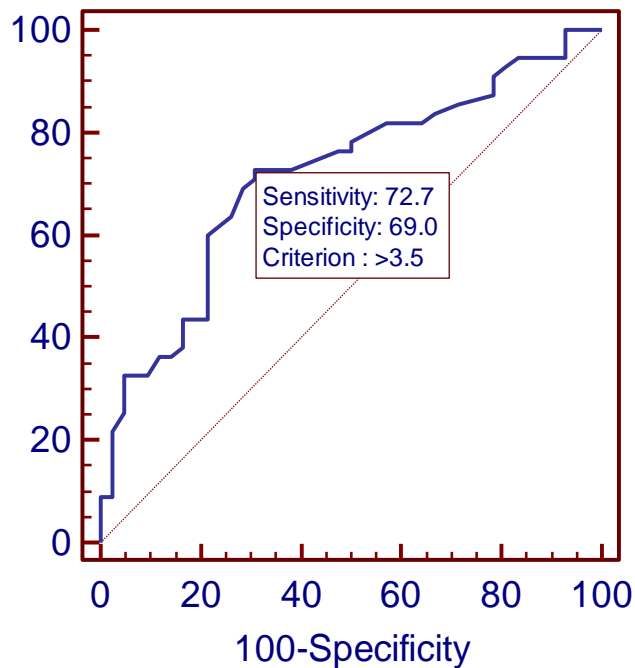
ROC analiza morfoloških, funkcionalnih i fizioloških parametara urađena je za parametre izdvojene na osnovu prethodne analize varijanse, a to su brahijalna arterija bazalno, brahijalna arterija nakon testa povesciom, radijalna arterija, cefalična vena i distenzibilitet cefalične vene.

Kriterijumska vrednost  $>3.43$  mm za brahijalnu arteriju bazalno izdvaja ishode AVF – relativan neuspeh u odnosu na apsolutni uspeh, sa senzitivnošću od 74.5% i specifičnošću od 69%, pri  $p=0.0001$  i 95%CI= 0.610 - 0.798. Ovo predstavlja potvrdu prethodno dobijene kriterijumske vrednosti na osnovu kategoričkog dijagrama za istu kombinaciju razmatranih grupa ishoda AVF. Površina pod ROC krivom iznosi 0.711.



***Slika V-36 ROC kriva za brahijalnu arteriju u odnosu na izdvojene grupe ishoda AVF – apsolutni uspeh vs.relativni neuspeh***

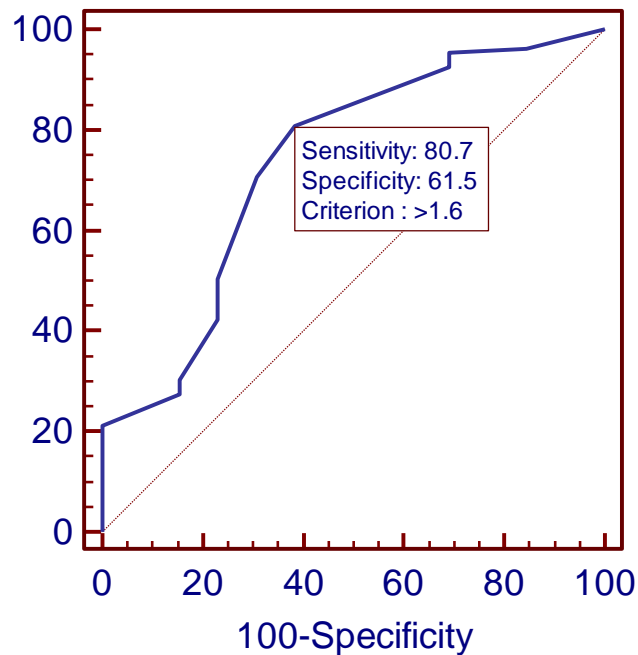
ROC kriva za a.b.cuff ukazuje na graničnu vrednost >3.5mm, sa senzitivnošću od 72.7% i specifičnošću od 69% ( $p < 0.0001$ , 95%CI=0.615 to 0.803). Kriterijumska vrednost se odnosi za ishode AVF: apsolutni uspeh u odnosu na relativni neuspeh. Površina pod ROC krivom iznosi 0.716. Kao i u prethodnom slučaju za brahijalnu arteriju, prethodna analiza (poglavlje 14.3) pokazala je identičan rezultat.



***Slika V-37 ROC kriva za brahijalnu arteriju nakon testa poveskom u odnosu na izdvojene grupe ishoda AVF – apsolutni uspeh vs.relativni neuspeh***

ROC kriva za radijalnu arteriju je formirana u slučaju razmatranja odnosa ishoda AVF kao apsolutni neuspeh u odnosu na relativni uspeh, drugim rečima dobijena granična vrednost za radijalnu arteriju predstavlja granicu neuspešnih ishoda AVF u odnosu na prolongirano- uspešne i uspešne ishode AVF. Dobijena površina pod ROC krivom iznosi 0.74, a izdvojena kriterijumska vrednost  $>1.6$  mm, sa specifičnošću 61.5% i senzitivnošću 80.7% ( $p=0.003$  95%CI 0.648 - 0.811), vrši razdvajanje apsolutno neuspešnih ishoda u odnosu na relativno uspešne ishode AVF.

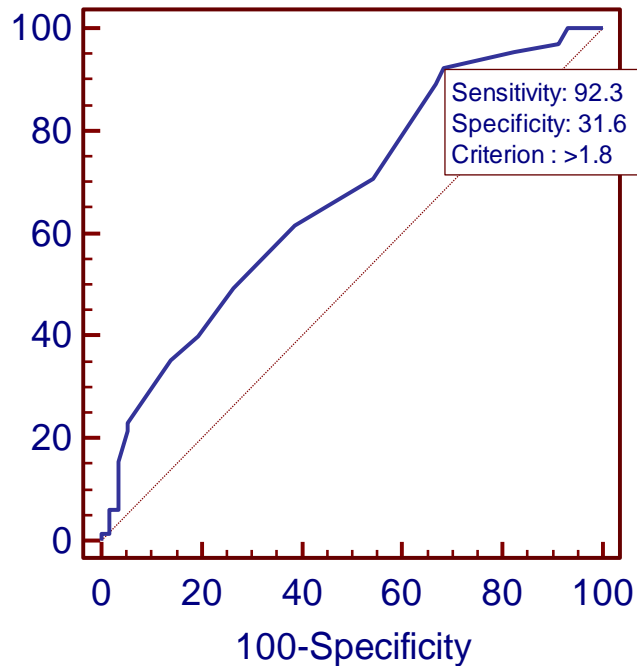
Neophodno je napomenuti da prethodno dobijeni rezultati Kruskal-Wallis-ovim testom (poglavlje 14.3) su ukazali na značajne razlike između krajnjih (ekstremnih) grupa ishoda AVF (uspeh vs. neuspeh) dok se grupa prolongirano-uspešnih AVF nije značajno razlikovala ni od jedne navedene grupe (uspešnih i neuspešnih). Takođe je neophodno napomenuti da dobijeni rezultati Mann-Withey-ovim testom značajnosti razlika u odnosu na pol (poglavlje 14.7) indikovale značajne razlike kada je u pitanju parametar radijalna arterija u odnosu na pol.



**Slika V-38 ROC kriva za radijalnu arteriju u odnosu na izdvojene grupe ishoda AVF – apsolutni neuspeh vs. relativni uspeh**

Analiza ROC krive za parametar cefalična vena ukazuje na jasno izdiferenciran odnos kada su u pitanju sledeće kategorije ishoda AVF: apsolutni uspeh u odnosu na relativni neuspeh, što je i prethodnom *post-hoc* analizom indicovano (poglavlje 14.3) tj. da kada je u pitanju ovaj parametar ne izdvajaju se značajne razlike između prolongirano-uspešnog ishoda AVF u odnosu na neuspešni ishod.

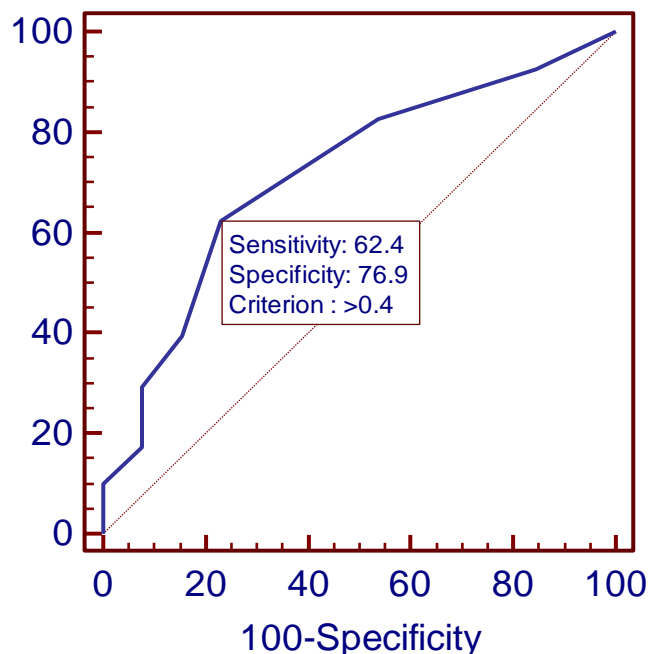
Na osnovu sprovedene analize dobijena površina pod ROC krivom iznosi 0.67. Granična vrednost unutrašnjeg dijametra cefalične vene  $>1.8$  mm predstavlja kriterijum apsolutno uspešnih ishoda AVF u odnosu na relativno neuspešne ishode AVF. Navedeni kriterijum karakteriše senzitivnost 92.3% i specifičnost od 31.6% sa verovatnoćom od  $p=0.00004$  i intervalom poverenja 95%CI (0.581 - 0.754). Navedena granična vrednost (1.8 mm), dobijena je i prethodnom analizom preko kategoričkih dijagrama (poglavlje 14.3).



***Slika V-39 ROC kriva za dijametar cefalične vene u odnosu na izdvojene grupe ishoda AVF – apsolutni uspeh vs.relativni neuspeh***

Analiza ROC krive za vrednosti distenzibiliteta vene dala je pozitivne rezultate u smislu značajnosti razlika kada je u pitanju odnos sledećih ishoda AVF: apsolutni-neuspeh u odnosu na relativni-uspeh. Prethodno urađena *post-hoc* analize (poglavlje 14.3), ukazuje na značajne razlike između krajnjih ishoda AVF (uspeh-neuspeh) dok se prolongirano-uspešni ishodi AVF ne razlikuju značajno u odnosu na prethodno navedena dva krajnja ishoda.

Dobijena površina pod ROC krivom iznosi 0.72, a izdvojena kriterijumska vrednost  $>0.4$  mm vrši razdvajanje pomenuta dva ishoda AVF (AN vs. RU). Za izdvojenu kriterijumsku vrednost dobijene su relativno visoke vrednosti senzitivnosti i specifičnosti -62.4%, 76.4%, konsekventno. Dobijena vrednosti verovatnoće iznosi  $p=0.0032$  dok je opseg intervala 95%CI = 0.628-0.795. U prethodnom poglavlju 14.3, takođe je izdvojena granična vrednost distenzibiliteta vene 0.4 mm.



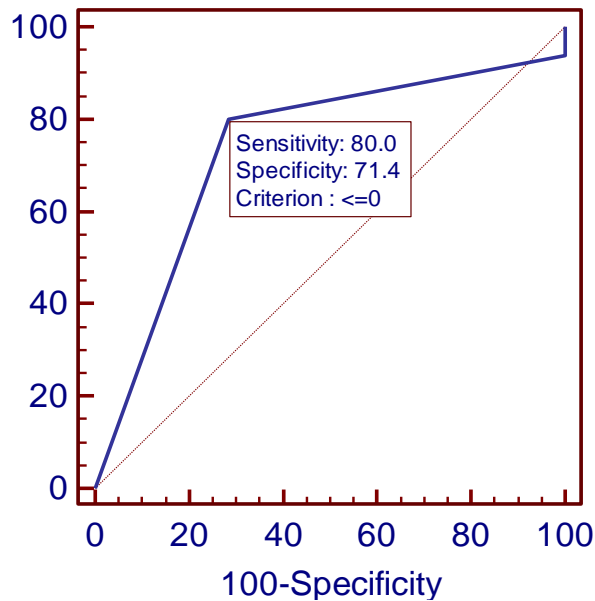
*Slika V-40 ROC kriva za distenzibilitet vene u odnosu na izdvojene grupe ishoda AVF – apsolutni neuspeh vs.relativni uspeh*

#### **15.4 ROC krive izdvojenih parametara skora lezije zida vene**

ROC analiza obuhvatila je dva izdvojena parametra skora lezije zida vene i to – proliferacija krvnih sudova – vasa vasorum i upala zida vene-angiitis, kao parametara koji su u prethodnoj analizi ukazali na značajne razlike u izdvojenim grupama.

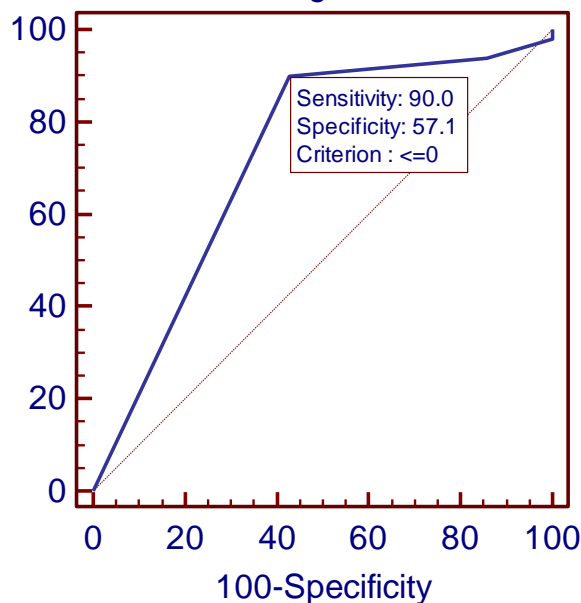
Kriterijumska vrednost na ROC krivoj za parametar proliferacija krvnih sudova vasa vasorum, iznosi  $\leq 0$ , koji razdvaja apsolutno neuspešne od relativno uspešnih ishoda AVF, odnosno odsutnost proliferacije krvnih sudova upućuje na relativan uspeh. Senzitivnost za navedeni kriterijum je 80% i specifičnost 71.4%, sa verovatnoćom  $p=0.0121$  i 95%CI=0.602 to 0.844. Površina pod ROC krivom iznosi 0.736. Ovim su potvrđeni prethodno dobijeni rezultati (poglavlje 14.6) koji ukazuju da odsustvo proliferacije krvnih sudova vasa vasorum utiče na pozitivan ishod AVF, odnosno na relativan uspeh - RU.





*Slika V-41 ROC kriva za proliferaciju vasa vasorum. u odnosu na izdvojene grupe ishoda AVF – apsolutni neuspeh vs.relativni uspeh*

Kao i u prethodnom slučaju, odsustvo upalnih promena zida vene – angiitis upućuje na relativni uspeh u odnosu na apsolutni neuspeh. Senzitivnost za navedeni kriterijum iznosi 90%, dok je specifičnost 57.1% ( $p=0.02$ , 95% CI=0.590 to 0.834).



*Slika V-42 ROC kriva za Angiitis u odnosu na izdvojene grupe ishoda AVF – apsolutni neuspeh vs.relativni uspeh Tabela V-36 Sumarni prikaz ROC analize ispitivanih parametara i ishoda AVF*

**Tabela V-36 Pregled podataka dobijenih ROC analizom (granične vrednosti, specifičnost, senzitivnost)**

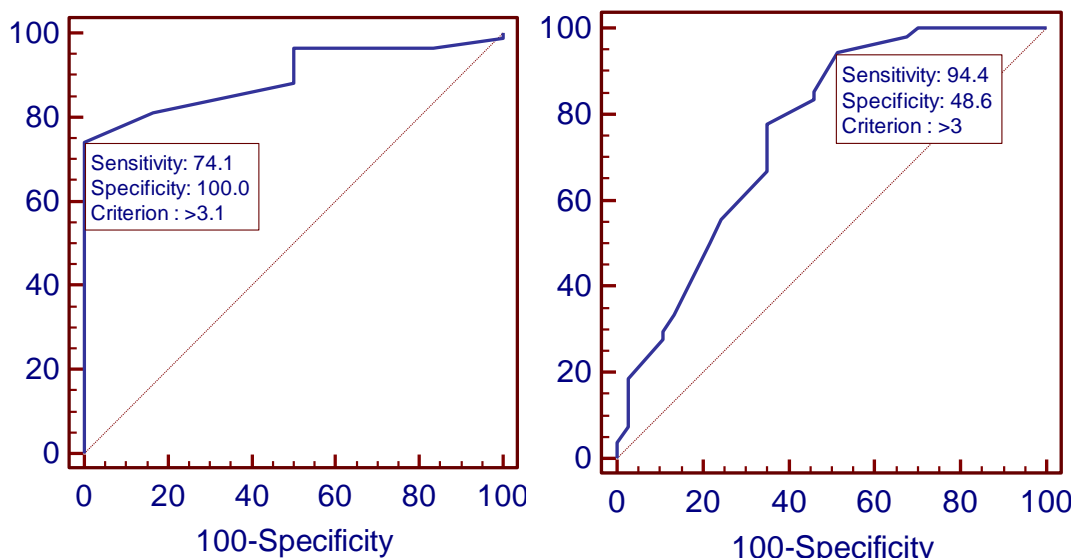
Varijable	AU vs. RN	AN vs. RU	Senz.%	Spec.%	PIK	p	Granična vrednost
pol	<b>X</b>		<b>66,2</b>	<b>59,6</b>	<b>0,63</b>	<b>0,0035</b>	<b>&gt;1</b>
trigliceridi (mmol/l)	X		80,6	52,9	0,65	0,0036	>1,36
alkalna fosfataza(IU/L)	X		82,3	44,6	0,64	0,008	>64
CRP(g/l)		X	52,7	90	0,69	0,01	≤12
radijalna arterija (mm)		<b>X</b>	<b>80,7</b>	<b>61,5</b>	<b>0,72</b>	<b>0,0001</b>	<b>&gt;1,6</b>
cefalična vena(mm)	<b>X</b>		<b>92,3</b>	<b>31,6</b>	<b>0,67</b>	<b>0,0004</b>	<b>&gt;1,8</b>
distenzibilitet vene (mm)		<b>X</b>	<b>62,4</b>	<b>76,9</b>	<b>0,72</b>	<b>0,003</b>	<b>&gt;0,4</b>
brahijalna arterija(mm)	X		74,5	69	0,71	0,0001	>3,43
brahijalna arterija1(mm)	X		72,7	69	0,72	0,0001	>3,5
prolifracija VV	X		80	71,4	0,74	0,01	≤1
angiitis VV	X		90	57,1		0,02	≤1

### **15.5 ROC krive za parametre praćenja protoka- maturacije AVF 0-og,14-og i 28-og dana**

Prethodna analiza parametara praćenja u vremenskim intervalima 0, 14 i 28 dana ukazuje na statističku značajnost svih analiziranih parametara praćenja cefalične vene – c.v i protoka – Qa. ROC analiza je sprovedena za sve razmatrane parametre (c.v i Qa, u periodu 0, 14 i 28 dana). S obzirom da su za obe kombinacije ishoda AVF (AU vs. RN, kao i AN vs. RU) dobijeni pozitivni rezultati preko ROC krive je pokušano bliže definisanje tzv. „sive zone“ odnosno kategorije „prolongirani uspeh“ u odnosu na apsolutni uspeh i apsolutni neuspeh.

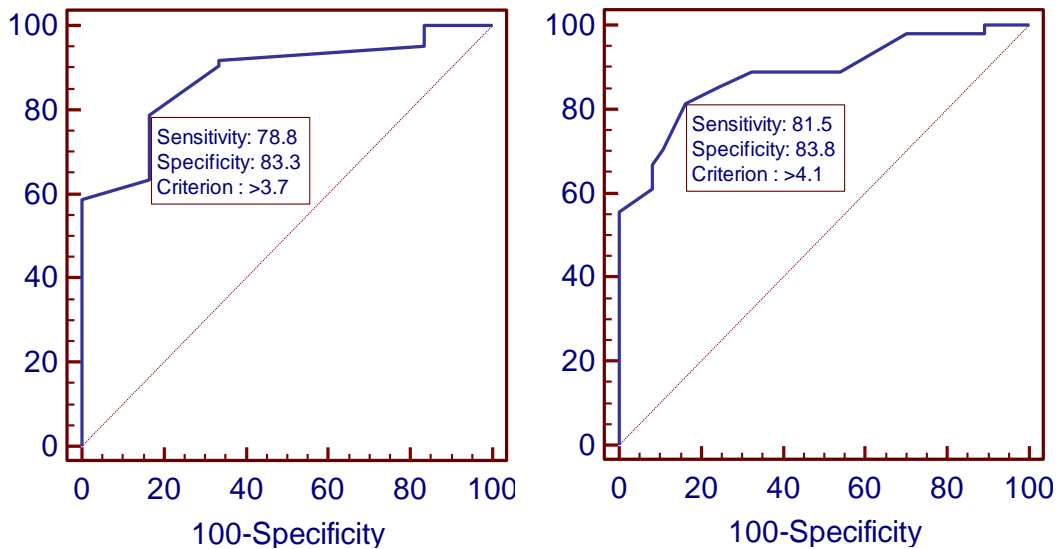
Dijametar cefalične vene nultog dana, se kretao u rasponu od >3.1mm kada je u pitanju odnos AN vs. RU, do >3mm, kada je u pitanju ishod AVF koji razmatra odnos AU vs. RN. U prvoj kombinaciji ishoda AVF, senzitivnosti je 74.1, dok je vrednost

specifičnosti maksimalna ( $p < 0.0001$ ; 95%CI=0.814 - 0.950). Površina pod ROC krivom iznosi 0.896. Specifičnost u drugom slučaju ( $>3$  mm) iznosi 94.4%, dok je senzitivnost 48.6% ( $p < 0.0001$ ; 95%CI=0.814 - 0.950). Površina pod ROC krivom je 0.759. Imajući u vidu da su dobijene kriterijumske vrednosti preko ROC krive približno slične, može se usvojiti kriterijumska vrednost  $>3$  mm koja ne izdvaja posebno tzv. „sivu zonu“ odnosno „prolongirano-uspešnu“ kategoriju AVF.



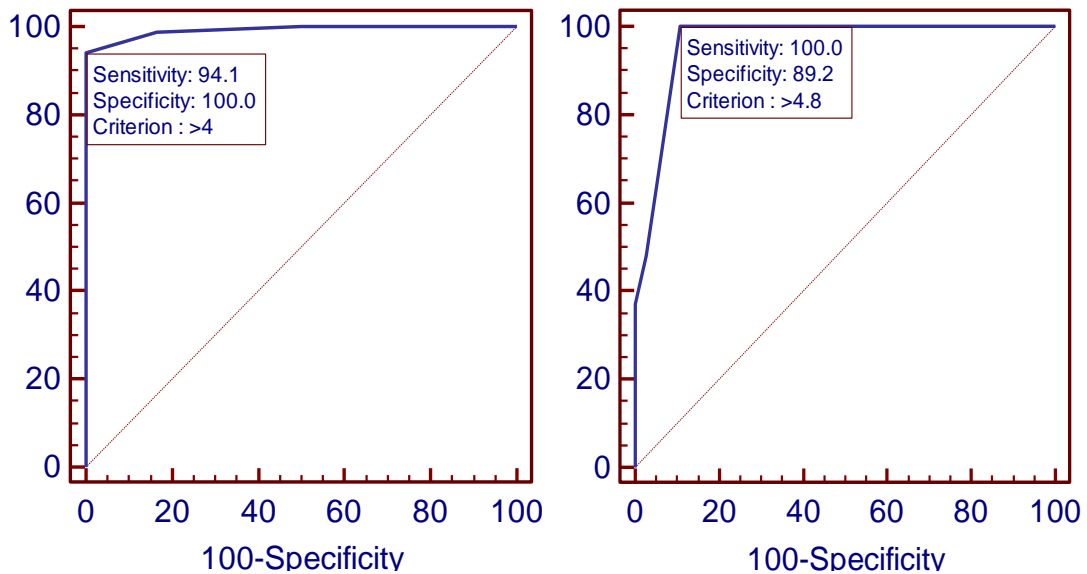
**Slika V-43 ROC kriva za cefaličnu venu 0-og dana u odnosu na izdvojene grupe ishoda AVF – apsolutni neuspeh vs.relativni uspeh i apsolutni uspeh vs.relativni neuspeh**

Analiza ROC krivih za dijametar cefalične vene nakon 14 dana pokazuje izdiferencirane kriterijumske funkcije koje se kreću u rasponu od  $>3.7$ mm do  $>4.1$ mm, zavisno od izdvojenih grupa ishoda AN vs. RU i AU vs. RU. Senzitivnost se kreće u rasponu od 78.8 do 81.5% dok je specifičnost značajno manje varirala (83.3-83.8). U prvom slučaju površina pod ROC krivom iznosi 0.877, dok za izdvojenu kriterijumsku vrednost  $>3.7$ mm verovatnoća je  $p < 0.0001$  95%CI=0.792 - 0.937. U drugom slučaju kriterijumska vrednost  $>4.1$ mm, koja izdvaja apsolutni uspeh, verovatnoća je  $p < 0.0001$  95%CI=0.798 - 0.941, i površina pod ROC krivom iznosi 0.883.



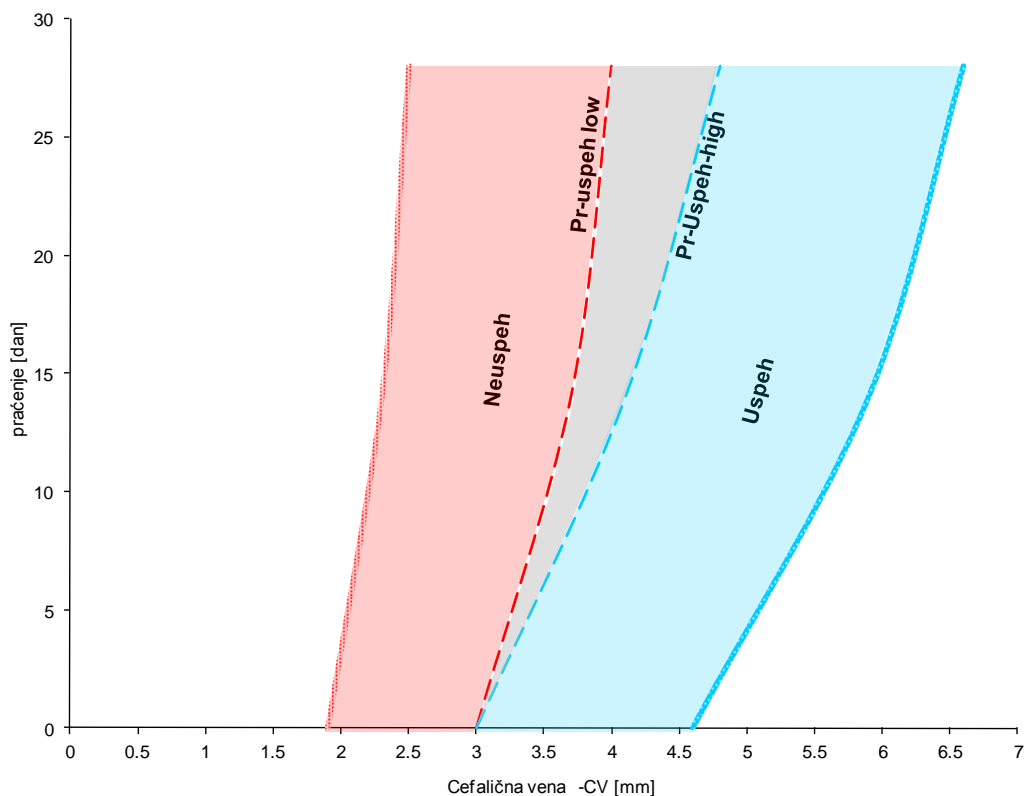
***Slika V-44 ROC kriva za cefaličnu venu 14-og dana u odnosu na izdvojene grupe ishoda AVF – apsolutni neuspeh vs.relativni uspeh i apsolutni uspeh vs.relativni neuspeh***

Dijametar cefalične vene nakon 28 dana je ujedno bio i kriterijum uspešnosti ishoda AVF, tako da su rezultati ROC krive već unapred predefinisani, s obzirom da su uspešne AVF karakterisane one koje su imale dijametar veći od 5mm (AU). S druge strane kriterijum koji diferencira apsolutno neuspešne AVF od ostalih iznosi <4mm. Tako senzitivnost iznosi 94.1 a specifičnost je maksimalna za izdvojene kriterijumske grupe ishoda AN vs RU; površina pod ROC krivom iznosi 0.992, dok je verovatnoća  $p < 0.0001$  (95%CI=0.946 - 1.000). Za drugu kombinaciju ishoda AVF (RN vs AU), vrednost senzitivnosti je očekivano maksimalna dok je specifičnost 89.2%, za površinu pod ROC krivom 0.963 i verovatnoćom  $p < 0.0001$  (95%CI= 0.901 - 0.991).



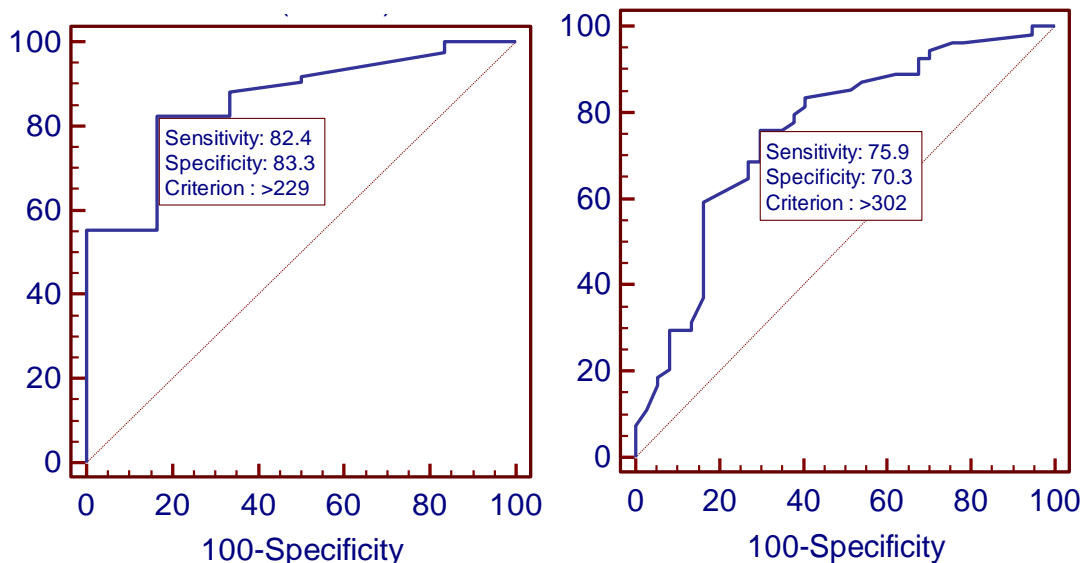
**Slika V-45 ROC kriva za cefaličnu venu 28-dana u odnosu na izdvojene grupe ishoda AVF – apsolutni neuspeh vs.relativni uspeh i apsolutni uspeh vs.relativni neuspeh**

Na osnovu prethodno sprovedene analize za dijаметar cefalične vene u vremenu od 0 do 28 dana, može se konstatovati da kriterijum dijametara c.v. između apsolutnog uspeha i apsolutnog neuspeha u početnom periodu (nultog dana) iznosi 3 mm, kao i da nije moguće jasno definisati da li će ishod AVF imati prolongirano uspešan tok maturacije. Nakon ovog (početnog) perioda, dolazi do izdvajanja u pogledu uspešnosti AVF, tako da se tzv. „siva zona“ tj. zona prolongirano uspešnih ishoda postepeno proširuje tokom vremena i dostiže raspon od 4 do 4.8 mm (slika V-46)



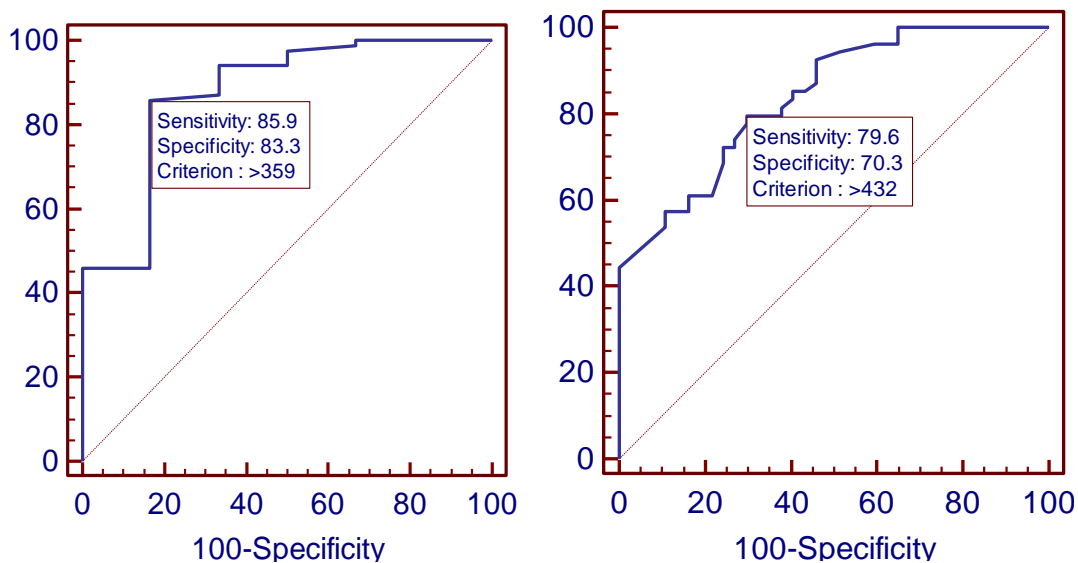
**Slika V-46 Grafički prikaz praćenja maturacije AVF na osnovu parametra cefalične vene u vremenu od 0 do 28 dana.**

Nasuprot sprovedenoj analizi promene dijametra cefalične vene u vremenu, protok nad brahijalnom arterijom već u početnom periodu (nultog dana) jasno diferencijara sva tri razmatrana ishoda AVF. Tako za prvu kombinaciju ishoda AVF, koja izdvaja apsolutni neuspeh u odnosu na relativni uspeh, granična vrednost protoka iznosi  $>229$  ml/min. Vrednost senzitivnosti iznosi 82.4% dok je specifičnost 83.3, sa  $p < 0.0001$  i 95%CI=0.772-0.924 (površina pod ROC krivom iznosi 0.861). Za drugu kombinaciju ishoda AVF, koja izdvaja ishode: apsolutni uspeh u odnosu na relativni neuspeh, kriterijumska vrednosti iznosi  $>302$  ml/min. Senzitivnost za ovu kriterijumsku vrednost iznosi 70.9%, a specifičnost 70.3%,  $p < 0.0001$  i 95%CI=0.653 to 0.838. Površina pod ROC krivom iznosi 0.754. Na osnovu navedenog može se konstatovati da „siva zona“ tj. vrednosti protoka brahijalne arterije u rasponu od 229 do 302 predstavljaće najverovatnije grupu prolongirano-uspešnih ishoda AVF.



***Slika V-47 ROC kriva za Qa-0 u odnosu na izdvojene grupe ishoda AVF – apsolutni neuspeh vs.relativni uspeh i apsolutni uspeh vs.relativni neuspeh***

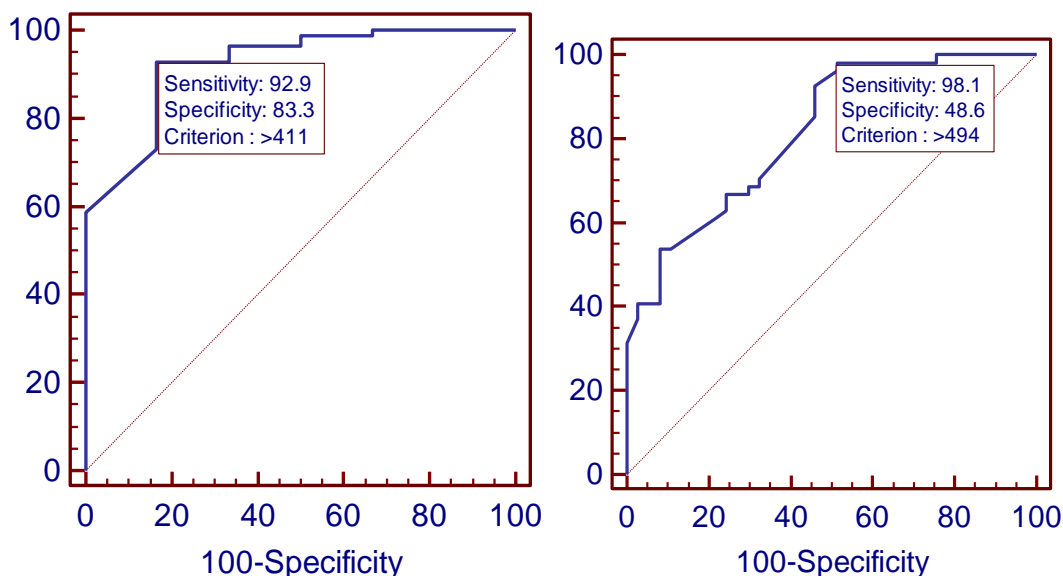
Kriterijumska vrednosti za protok u brahijalnoj arteriji nakon 14 dana na osnovu ROC krive, za kriterijumske ishode AVF: apsolutni neuspeh u odnosu na relativni uspeh, iznosi >359 ml/min. Senzitivnost iznosi 58.9% dok je specifičnost 83.3%,  $p < 0.0001$  i 95%CI=0.789 - 0.935. Površina pod ROC krivom iznosi 0.875. Za drugu kombinaciju kriterijumskih ishoda AVF: apsolutni uspeh u odnosu na relativni neuspeh, kriterijumska vrednosti iznosi >432 ml/min. Senzitivnost je 79.6%, a specifičnost 70.3%,  $p < 0.0001$  i 95%CI=0.747 - 0.908. Površina pod ROC krivom iznosi 0.875. Opseg protoka brahijalne arterije nakon 14 dana od 359 do 432 ml/min, predstavlja „sivu zonu“ koja odgovara prolongirano uspešnim ishodima AVF.



**Slika V-48 ROC kriva za *Qa-14* u odnosu na izdvojene grupe ishoda AVF – apsolutni neuspeh vs.relativni uspeh i apsolutni uspeh vs.relativni neuspeh**

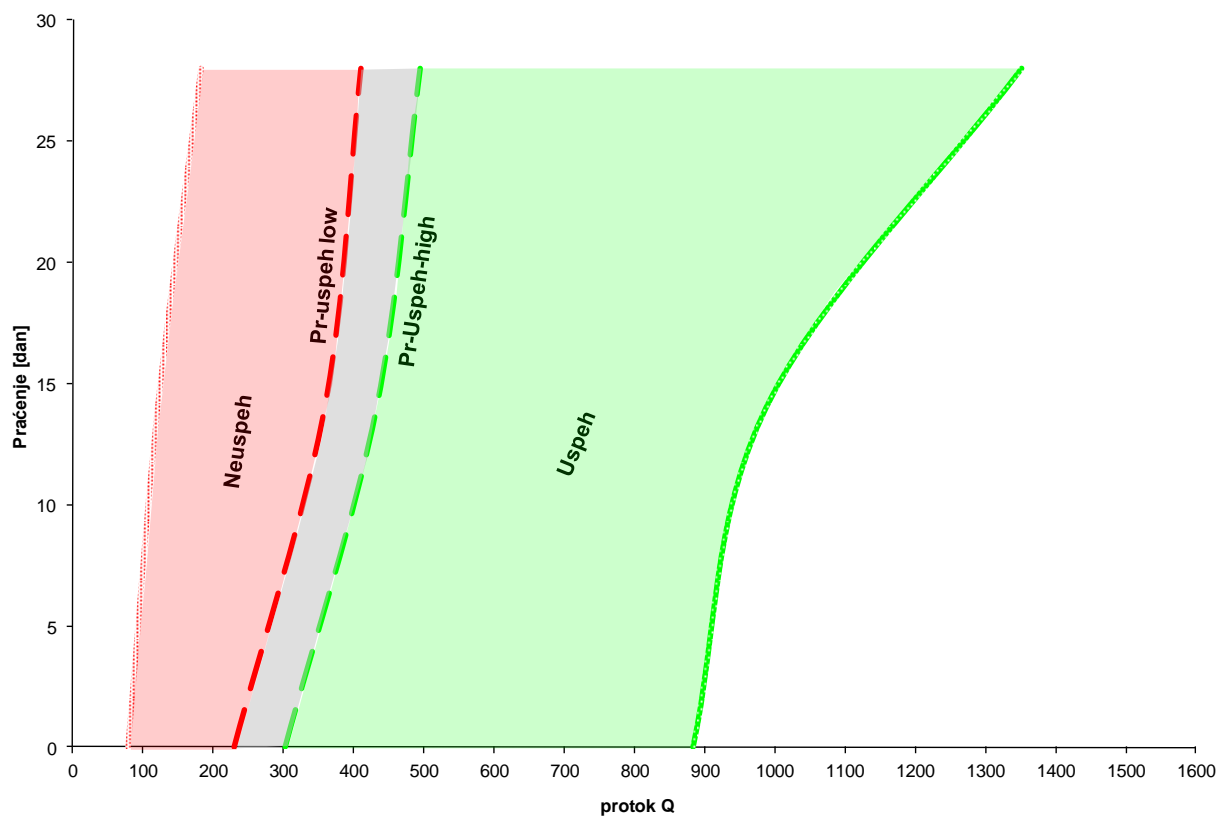
Protok kroz brahijalnu arteriju nakon 28 dana, pored kriterijuma za dijametar cefalične vene, takođe predstavlja kriterijum uspešnosti ishoda AVF (za vrednosti >500 ml/min). Tako kriterijumska vrednosti >411 ml/min nakon 28 dana razdvaja apsolutno neuspešne u odnosu na relativno uspešne ishode AVF. Senzitivnost u ovom slučaju iznosi 92.9%, dok je specifičnost 83.3%,  $p < 0.0001$  i  $95\%CI = 0.848 - 0.969$ . Površina pod ROC krivom iznosi 0.924. U drugoj kombinaciji ishoda AVF: apsolutni uspeh u odnosu na relativni neuspeh, kriterijumska vrednost iznosi >494 ml/min, sa senzitivnošću od 98.1% i specifičnošću od 48.6% ( $p < 0.0001$  i  $95\%CI = 0.722 - 0.891$ ). Površina pod ROC krivom iznosi 0.817. „Siva zona“ odnosno prolongirano-uspešni ishodi AVF se kreću u rasponu od 411 do 494 ml/min.





***Slika V-49 ROC kriva za Qa-28 u odnosu na izdvojene grupe ishoda AVF – apsolutni neuspeh vs.relativni uspeh i apsolutni uspeh vs.relativni neuspeh***

Na osnovu sprovedene analize protoka kroz brahijalnu arteriju u vremenu – Qa, može se konstatovati da je tzv. „siva zona“ odnosno prolongirano-uspešni ishodi AVF kada je u pitanju protok u vremenu nepromenljiva, gde granične vrednosti zadržavaju paralelnu formu tj. konstantno su u linearnom odnosu. Ovo daje sasvim drugačiju sliku nego kada je u pitanju promena dijametra cefalične vene u vremenu. Tako se može konstatovati da ukoliko su bolesnici imali protok 0 dana kroz brahijalnu arteriju < od 229 ml/min, veoma su male šanse za relativno uspešan ishod AVF. Ukoliko je protok kroz brahijalnu arteriju, u početnom periodu, u opsegu od 229-302 ml/min, ovi bolesnici spadaju u kategoriju prolongirano-uspešnih ishoda AVF i nakon 28 dana mogu dostići vrednost u rasponu od 411-494 ml/min, dok će vrednosti > 302 ml/min. odgovarati apsolutno-uspešnom ishodu AVF.



**Slika V-50 Grafički prikaz praćenja maturacije AVF preko parametra protoka kroz brahijalnu arteriju – $Q_a$  (ml/min) u vremenu od 0 do 28 dana.**

## 16. LOGISTIČKA REGRESIONA ANALIZA

### 16.1 Univarijantna logistička regresiona analiza

Univarijantna logistička regresiona analiza je rađena u cilju utvrđivanja povezanosti različitih faktora u odnosu na ishod AVF (demografskih, biohemijskih, morfoloških i funkcionijskih kao i proinflatornih i prokoagulantnih biomarkera određenih ELISA metodom). Analiza je obuhvatila one faktore koji su se na osnovu prethodno sprovedenih analiza izdvojili kao značajni za ishod AVF (parametarska i neparametarska korelacija, analiza varijanse, ROC krive). Kao i u slučaju ROC analize, dodati su parametri koji su se u prethodnim radovima drugih autora pokazali kao opredeljujući parametri uspešnosti, kao i oni za koje se pretpostavljalo da mogu indirektno uticati na ishod AVF.

Razmatranje odnosa između binarnih varijabli logističkom regresijom analizom, u našem slučaju omogućava procenu stepena maturacije AVF (maturisana/nematurisana AVF). Pored navedenog, ova analiza, omogućava proučavanje efekata drugih varijabli na razmatranu vezu korišćenjem logističke regresije (Bland, Altman, 2000).

Kao i u slučaju ROC analize, za analizu binarnih varijabli korišćena je kategorizacija ishoda AVF, prikazana u tabeli V-35, koja razmatra sledeće kategorije: apsolutni uspeh vs. relativni neuspeh; kao i apsolutni neuspeh vs. relativni uspeh. Pored navedenog, primenom univarijantne logističke regresione analize razmatran je i odnos između apsolutnog uspeha vs. apsolutni neuspeh u cilju sticanja jasnijeg uvida u rezlike krajnjih kategorija ishoda AVF.

Rezultati logističke regresione analize prikazani su tabelarno sa uniformnom sintaksom:

No- razmatrani ukupan broj pacijenata; NMF- nematurirana fistula; OR- šansa (mogućnost) ishoda događaja (eng. Odds Ratio); CI – interval poverenja;  $p$ - stepen verovatnoće; NaN-Inf-neprimenjiv-neodređen;

Ishodi AVF u odnosu na stepen postignute maturacije definisani kao: AU – apsolutno uspešan ishod AVF, AN – apsolutno neuspešan ishod AVF, RU- relativno uspešan ishod AVF, RN – relativno neuspešan ishod AVF.

np – napomena; • -statistička značajnost verovatnoća manjih ili jednakih vrednosti 0.05. f- primenjen Fišerov test tačne verovatnoće umesto  $\chi^2$  testa. <sup>1</sup> nepušač-"NP" ; bivši pušači -"BP"; aktivni pušači -"AP", pasivni pušači nisu uključeni u analizu uticaja na ishod fistule. <sup>2</sup> – Endotel-zavisna dilatacija brahijalne arterije – kategorisane vrednosti sa pozitivnim odnosno negativnom razlikom dijametra pre i nakon proksimalne venske kompresije; <sup>3</sup> bubrežna bolest –policistična bolest bubrega i sistemske bolesti [PBB+SB], hipertenzija [HTA], dijabetes melitus [DM], tubulointersticijske bolesti sa glomerulonefritisima i urođenim anomalijama urotrakta, [TIN+GN+AU]; <sup>4</sup> BMI – index telesne mase (%), podela po kriterijumima SZO: Pothranjenost  $\leq 18.5$ ; Idealna težina [NT] od 18.5–24.9 ; Preterana težine [PT] 25–29.9; Gojaznost  $\geq 30$ .

### **16.1.1 Logistička regresiona analiza izdvojenih demografskih parametara**

Na osnovu sprovedene analize varijanse (poglavlje 12.1) izdvojeni su parametri sa značajnim razlikama u pogledu raspodele promenljivih, što je obuhvaćeno i logističkom regresionom analizom. Od demografskih parametara, samo kada je u pitanju *pol* analiza varijanse je dala značajne razlike, dok su ostali parametri *ad-hoc* izdvojeni iz razloga jer su ih u ranijim radovima pojedini autora razmatrali sa oprečnim rezultatima po pitanju uticaja na ishod AVF.

Univarijantna logistička regresiona analiza za parametar godine (tabela V-37), kao i u svim prethodnim analizama nije imala statistički značajnost rezultata. Naime, analiza pokazuje da osobe mlađe od 65 godina imaju veću šansu za pozitivan ishod AVF, ali bez statističke značajnosti (OR 1.76;  $p=0.5$ ). Na osnovu sprovedene analize, može se konstatovati da godine nisu značajan faktor rizika za negativan ishod AVF, kada je u pitanju ispitivana grupa bolesnika.

**Tabela V-37 Godine kao faktor rizika na ishod AVF**

Klinička karakteristika:		Starost - Age (<65g)					
Age<65g [da/ne]	No	Age<65 [%]	NMF kod Age<65 [%]	OR	95% CI	p	Np
AU-AN	78	71.79	14.29	1.76	0.5-6.13	0.500	F
RU-AN	122	68.85	9.52	1.44	0.44-4.73	0.750	F
AU-RN	122	68.85	42.86	1.65	0.76-3.56	0.200	

Logistička regresiona analiza nije pokazala značajnu razliku između polova, u smislu jasnih razlika između apsolutnog uspeha i apsolutnog neuspeha (OR 0.32;  $p=0.069$ ). S druge strane, ova analiza je potvrdila prethodno dobijene rezultate ROC analize (poglavlje 13.1) da žene imaju značajno manju šansu (2.86 puta) za apsolutno uspešan ishod AVF u odnosu na relativno neuspešan ishod AVF (OR 0.35;  $p=0.005$ ), pri čemu udeo nematuriranih fistula kod žena za period od 4 nedelja, dostiže vrednost od 60.71% (za izdvojene kategorije: AU-RN).

**Tabela V-38 Pol kao faktor rizika na ishod AVF**

Klinička karakteristika		pol: žene [F]-muškarci [M]					
F-M	No	F [%]	NMF kod F [%]	OR	95% CI	p	Np
AU-AN	78	38.46	26.67	0.32	0.09-1.09	0.069	
RU-AN	122	45.90	14.29	0.49	0.15-1.60	0.238	
AU-RN	122	45.90	60.71	0.35	0.17-0.72	<b>0.005</b>	•

Radovi pojedinih autora ističu da bolesnici sa *Diabetes mellitus-om* imaju značajno manju šansu za uspešnu maturaciju AVF. Za ispitivanu grupu *Diabetes mellitus* ni u jednoj razmatranoj kombinaciji ne predstavlja rizičan faktor uspešnosti maturacije AVF. S druge strane, jedino se *hipertenzija* može okarakterisati kao faktor rizika uspešnosti AVF sa graničnom statističkom značajnošću (OR 2.06  $p=0.052$ ). S druge strane 98% bolesnika (120/122) je imalo hipertenziju, iako je samo kod njih 52 hipertenzija bila osnovni razlog HBI. Ostale bubrežne bolesti se nisu pokazali kao značajni faktori rizika na ishod AVF.

**Tabela V-39 Bubrežna bolest i ishod AVF**

Klinička karakteristika		bubrežna bolest - [PBB+SB], [HTA], [DM], [TIN+GN+AU] <sup>3</sup>					
PBB+SB [da/ne]	No	PBB+SB [%]	NMF PBB+SB [%]	OR	95% CI	p	np
AU-AN	78	12.82	30.00	0.40	0.09-1.82	0.357	
RU-AN	122	15.57	15.79	0.57	0.14-2.31	0.689	
AU-RN	122	15.57	63.16	0.45	0.17-1.24	0.118	
<hr/>							
HTA [da/ne]	No	HTA [%]	NMF kod HTA[%]	OR	95% CI	p	np
AU-AN	78	46.15	8.33	3.44	0.87-13.65	0.125	f
RU-AN	122	42.62	5.77	2.72	0.71-10.44	0.150	f
AU-RN	122	42.62	36.54	2.06	0.99-4.30	0.052	
<hr/>							
DM [da/ne]	No	DM [%]	NMF kod DM [%]	OR	95% CI	p	np
AU-AN	78	17.95	28.57	0.41	0.11-1.59	0.230	f
RU-AN	122	18.85	17.39	0.48	0.13-1.70	0.270	f
AU-RN	122	18.85	56.52	0.62	0.25-1.54	0.300	
<hr/>							
TIN+GN+AU[da/ne]	No	TIN+GN+AU[%]	NMF TIN+GN+AU [%]	OR	95% CI	p	np
AU-AN	78	23.08	16.67	1.00	0.24-4.11	1.000	f
RU-AN	122	22.95	10.41	0.99	0.25-3.89	1.000	f
AU-RN	122	22.95	46.43	1.02	0.44-2.37	1.000	

Prisustvo kardiovaskularnih bolesti izdvojeno je kao *ad-hoc* parametar, jer je u nekim ranijim radovima izdvojena periferna vaskularna bolest kao faktor rizika za uspešan ishod AVF. Imajući u vidu da analiza varijanse (poglavlje 12.1) nije ukazalo na značajne razlike kada su u pitanju izdvojene grupe: koronarne i vaskularne bolesti, logističkom regresionom analizom obuhvaćeno je prisustvo bilo koje od navedenih kardiovaskularnih bolesti. U svim razmatranim kombinacijama ishoda AVF prisustvo kardiovaskularnih bolesti nije se pokazalo kao značajan faktor rizika uspešnosti ishoda AVF.

**Tabela V-40 Prisustvo kardiovaskularnih bolesti kao faktor rizika na ishod AVF**

Klinička karakteristika	Kardiovaskularne bolesti (ne/da)						
	No	CVD [%]	NMF kod CVD [%]	OR	95% CI	<i>p</i>	np
AU-AN	78	24.36	5.26	4.60	0.56-37.95	0.169	f
RU-AN	122	25.41	3.23	4.56	0.57-36.58	0.180	f
AU-RN	122	25.41	41.94	1.30	0.57-2.95	0.680	

Kada je u pitanju komorbiditet – pušenje, *ad-hoc* izdvojen parametar, u odnosu na bivše pušače su razmatrane dve varijante. Naime u prvoj varijanti su bivši pušači kategorisani sa aktivnim pušačima, dok su u drugoj kombinaciji bivši pušači kategorisani sa nepušačima. U svim razmatranim kombinacijama, pušenje se nije pokazalo kao značajan faktor rizika za nepovoljan ishod AVF.

**Tablele V-41 a i b. Pušenje kao faktor rizika na ishod AVF**

/a/

Klinička karakteristika	nepušači [NP]-bivši pušači [BP]-aktivni pušači [AP] <sup>1</sup>						
	No	NP [%]	NMF kod NP [%]	OR	95% CI	<i>p</i>	np <sup>1</sup>
AU-AN	78	46.15	25.00	0.32	0.09-1.13	0.125	f
RU-AN	122	46.72	15.79	0.35	0.1-1.21	0.140	f
AU-RN	122	46.72	52.63	0.63	0.31-1.31	0.222	

/b/

Klinička karakteristika	nepušači [NP]-bivši pušači [BP]-aktivni pušači [AP] <sup>1</sup>							
	(NP+BP)-aS	No	(NP+BP) [%]	NMF kod (NP+BP) [%]	OR	95% CI	<i>p</i>	np <sup>1</sup>
AU-AN		78	57.69	22.22	0.35	0.09-1.39	0.110	f
RU-AN		122	55.74	14.71	0.94	0.09-1.31	0.090	f
AU-RN		122	55.74	48.53	0.85	0.41-1.74	0.390	

Indeks telesne mase izdvojen je kao *ad-hoc* parametar, s obzirom da u prethodnim analizama (poglavlje 14.1) nije izdvojen kao demografski parametar od značaja za ishod AVF. Univarijantnom logističkom regresionom analizom indeks telesne mase je razmatran kao komorbiditet, gde su izdvojene sledeće grupe:

1.  $18.5 \leq \text{BMI} < 25$  – idealna(normalna) težina –NT;
2.  $25 \leq \text{BMI} < 30$  - preterana težina –PT;
3.  $18.5 < \text{BMI}$  i  $\text{BMI} \geq 30$  – ekstremi (pothranjenost ili gojaznost) - ET

Kada su u pitanju kategorije BMI - NT i PT, može se konstatovati da ne postoje statistički značajne razlike u odnosu na ishod AVF, za razliku od kategorije BMI – ET,

koja se odnosi na krajnje kategorije (pothranjenost ili gojaznost) može se konstatovati da postoji značajno manja šansa uspešnog ishoda i to 6.25 puta manja za izdvojene ishode karakterisane kao apsolutni uspeh u odnosu na apsolutni neuspeh (OR 0.16,  $p=0.009$ ). Pored navedenog, statistički značajan faktor rizika za kategoriju BMI – ET je takođe dobijen i za razmatranu kombinaciju relativan uspeh u odnosu na apsolutni neuspeh; tako i na osnovu ove analize ekstremna grupa (ET) BMI ima pet puta veću šansu da bude neuspešna u odnosu na ostale grupe (OR 0.2,  $p=0.013$ ).

**Tabela V-42 BMI i ishod AVF**

Klinička karakteristika		uhranjenost – BMI <sup>4</sup>					
<b>18.5&lt;=BMI&lt;25 -NT</b>	No	NT [%]	NMF kod NT [%]	OR	95% CI	<i>p</i>	np
AU-AN	78	43.59	11.76	1.93	0.54-6.90	0.370	f
RU-AN	122	47.54	6.69	2.21	0.64-7.61	0.200	f
AU-RN	122	47.54	48.28	0.89	0.44-1.81	0.740	
<hr/>							
<b>25&lt;=BMI&lt;30 -PT</b>	No	PT [%]	NMF kod PT [%]	OR	95% CI	<i>p</i>	np
AU-N	78	38.46	10.00	2.37	0.60-9.43	0.350	f
RU-AN	122	34.43	7.14	1.86	0.48-7.15	0.540	f
AU-RN	122	34.43	35.71	1.99	0.92-4.29	0.080	
<hr/>							
<b>18.5&lt;BMI&lt;=30 -ET</b>	No	ET [%]	NMF kod ET [%]	OR	95% CI	<i>p</i>	np
AU-AN	78	17.95	42.86	0.16	0.04-0.61	<b>0.009</b>	f•
RU-AN	122	18.03	27.27	0.20	0.06-0.68	<b>0.013</b>	f•
AU-RN	122	18.03	63.64	0.43	0.17-1.12	0.080	

### 16.1.2 Logistička regresiona analiza izdvojenih biohemijskih parametara

Logistička regresiona analiza biohemijskih parametara sprovedena je, kao i u prethodnom slučaju, za one parametre koji su imali statistički značajne razlike (trigliceridi i alkalna fosfataza, poglavlje 14.2) kao i za parametre koje su *ad-hoc* izabrani u okviru ROC analize (CRP, poglavlje 15.2). Pored navedenog analizirani su i drugi parametri za koje se smatralo da mogu imati određen uticaj na ishod AVF, bez obzira što u prethodnim analizama nije dobijen značajan rezultat (fibrinogen, albumin, proizvod kalcijuma i fosfora).



Kada je u pitanju parametar fibrinogen, za ispitivanu grupu bolesnika, nisu dobijeni statistički značajni rezultati (Tab V-43).

**Tabela V-43 Fibrinogen u odnosu na ishod AVF**

Klinička karakteristika	Fibrinogen >4.6						
	No #	Fib>4.6 [%]	NMF kod Fib>4.6 [%]	OR	95% CI	p	n p
<b>AU-AN</b>	78	62.82	12.24	2.3 9	0.68- 8.41	0.19	f 0
<b>RU-AN</b>	122	59.02	8.33	0.1 9	0.57- 6.28	0.35	f 0
<b>AU-RN</b>	122	59.02	40.28	1.8 9	0.87- 4.12	0.15	0

Za graničnu vrednost parametra CRP  $\leq 12$  jasno su izražene razlike i kada su u pitanju krajnji ishodi AVF apsolutni uspeh u odnosu na apsolutni neuspeh (OR 8.67 i  $p=0.034$ ). U drugoj kategorizaciji grupa nešto su izraženije razlike, odnosno nešto veća šansa za relativno uspešan ishod AVF u odnosu na apsolutno neuspešan (OR 9.61,  $p=0.017$ ).

**Tabela V-44. CRP u odnosu na ishod AVF**

Klinička karakteristika	inflamacija - CRP<12						
	No	CRP<12 [%]	NMF kod CRP<12 [%]	OR	95% CI	p	np
<b>AU-AN</b>	63	42.86	3.70	8.67	1.02-73.30	0.034	f•
<b>RU-AN</b>	101	47.52	2.08	9.61	1.17-79.02	0.017	f•
<b>AU-RN</b>	101	47.52	45.83	1.14	0.52-2.49	0.89	

Nasuprot prethodnom slučaju, za parametar trigliceridi dobijene su statistički značajne vrednosti, na osnovu zadate kriterijumske vrednosti  $>1.39$  mmol/l samo za izdvojene grupe apsolutni uspeh u odnosu na relativni neuspeh AVF (OR 4.94 ;  $p<0.0001$ ). Tako da u okviru ispitivane grupe bolesnika, oni koji imaju vrednosti triglicerida  $>1.39$  imaju značajno veću šansu ( $\sim 5$  puta) za apsolutno uspešan ishod AVF u odnosu na relativno neuspešan ishod AVF, odnosno neuspešan ili prologirano uspešan ishod AVF.

**Tabela V-45 Trigliceridi i ishod AVF**

Klinička karakteristika		Trigliceridi>1.39					
trg>1.39	No	Trg>1.39 [%]	NMF kod trg>1.39 [%]	OR	95% CI	p	np
AU-AN	74	78.38	13.79	2.08	0.54-1.55	0.440	f
RU-AN	116	65.49	10.81	0.94	0.27-3.35	1	f
AU-RN	116	65.49	32.43	4.96	2.03-10.82	<0.0001	•

Razmatrani parametri albumin i proizvod kalcijuma i fosfora (Ca<sub>x</sub>PO<sub>4</sub>) su ukazivali na veoma slab uticaj, tj. u indiferentnom su odnosu na ishod AVF, sa verovatnoćama koje nemaju statističku značajnost (Tabele V-46 i V-47).

**Tabela V-46 Albumin i ishod AVF**

Klinička karakteristika		albumin Alb>25					
Alb>25	No	Alb>2 [%]	NMF kod Alb>2 [%]	OR	95% CI	p	np
AU-N	78	85.90	16.42	1.27	0.24-6.82	1.000	f
RU-N	122	86.89	10.38	1.57	0.31-8.02	0.630	f
AU-RN	122	86.89	47.17	0.7	0.22-2.28	0.764	

**Tabela V-47 Ca x PO<sub>4</sub> i ishod AVF**

Klinička karakteristika		Ca x PO <sub>4</sub> - CaPO <sub>4</sub> ≥4.5					
CaPO <sub>4</sub> ≤4.5	No	CRP<10 [%]	NMF kod CRP<10 [%]	OR	95% CI	p	np
AU-AN	78	74.36	15.52	1.36	0.37-5.02	0.730	f
RU-AN	122	72.13	10.23	1.17	0.36-4.09	1.000	f
AU-RN	122	72.13	44.32	1.41	0.64-3.13	0.393	

Za zadatu kriterijumsku vrednost alkalne fosfataze >67mmol/l, statistički značajne razlike su dobijene za izdvojene grupe apsolutni uspeh u odnosu na relativni neuspeh. (OR 3.74; p=0.003) odnosno neuspešan ishod ili prolognirano uspešan ishod.

**Tabela V-48 AF i ishod AVF**

Klinička karakteristika		AF>67					
AF>67	No #	AF0>67 [%]	NMF kod AF>67 [%]	OR	95% CI	p	np
AU-AN	74	78.38	12.07	3.31	0.89-12.39	0.118	f
RU-AN	118	69.49	8.54	1.73	0.51-5.86	0.509	f
AU-RN	118	69.49	37.80	3.74	1.62-8.64	0.003	•

### 16.1.3 Logistička regresiona analiza izdvojenih funkcionalnih, morfoloških i fizioloških parametara

Logistička regresiona analiza obuhvatila je sve razmatrane funkcionalne, morfološke i fiziološke parametre u prethodnoj ROC analizi (a.b.0., a.b.cuff, a.r, c.v, DV, poglavlje 15.3), kao i *ad-hoc* izdvojene parametre za koje se pretpostavljalo da mogu imati uticaja na ishoda AVF.

Za *ad-hoc* izdvojene parametre srednji arterijski pritisak (MAP) i endotel-zavisna dilatacija brahijalne arterije (FMD), logistička regresiona analiza nije pokazala da je njihov uticaj značajan na ishod AVF, tako da su potvrđene prethodne analize kada su u pitanju ova dva parametra u odnosu na ispitivanu grupu bolesnika (Tabela V-49 i V-50).

**Tabela V-49. Srednji arterijski pritisak kao faktor rizika na ishod AVF**

Klinička karakteristika		Srednji arterijski pritisak MAP>100					
MAP>100	No	MAP>100 [%]	NMF kod MAP>100 [%]	OR	95% CI	p	np
AU-AN	76	63.16	21.43	2.33	0.7-7.82	0.210	f
RU-AN	117	63.25	8.11	2.20	0.69-7.05	0.220	f
AU-RN	117	63.25	43.24	1.38	0.65-2.92	0.406	

**Tabela V-50 Endotel zavisna dilatacija brahijalne arterije kao faktor rizika na ishod AVF**

Klinička karakteristika		Endotel-zavisna dilatacija brahijalne arterije <0 <sup>2</sup>					
FMD <0	No	FMD [%]	NMF kod FMD [%]	OR	95% CI	p	np <sup>2</sup>
AU-AN	71	29.58	19.05	0.69	0.18-2.67	0.720	f
RU-AN	106	28.30	13.33	0.65	0.41-5.61	0.730	f
AU-RN	106	28.30	43.33	1.00	0.43-2.36	0.841	

Kada je u pitanju parametar dijametar radijalne arterije za zadati kriterijum(>1.6 mm) u odnosu na ishod AVF pokazuje značajnu razliku u svim razmatranim kategorijama sa visokim verovatnoćama. Najveće razlike, kada su u pitanju šanse za ishod AVF se odnose na dve krajnje kategorije apsolutni uspeh/neuspeh (OR 13.26; p<0,001). Nešto niže vrednosti su dobijene kada je u pitanju poređenje kategorija relativnog uspeha u odnosu na apsolutni neuspeh (OR 6.7; p=0,002), kao i kada su u pitanju kategorije koje razdvajaju apsolutni uspeh u odnosu na relativni neuspeh. Ovom analizom je potvrđena

kriterijumska vrednost, dobijena ROC analizom (poglavlje 15.3) koja jasno izdvaja sve razmatrane kategorije ishoda AVF, tako da vrednosti  $a.r > 1.6$  predstavljaju svakako povoljan faktor pozitivnog ishoda AVF.

**Tabela V-51 Dijametar radijalne arterije kao faktor rizika na ishod AVF**

Klinička karakteristika	arterija radialis – $a.r > 1.6$							
	$a.r > 1.6$ [da/ne]	No	$a.r > 1.6$ [%]	NMF kod $a.r > 1.6$ [%]	OR	95% CI	$p$	np
AU-AN		78	80.77	7.94	13.26	3.39-51.92	<0.001	f•
RU-AN		122	76.23	5.38	6.70	1.99-22.59	0.002	f•
AU-RN		122	76.23	37.63	5.21	2.02-13.45	<0.001	•

Nasuprot dijametru, kada je u pitanju indeks rezistencije radijalne arterije (RI), potvrđeni su rezultati prethodnih analiza, tako da ni u jednoj razmatranoj kategoriji nisu dobijeni statistički značajni rezultati koji bi ukazali na zavisnost ovog parametra u odnosu na ishod AVF.

**Tabela V-52 Indeks rezistencije radijalne arterije kao faktor rizika na ishod AVF**

Klinička karakteristika	indeks rezistencije arterije radialis - $RI < 0.7$							
	$RI < 0.7$	No	$RI < 0.7$ [%]	NMF kod $RI < 0.7$ [%]	OR	95% CI	$p$	np
AU-AN		74	59.46	18.18	0.5	0.12-2.06	0.508	f
RU-AN		116	61.21	11.27	0.56	0.14-2.24	0.530	f
AU-RN		116	61.21	49.30	0.69	0.32-1.46	0.328	

Parametar dijametar brahijalne arterije ( $Ab_0$ ) za zadati kriterijum ( $> 3.4$  mm) u odnosu na ishod AVF pokazuje statistički značajnu vrednost ( $p < 0.0001$ ) u kategoriji apsolutni uspeh/relativni neuspeh, mada bez izraženih razlika (OR 0,94;  $p < 0,0001$ ).

**Tabela V-53 Dijametar brahijalne arterije kao faktor rizika na ishod AVF**

Klinička karakteristika		Ab0 >3.43					
Ab0>3.43	No #	Ab0>3.43 [%]	NMF kod Ab0>3.43 [%]	OR	95% CI	p	np
AU-AN	64	29.69	26.32	3.66	0.86-15.58	0.070	f
RU-AN	97	44.33	1.63	1.64	0.41-6.54	0.350	f
AU-RN	97	44.33	67.44	0.94	0.32-2.79	<0.0001	*

Nešto je drugačija situacija kada je u pitanju parametar brahijalna arterija nakon testa poveskom (Abcuff). Dobijena je statistički značaja razlika poređenjem kategorija apsolutni uspeh i apsolutni neuspeh (OR 5.33; p=0.028) kao i poređenjem kategorija apsolutni uspeh i relativni neuspeh (OR 5.95; p<0.0001). Dobijene veće vrednosti OR kad je u pitanju zadati dijametar Abcuff u odnosu na Ab0 pri istom stepenu statističke značajnosti govori u prilog činjenici da je razlika među razmatranim kategorijama veća kad je u pitanju Abcuff nego Ab0. Naime, razlika u promeni dijametra brahijalne arterije pod poveskom je očiglednija u razmatranim kategorijama, dok je inicijalni dijametar brahijalne arterije sa manjom razlikom u razmatranim kategorijama.

**Tabela V-54 Dijametar brahijalne arterije pod poveskom kao faktor rizika na ishod AVF**

Klinička karakteristika		Abcuff>3.5					
Abcuff>3.5	No #	Abcuff>3.5 [%]	Abcuff>3.5 [%]	OR	95% CI	p	np
AU-AN	64	32.81	28.57	5.33	1.18-24.09	0.028	f*
RU-AN	97	45.36	13.64	2.63	0.62-11.20	0.150	f
AU-RN	97	45.36	65.91	5.95	2.46-14.39	<0.0001	*

Kao i u slučaju radijalne arterije, parametri dijametar cefalične vene i distenzibilitet vene u svim razmatranim kombinacijama ishoda AVF daju visoke vrednosti verovatnoće (Tabele V-55 i V-56). Tako za kriterijumsku vrednost c.v  $\geq 1.8$ mm. vrednosti OR, su najviše (10.29) za krajnje ishode AVF (apsolutni uspeh/apsolutni neuspeh), dok su šanse za pozitivan ishod AVF za ostale razmatrane kategorije upola manje (4.64, 5.54). Kada je u pitanju vrednosti distenzibiliteta vene, za razliku od dijametra cefalične vene, značajno istaknutije su razlike za razmatrane kategorije apsolutni uspeh u odnosu na relativni neuspeh, tako da je šansa da se desi apsolutni uspeh 15.49 puta veća ukoliko je distenzibilitet vene veći od 0.4. Važno je napomenuti da je na osnovu ROC analize (poglavlje 15.3) konstatovano da pomenuta kriterijumska vrednost vrši razdvajanje sledećih grupa ishoda AVF: relativni uspeh u odnosu na

apsolutni neuspeh, tako da za razmatrane kriterijume, vrednost veća od 0.4 predstavlja 4.23 puta veću šansu relativno uspešnog ishoda AVF.

**Tabela V-55 Dijametar cefalične vene >1.8mm u odnosu na ishod AVF**

Klinička karakteristika		cefalična vena > 1.8					
cv>1.8 [da/ne]	No	cv>1.8 [%]	NMF kod cv>1.8 [%]	OR	95% CI	p	np
AU-AN	78	85.90	10.45	10.29	2.48-42.63	0.002	f•
RU-AN	122	81.15	07.07	4.64	1.39-15.51	0.017	f•
AU-RN	122	81.15	39.39	5.54	1.90-16.14	<0.001	•

**Tabela V-56. Distenzibilitet vene >0.4mm u odnosu na ishod AVF**

Klinička karakteristika		distenzibilitet vene >0.4					
DV>0.4 [da/ne]	No	DV>0.4[%]	NMF kod dv>0.4 [%]	OR	95% CI	p	np
AU-AN	78	60.26	6.38	6.98	1.74-28.07	0.004	f•
RU-AN	122	58.20	4.23	5.53	1.44-21.27	0.008	f•
AU-RN	122	58.20	15.49	2.33	1.12-4.86	0.037	•

Kada su u pitanju *ad-hoc* izabrani parametri, uticaj prisustva kalcifikacije plakova na (ACC) i debljine intimemedije carotis comunis(CIMT) nema značaja na ishod AVF(Tabela V-57 i V-58).

**Tabela V-57 Uticaj prisustva kalcifikacija plakova na ishod AVF**

Klinička karakteristika		kalcifikacija velikih arterija >3 Plaq					
ACC [da/ne]	No	ACC [%]	NMF kod ACC [%]	OR	95% CI	p	np
AU-AN	78	19.23	13.33	1.37	0.27-6.98	1.000	f
RU-AN	122	18.85	8.70	1.31	0.27-6.37	1.000	f
AU-RN	122	18.85	43.48	1.17	0.47-2.93	0.730	

**Tabela V-58 Uticaj debljina intime media zajedničke karotidne srterije (CIMT)na ishod AVF**

Klinička karakteristika		CIMT					
IMT>0.8 [da/ne]	No	IMT>0.8 [%]	NMF kod IMT>0.8 [%]	OR	95% CI	p	np
AU-N	78	37.18	10.34	2.22	0.56-8.85	0.350	f
RU-N	121	38.84	6.38	2.29	0.6-8.81	0.248	f
AU-RN	121	38.84	44.68	1.11	0.53-2.31	0.780	

#### **16.1.4 Logistička regresiona analiza izdvojenih parametara skora lezije vene**

Logistička regresiona analiza skorovanih parametara lezije vene obavljena je za parametre koje su u prethodnim analizama imale statističku značajnost (poglavlje 14.6, 15.4). Od svih analiziranih parametara obrađenih u skor u vena kao jedini značajni su se pokazali odsustvo proliferacije vasa vasorum, vasculitisa vasa vasorum i upalnih promena vena (angiitis), dok su hipertrofija i hiperplazija endotelne ćelije kao faktor od uticaja na pozitivan ishod AVF bile graničnih vrednosti ( $p = 0.061-0.067$ ).

**Tab. V-58 Rezultati analize logističke regresije, izdvojenih karakteristika vena skorovanih vrednosti i uspešnosti AVF (legenda kao u prethodnoj tabeli)**

Morfološka karakteristika		hipertrofija endotelne ćelije- HptEC [0 = da]					
HtEČ	No	HtEC [%]	NMF kod HtEC [%]	OR	95% CI	p	np
AU-N	37	72.97	11.11	5.33	0.93-30.51	0.061	f
RU-N	57	71.93	7.32	4.22	0.83-21.59	0.088	f
AU-RN	57	71.93	41.46	2.35	0.72-7.72	0.158	

Morfološka karakteristika		hiperplazija endotelne ćelije- HppEC [0 = da]					
HpzEČ	No	HpzEC [%]	NMF kod HpzEC [%]	OR	95% CI	p	np
AU-N	37	83.78	12.90	6.75	0.10-45.77	0.067	f
RU-N	57	84.21	8.33	5.50	0.98-30.81	0.071	f
AU-RN	57	84.21	43.75	2.57	0.58-11.51	0.283	

Morfološka karakteristika		medija (vaskularna komunikacija i vezni el.-spojevi) MvK [0 = da]					
MvK	No	MvK [%]	NMF kod MvK [%]	OR	95% CI	p	np
AU-N	37	56.76	9.52	4.32	0.71-26.13	0.202	f
RU-N	57	63.16	5.56	5.31	0.93-30.39	0.090	f
AU-RN	57	63.16	47.22	1.02	0.35-2.96	1.000	

Morfološka karakteristika		proliferacija vasa vasorum PVV [0=da]					
PVV-0	No	PVV-0 [%]	NMF kod PVV-0 [%]	OR	95% CI	p	np
AU-N	37	64.86	8.33	1.72	0.43-6.83	<b>0.039</b>	f•
RU-N	57	73.68	4.76	10.00	1.69-59.31	<b>0.010</b>	f•
AU-RN	57	73.68	47.62	0.96	0.29-3.14	1.000	

Morfološka karakteristika		vasculitis vasa vasorum VVV [0=da]					
VVV	No	VVV-0 [%]	NMF kod VVV-0 [%]	OR	95% CI	p	np
AU-N	37	70.27	11.54	4.38	0.79-24.45	0.163	f
RU-N	57	75.44	6.98	5.33	1.03-27.76	<b>0.050</b>	f•
AU-RN	57	75.44	46.52	1.15	0.34-3.85	0.821	

Morfološka karakteristika		Angiitis [0=da]					
Ang-0	No	Ang-0 [%]	NMF kod Ang-0 [%]	OR	95% CI	p	np
AU-N	37	81.08	10.00	12.00	1.77-81.37	<b>0.015</b>	f•
RU-N	57	84.21	6.25	12.00	2.07-69.69	<b>0.009</b>	f•
AU-RN	57	84.21	43.75	2.57	0.54-11.51	0.283	f



## 16.2 VIŠESTRUKA LOGISTIČKA REGRESIONA ANALIZA

Primena višestrukog logističkog regresionog modela imala je za cilj izdvajanje najznačajnijih, opredeljujućih faktora za uspešnost ishoda AVF. Prethodno dobijeni rezultati na osnovu ROC (poglavlje 15) i univarijantne logističke regresione analize (poglavlje 16.1), predstavljali su polaznu osnovu prilikom izbora faktora za formiranje modela. Modelom je razmatran pojedinačni uticaj svakog od njih na ishod AVF. Imajući u vidu ranije definisane ishode AVF apsolutni uspeh vs. relativni neuspeh, kao i relativni uspeh vs. apsolutni neuspeh, i činjenicu da logistička regresiona analiza razmatra dihotomne ishode (da/ne ili 1/0) formirana su dva regresiona modela:

1. Model koji razmatra odnos apsolutnog uspeha [AU] i relativnog neuspeha [RN],  
i
2. Model koji razmatra odnos apsolutnog neuspeha [AN] i relativnog uspeha [RU].

Parsimonious model je formiran primenom multivarijantne analize, metodom postepeno unazad (eng. stepwise backward). Prvi korak je uključivanje svih relevantnih promenljivih, a zatim isključivanjem promenljivih za koje je konstatovano da nemaju dovoljnu statističku značajnost u modelu.

Kriterijum za uključivanje promenljive u model je predstavljao  $P < 0.25$ , dok je kriterijum za eliminaciju promenljive iz modela  $P > 0.025$ . Diskriminacija promenljivih iz modela je vršena na osnovu indeksa konkordanse ili C-indeksa (ekvivalenta ROC analizi). Kalibracija modela verifikovana je na osnovu Hosmer–Lemeshow testa.

Važno je naglasiti, da veličina uzorka u logističkoj regresiji predstavlja složen problem, tako da pojedini autori (Peduzzi et al. 1995) sugerišu sledeću relaciju za određivanje veličine uzorka:

$$N = \frac{10k}{p} \quad (16.1)$$

Gde su:  $p$  – najmanji udeo negativnih ili pozitivnih slučajeva u populaciji,

$k$  – broj prediktornih promenljivih, odnosno promenljivih koje utiču na ishod AVF.

U prvom slučaju razmatranja odnosa apsolutnog uspeha i relativnog neuspeha u višestruki logistički regresioni model uvrštene su sve promenljive, koje su u prethodim analizama (ROC i Univarijantna logistička regresiona analiza) dale pozitivan rezultat – pol, trigliceridi, alkalna fosfataza, brahijalna arterija, brahijalna arterija nakon testa poveskom, cefalična vena, radijalna arterija i distenzibilitet vene. Sekvencijalnom eliminacijom promenljivih koje nemaju statističku značajnost i eliminacijom međuzavisnih promenljivih, dobijen je model sa parametrima koji se mogu okarakterisati kao najznačajniji i dobijena je sledeća jednačina:

$$\text{Logit}(p) = 1.18 \times (\text{c.v.}) + 1.96 \times (\text{dv.}) + 0.67 \times (\text{a.r.}) - 4.83 \quad (p = 0.0005) \quad (16.2)$$

Dobijena vrednost C-indexa iznosi 0.73. Neophodno je naglasiti da su parametri alkalna fosfataza i trigliceridi, ukazivali na statističku značajnost u modelu, međutim njihova primena imala je dvosmislen i nekonkluzivan značaj (npr. visoke vrednosti triglicerida ukazuju na bolju mogućnost za uspešnu AVF, što je posledica činjenice da veoma niske vrednosti vrlo negativno utiču na uspešan ishod AVF, što svakako ne ukazuje da visoke vrednosti omogućavaju uspešnu AVF, naprotiv). Pol, takođe daje pozitivne statističke parametre za uvršćivanje u model, međutim u model je već uključen parametar -a.r., koji je zavisen od pola (bolesnici ženskog pola imaju niže vrednosti). Pored navedenog, statistički uzorak od 122 pacijenta ne predstavlja dovoljnu statističku masu da bi na osnovu pola bilo moguće pouzdano formirati logistički model.

U prethodno prikazanom višestrukim logističkim modelima pojedinačne vrednosti koeficijenta OR 95 %, iznose 1.96, 3.27 i 7.1 za parametre radijalna arterija, cefalična vena i distenzibilitet vene konsekvntno, što znači da najveći uticaj na ishod događaja ima parametar distenzibilitet vene, gotovo dvostruko veći od cefalične vene, dok najmanji uticaj ima parametar radijalna arterija. Tako, na osnovu prikazanog modela, bolesnik sa vrednošću a.r.=1.4, c.v.=1.3 i d.v.= 0.3 će imati slabe šanse za uspešan ishod AVF ( $p=0.15$ ), dok će u slučaju parametara a.r.=1.8, c.v.= 3.0 i d.v.=1.1 šanse za

uspešan ishod AVF biti vrlo visoke ( $p=0.9$ ), a ukoliko se uvrste srednje vrednosti razmatranih parametara (a.r.= 1.93, c.v.= 2.2 i d.v.=0.54) verovatnoća uspešnog ishoda iznosiće  $p=0.54$ .

Prethodni model ima za cilj izdvajanje apsolutno uspešnih ishoda AVF, dok nasuprot ovome dobijena vrednost relativno neuspešnih ishoda, podrazumeva kako neuspešne ishode AVF, tako i prolongirano uspešne ishode AVF. Zato je od posebnog značaja i izdvajanje apsolutno neuspešnih ishoda [AN] AVF. Logističkim regresionim modelom su razmatrane sve promenljive koje su u prethodnim analizama imale statističku značajnost za razmatranih odnos ishoda AVF – BMI (ekstremna težina), CRP, a.r., d.v., proliferacija vasa vasorum, vasculitis vasa vasorum i angiitis. Na osnovu sprovedene analize, izdvojeni su sledeći parametri koji imaju značajan uticaj na izdvajanje apsolutnog neuspeha, kao ishoda AVF, prema modelu:

$$\text{Logit}(p) = -0.013 \times (\text{CRP}) + 4.38 \times (\text{dv.}) + 2.06 \times (\text{a.r.}) - 3.07 \quad (p = 0.0084) \quad (16.3)$$

Imajući u vidu veličinu uzorka, u primenjenom modelu nije moguće uvrstiti više od dva parametra, pa je bilo neophodno isključiti jedan parametar iz logističkog regresionog modela. Razmatranjem, međusobnog odnosa parametara, konstatovano je da najmanji uticaj na ishod modela ima parametar –CRP, tako da je dobijen sledeći logistički regresioni model:

$$\text{Logit}(p) = 3.43 \times (\text{dv.}) + 2.49 \times (\text{a.r.}) - 3.96 \quad (p = 0.0014) \quad (16.4)$$

Indeks konkordanse za ponuđeni model iznosi C-index=0.78. Pojedinačne vrednosti parametra O.R. 95% iznose 12.0-radijalna arterija, odnosno 30.7 distenzibilitet vene. Tako, kao i u prethodnom slučaju parametar distenzibilitet vene ima dominantni uticaj za utvrđivanje apsolutno neuspešnog ishoda AVF. Potrebno je naglasiti da apsolutno neuspešni ishodi imaju malu statističku masu, zato prikazanu jednačinu treba prihvatiti sa izvesnom rezervom. S druge strane, indikativno je da u gotovo polovini neuspešnih ishoda AVF oba navedena parametra imaju niže vrednosti od prethodno definisanih kriterijuma za parametre distenzibilitet vene  $>0.4$  i radijalna arterija  $>1.6$ , a u više od 80% slučajeva je vrednosti distenzibiliteta vene bila  $\leq 0.4$ , što može predstavljati

polazni kriterijum za izdvajanje visokorizične grupe pacijenata, kod kojih je neophodno razmatrati mogućnost plasiranja nekog drugog stalnog pristupa (npr. graft).

Na osnovu prikazanog modela (jednačina 16.2), izvedena je klinički uprošćena jednačina sa sistemom skorovanja koja se može primeniti u svakodnevnoj praksi,

$$\text{Skor} = 3.5 + (\text{a.r.} > 1.6) + 2.5 \times (\text{c.v.} > 1.8) + 3 \times (\text{d.v.} > 0.4) \quad (16.5)$$

Ukoliko je bilo koji od razmatranih parametara viši od referentnih vrednosti dobijenih ROC analizom dodaje se 1, u suprotnom 0.

***Tabela V-59 Pretpostavljeni rizici uspešnosti ishoda AVF sa kliničkom primenom***

Skor	Kategorija rizika	Klinička primena
3.5-4.5	veoma visok rizik	Razmotriti drugu opciju za stalni vaskularni pristup (proksimalna AVF, graft,...)
4.5-7.0	izražen rizik	Detaljna preoperativna priprema i kreiranje AVF sa posebnom pažnjom i kontinuiranim nadzorom do eventualne maturacije AVF
7.0-9.0	umeren rizik	Prihvatljiv rizik za izradu AVF
9.0-10	nizak rizik	Velika verovatnoća uspeha AVF

## VI DISKUSIJA

---

U vreme kada je radiocefalična AVF bila prvi put opisana od strane Brescia i Cimina, pre skoro 50 godina, prosečna starost bolesnika je bila 43 godine, osnovni razlog terminalne bubrežne slabosti bio je hronični glomerulonefritis, a neuspeh maturacije AVF je bio 11% (Brescia et al. 1966). Međutim, odlike populacije bubrežnih bolesnika vremenom su se menjale. Napredak u tehnologiji hemodijalize (bikarbonatna dijaliza, hemodijafiltracija, Highflux dijalizatori) i otkriće eritropoetina, analoga vitamina D, kalcimimetika, nekalcijumskih vezača fosfata, doprineli su efikasnijem lečenju komplikacija bubrežne slabosti (anemija, bolesti kostiju) i samim tim i produžetku životnog veka bubrežnih bolesnika. S druge strane, uslovi života, navike u ishrani, rasna i genetska predispozicija usloveli su značajno veći udeo dijabetesa u nastanku bubrežne slabosti i prisutnim komorbiditetima, posebno u SAD i Velikoj Britaniji (US renal data system, 2009; The UK Renal Registry, 2003). Kao posledicu imamo veće prisustvo komorbidnih stanja i udeo starijih bolesnika u hemodijaliznoj populaciji što u izvesnoj meri zavisi i od posmatranog regiona.

### 17. KRITERIJUM PRVE KANULACIJE, MATURACIJE I USPEŠNOG ISHODA AVF

Postojanje razlika u populaciji bubrežnih bolesnika, prisutnim komorbiditetima kao i različitim uslovima hemodijalize, uslovile su postojanje i razlika u pristupu rešavanju problematike vaskularnih pristupa, kriterijumima maturacije i vremena kanulacije AVF, a samim tim i različitim rezultatima između evropskih, azijskih i američkih autora:

- vaskularne proteze su bile dominantni vid vaskularnog pristupa u SAD do 2002 godine (58% AVG vs 24% AVF kod prevalentnih bolesnika na HD) za razliku od Evrope (10% AVG vs 80% AVF kod prevalentnih bolesnika na HD), a implantacija ovog pristupa zahteva veći dijametar krvnog suda koji je po pravilu lociran proksimalno podlaktno ili nadlaktno (Pisoni et al. 2002),
- veliki procenat pripadnika crne rase među hemodijaliznom populacijom u SAD, predstavlja rizik za neuspešan ishod AVF (Lok et al. 2006). Razlog je znatno

veće prisustvo periferne vaskularne bolesti i koronarne arterijske bolesti kod pripadnika crne rase u poređenju sa belom rasom (Obialo et al. 2003),

- američki K-DOQI vodič navodi pravilo 3 šestice kao kriterijum za maturisanu AVF : protok kroz AVF od 600ml/min, dijametar vene od 6mm koja je postavljena na dubini od 6mm od površine kože (NKF-KDOQI Guideline for vascular acces, update 2006),
- efektivni protok krvi tokom hemodijalize se značajno razlikuje po regionima (srednji Qb u Evropi je 300ml/min, u Japanu 196.5ml/min u poređenju sa 412ml/min u SAD,  $P < 0.0001$ ) (Saran et al. 2004).

Visoki protoci krvi tokom hemodijalize u SAD se primenjuju radi dovoljne isporuke doze dijalize kao i zbog primene hemodijafiltracije koja zahteva visoke protoke krvne pumpe ( $Q_b = 350-450$ ml/min). S druge strane, primena hemodijafiltracije u državnim hemodijaliznim centrima Srbije ne prelazi 20%, dok je za bikarbonatnu hemodijalizu (kao standard hemodijaliznog lečenja u Srbiji) dovoljan protok krvne pumpe od 200-300ml/min.

Vremenski period od kreiranja AVF do momenta njene prve kanulacije (punkcije) se naziva period maturacije ili "sazrevanja" AVF. Postoje razlike u stavovima po pitanju optimalnog vremena prve kanulacije AVF (engl.first cannulation time-FCT) između različitih zemalja.

Podaci iz DOPPS studije su pokazali da se u 74% hemodijaliznih centara u Japanu i u 50% evropskih centara, AVF punktiraju pre isteka mesec dana od konstruisanja, dok se ovaj pristup primenjuje u manje od 2% centara u SAD (Saran et al. 2004). Analizirana je i povezanost primarnog neuspeha AVF u zavisnosti od vremena prve kanulacije i zaključak je da punkcija AVF pre isteka mesec dana nije povezana sa većim negativnim ishodom AVF (Saran et al. 2004). Međutim, Rayner savetuje da prvu punkciju AVF treba izbegavati pre isteka dve nedelje od kreiranja (Rayner et al. 2003). Grupa autora iz Italije analizirajući vreme prve kanulacije u odnosu na primarni neuspeh zaključuje da period od najmanje 30 dana treba ostaviti za maturaciju primarne AVF. Oni navode, da se verovatnoća primarnog I sekundarnog neuspeha AVF smanjuje 5% za svake dve

nedelje perioda maturacije, sa tačkama preloma na 15-om i 30-om danu (Brunori et al. 2005). Saran savetuje da procena spremnosti AVF za početak eksploatacije treba da bude zasnovana na kliničkom pregledu, kao i na tehnikama objektivnog merenja kao što je kolor Doppler ultrazvučni pregled. On preporučuje da kanulaciju AVF stare < 2 nedelje treba izbegavati, kanulaciju AVF stare od 2-4 nedelje treba sprovoditi samo pod supervizijom i uz dozvolu iskusnog nefrologa i/ili hirurga i to elektivno, a nipošto u slučaju nužde i da je verovatna, sigurna kanulacija AVF starije od 4 nedelje (Saran et al. 2005).

Kad je u pitanju vreme prve kanulacije, iskustvo i višegodišnja praksa u našem centru su u skladu sa preporukama Sarana (Saran et al. 2005) i Basila (Basile et al. 2005), kao i sa podacima iz većine evropskih hemodijaliznih centara i Japana (Saran et al. 2004).

Vezano za vrstu i uslove hemodijalize, u našem slučaju, kao i u većini državnih hemodijaliznih centara u Srbiji bikarbonatna hemodijaliza je standard, sa vremenom trajanja od 4-5h i protokom krvi od (Qb) 200-300ml/min.

Na osnovu našeg iskustva, ove uslove je moguće u većini slučajeva, ispuniti nakon perioda maturacije od 4 nedelje, što su i bili polazni zadati kriterijumi u ovoj studiji.

Rezultati ove studije su pokazali visoku stopu primarnog uspeha AVF od 69% (slika V-5), dok se procenat uspeha nakon druge intervencije povećao na 89% (slika V-6).

Od ukupno 122 bolesnika kod 109 (89%) je postignut uspešan ishod AVF nakon prve i ponovljene intervencija. Od toga, 65 bolesnika (53%) je dostiglo zadate kriterijume maturacije nakon 4 nedelje, dok je 44 bolesnika (36%) imalo maturaciju prolongiranog toka, pa je dostiglo navedene kriterijume nakon 8 nedelja (slika V-6).

Malovrh navodi uspeh od 80.2 % kod distalno kreiranih AVF nakon perioda maturacije od 12 nedelja (Malovrh 2002), dok Robbin navodi period maturacije od dva do četiri meseca (Robbin et al. 2002), protok meren nad ishodnom venom AVF od 500ml/min i minimalni dijametar vene od 4mm kao kriterijume maturisanosti AVF. Feldman navodi

uspeh nativnih AVF od 55.5% pri čemu je period maturacije prosečno 75 dana, a kao kriterijum maturisane AVF se navodi najmanje šest uspešno obavljenih hemodijaliznih seansi (Feldman et al. 2003). Ovi kriterijumi se odnose za podlaktične i nadlaktične AVF. Slične rezultate ima i studija Loka i saradnika, sa 61% uspešno maturisanih AVF tokom perioda od jednog do šest meseci (Lok et al. 2006). Period maturacije od 6-8 nedelja navodi grupa autora iz SAD (Peterson et al. 2008) sa primarnim neuspehom od 40% uprkos postavljenim visokim kriterijumima za odluku o kreiranju native AVF (dijametar a.radialis od 2mm i minimalni dijametar vene od 2.5mm).

Bolesnici u ovoj studiji su bili prosečne starosti od 55 godina (tabela V-1), oboljenje koje je u najvećem broju slučajeva dovelo do terminalne bubrežne slabosti je bila hipertenzija, dok je neuspeh maturacije AVF bio 11% (slika V-9). Dobijeni rezultati od 11% bolesnika sa nematurisanim AVF je u skladu sa prvim rezultatima od pre 56 godina, Brescia i Cimina (Brescia et al. 1966), kao i sa rezultatima Malovrha (Malovrh 2002).

Imajući u vidu, da je u mnogim zemljama očekivani period maturacije od osam nedelja do šest meseci (Peterson et al. 2008), možemo smatrati da je rezultat dobijen u ovoj studiji od 89% maturisanih AVF nakon osam nedelja visok procenat.

## **18 DEMOGRAFSKI PARAMETRI I ISHOD ARTERIOVENSKE FISTULE**

### **18.1 Pol**

Uticaj pola na ishod AVF je do sada bio predmet mnogih studija. Neki autori su ukazali da je ženski pol nezavisni faktor rizika za ishod AVF. Tako, Robbin navodi manju šansu za uspeh AVF kod žena u odnosu na muškarce (40% vs. 67%,  $p=0.015$ ), pri čemu godine starosti, lokacija AVF i prisustvo dijabetesa nisu od uticaja (Robbin et al. 2002).



Miller savetuje izbegavanje podlaktične AVF kod osoba starijih od 65 godina, žena i dijabetičara (adekvatnost podlaktne AVF kod žena je 7%, starijih od 65 god 12% i dijabetičara 21%). Kao razlog izbegavanja podlaktičnih AVF kod žena navodi manji dijametar arterija u odnosu na muškarce (Miller et al. 1999). Studija Allona i saradnika upućuje na značajan porast procenta podlaktičnih AVF kod žena (7-36%) i dijabetičara (21-50%) uz preoperativni UZ mapping (Allon et al. 2001) . Podaci dobijeni u ovoj studiji se odnose na podlaktične, distalne AVF.

Korelaciona analiza uticaja demografskih parametara na ishod AVF je pokazala jedino postojanje značajne povezanosti ishoda AVF i pola (tabela V-9).

Analiza varijanse je potvrdila prethodnu korelacionu analizu i pokazala da se muškarci i žene značajno razlikuju po ishodu AVF. Dalja post-hoc analiza je pokazala da žene imaju veću šansu za ishod u smislu prolongiranog uspeha ili neuspeha za razliku od muškaraca (tabela V-15 i slika V-11). ROC analiza za pol je ukazala (senzitivnost 66.2% , specifičnost 59.6%, CI 95% uz  $p=0.0035$ ) na povezanost muškog pola sa apsolutnim uspehom (AU) (slika V-32), što je potvrđeno i logističkom regresionom analizom (tabela V-38).

Analiza dobijenih rezultata je pokazala da osobe žene imaju manju šansu za uspešan ishod AVF u smislu maturacije unutar 4 nedelje (39% vs 65%). Osobe ženskog pola su imale više ishoda u smislu prolongiranih maturacija AVF (46% vs 27%), kao i neuspešnih ishoda (14% vs 8%) u odnosu na muškarce (tabela V-27), odnosno imaju značajno veću šansu za ishod u smislu relativnog neuspeha (prolongirani uspeh i neuspeh AVF) u poređenju sa muškarcima (OR 0.35,  $p<0.005$ ) (tabela V-38).

Međutim, iako su žene inicijalno " neuspešnije" u poređenju sa muškarcima, nakon produženog perioda maturacije od 8 nedelja konačan ishod maturisanih AVF se kod osoba ženskog pola povećava sa 39% (22/58 ) na 85% (48/56), odnosno nema razlike u ishodu AVF između muškog i ženskog pola nakon produženog perioda od 8 nedelja (slika V-33), (OR 0.49,  $p=0.238$ ) tabela V-38.

Razlog je postojanje razlike u dijametri krvnih sudova između polova. Naime, dijametri arterijskih krvnih sudova (a.r, Ab 0 i Ab cuff) su značajno manji kod žena u odnosu na muškarce, dok se dijametar cefalične vene značajno ne razlikuje (tabela V-23). Kao posledica te razlike i izmereni protoci kroz AVF se tokom perioda praćenja značajno razlikuju po polu (tabela V-24).

Međutim, poređenjem protoka nultog dana (Q 0) po kategorijama ishoda i polu, izdvaja se značajna razlika samo u kategoriji uspešnih AVF (tabela V-30). Ova razlika se praćenjem 14 i 28-og dana više ne održava. Mogući razlog nepostojanja razlike u protocima uprkos razlici u dijametrima a.r., a.b i c.v. bi mogao biti bolja funkcija endotela kod žena, što je i pokazano korelacionom analizom i poređenjem značajnosti razlika po polu (tabela V-11 i V-23), kao i ne postojanja razlike u distenzibilitetu cefalične vene žena u poređenju sa muškarcima (tabela V-23). Razlog bolje f-je endotela kod žena bi mogao biti manji broj pušača i bivših pušača u poređenju sa muškarcima (22/56 vs. 42/66;  $p=0,06$ ) mada uz graničnu značajnost razlike (s obzirom na broj ispitanika). Žene su, takođe imale i značajno manje debljine intimamedije kako brahijalnih (IMTbr) tako i karotidnih arterija (CIMT) (Tabela V-23).

Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa rezultatima Caplina i saradnika o nepostojanju razlike u dijametri vena i procentu uspešno maturisanih AVF po polu (Caplin et al. 2003).

Kada su u pitanju dijametri arterijskih krvnih sudova, Caplin navodi nešto manje dijametre arterija kod žena distalno podlaktno, ali bez statističke značajnosti. Miller u svojoj studiji navodi da žene imaju značajno manju šansu za uspešan ishod kako podlaktičnih tako i nadlaktičnih AVF, bez razlike u dijametrima vena, dok se razlikuju u odnosu na muškarce u dijametri arterijskih krvnih sudova (0.25 vs 0.28,  $p= 0.004$ ) (Miller et al. 2003).

Ono što razlikuje ovu studiju od prethodnih je analiza ishoda isključivo podlaktičnih distalnih AVF i to u odnosu na dva vremenska perioda: rani period maturacije od 4

nedelja i produženi period maturacije od 8 nedelja, kao i pokušaj definisanja varijabli vezanih za pol koje imaju uticaj na ishod AVF.

## **18.2 Godine starosti**

Brojne studije su analizirale stopu uspeha AVF kod starije populacije sa oprečnim zaključcima (Bessias et al. 2008). Lok je analizirao 445 bolesnika sa primarnom AVF i nakon sprovedene multivarijantne logističke regresione analize izdvojio kliničke prediktore za neuspeh maturacije - failure to mature (FTM): godine, belu rasu, prisustvo periferne vaskularne bolesti (PVD) i koronarne arterijske bolesti (CAD) (Lok et al. 2006). Lazarides u svojoj meta analizi 13 kohortnih observacionih studija zaključuje da postoji povećan rizik od neuspeha radiocefaličnih AVF kod starijih bolesnika nakon perioda od 12(odds ratio [OR] 1.525;  $p=0.001$ ) i 24 meseca (OR, 1.357;  $p=0.019$ ), kao i značajan benefit od kreiranja proksimalnih brahiocefaličnih AVF ( $p=0.04$ ) (Lazarides et al. 2007).

Analizom godina starosti 122 bolesnika, nije nađena povezanost godina i ishoda AVF.

Naši podaci su u saglasnosti sa autorima koji ne dovode godine starosti u vezu sa povećanim rizikom od neuspešnog ishoda nativnih AVF (Feldman et al. 2003; Miller et al. 2003; Wang et al. 2008) i slažemo se sa autorom da starije bolesnike inicijalno treba uzeti u razmatranje za opciju nativne AVF (Bessias et al. 2007).

Kod naših ispitanika godine su bile pozitivno korelisane sa koronarnom arterijskom bolesti, debljinom intimamedije zajedničke karotidne arterije- (CIMT), IMT brahijalne arterije i prisustvom i izraženosti kalcifikacija zajedničke karotidne arterije (ACC kal), što je u saglasnosti i sa podacima iz literature (Cheung et al. 2000).

## **18.3 Indeks telesne mase -BMI**

Podaci nekih studija navode ređu zastupljenost nativnih AVF kod gojaznih bolesnika. Allon et al. 2000; Pisoni et al. 2002).

Kao mogući razlozi se navode: ređe donošenje odluke o kreiranju AVF kod gojaznih bolesnika, viša stopa primarnog i sekundarnog neuspeha (Kats et al. 2007).

Gojazne osobe imaju veći procenat podkožnog masnog tkiva, zbog čega su njihovi krvni sudovi dublje postavljeni nego što je to kod osoba bez viška težine. Iz tog razloga CDU je metoda kojom se takvi krvni sudovi mogu lako identifikovati, izmeriti, a samim tim i povećati pozitivan ishod AVF (Miller et al. 1999). Neretko, ovi bolesnici zahtevaju i dodatnu intervenciju u smislu postavljanja ovih AVF površnije, tzv "superficializaciju" vene u cilju olakšane punkcije.

Kats navodi da se primarni uspeh AVF nije razlikovao (46 vs 41%,  $p=0.45$ ) između gojaznih ( $BMI >30\text{kg/m}^2$ ) i negojaznih ( $BMI <30\text{kg/m}^2$ ), dok je sekundarni uspeh ("preživljavanje "AVF nakon primarnog uspeha) bio značajno niži kod gojaznih bolesnika (HR 2.74; (95% CI, 1.48–7.90);  $p=0.004$ ) (Kats et al. 2007). Autori kao moguće razloge navode veći procenat bolesnika crne rase, dijabetičara, kao i potencijalan uticaj CRP-a. Chan navodi povećan rizik od neuspeha maturacije AVF samo kod ekstremno gojaznih ( $BMI >35\text{kg/m}^2$ ) (OR 3.66 95% CI 1.27–10.55;  $p = 0.017$ ).

Naši podaci su pokazali šestostruko povećan rizik od neuspeha AVF kod pothranjenih ( $BMI < 18.5\text{ kg/m}^2$ ) i gojaznih ( $BMI > 30\text{kg/m}^2$ ) (tabela V-42).

U slučaju pothranjenih bolesnika razlog neuspeha bi mogao ležati u tzv. MIA sindromu koji obuhvata pothranjenost, inflamaciju i aterosklerozu, što bi svakako trebalo ispitati, dok kod ekstremno gojaznih bolesnika potreba za dodatnim intervencijama u smislu superficializacije AVF.

Markere neuspeha AVF (PAI, MCP-1, IL-6, TNF alfa, hiperlipidemija) koje je De Marchi u svojoj studiji prvi pomenuo (De Marchi et al. 1996), kasnije su neki autori povezali sa sa BMI (Chan et al. 2008).

## **19. BIOHEMIJSKI PARAMETRI I ISHOD AVF**

### **19.1 Alkalna fosfataza i parathormon**

Stanje terminalne bubrežne slabosti je povezano sa brojnim hormonskim i metaboličkim poremećajima, od kojih su anemija i metabolička bolest kostiju dve najznačajnije.

Metaboličku bolest kostiju karakteriše poremećaj metabolizma kalcijuma i fosfora uz povišen ili snižen nivo parathormona (PTH). Uticaj PTH na vaskularne endotelne ćelije, rast i funkciju glatkomišićnih ćelija je pokazan u eksperimentalnim i humenim modelima

(Rostand, Drueke 1999; Usdin et al. 1998).

Studija Grandaliana je ispitala uticaj nivoa PTH na ishod i preživljavanje nativnih AVF. Njihovi podaci su pokazali da je PTH bio značajno viši kod tromboziranih AVF (305 vs. 624 pg/ml,  $p < 0.001$ ), kao i da se rizik od tromboze povećava za 30% sa porastom PTH za svakih 100pg/ml (Grandaliano et al. 2003)

Podaci drugih autora su drugačiji. Miller ne nalazi razliku u adekvatnosti AVF kod bolesnika sa PTH koji je  $>$  ili  $<$  od 500 pg/ml (Miller et al. 1999). Liu navodi proizvod kalcijuma i fosfora kao faktor rizika za preživljavanje AVF nakon perkutane transluminalne angioplastike, dok nivo PTH ne navodi kao značajan faktor rizika za preživljavanje AVF (Liu et al. 2007).

U našoj studiji, PTH se nije pokazao direktnim faktorom od uticaja na ishod AVF. Tačnije, nivo PTH je bio pozitivno korelisan sa nivoom alkalne fosfataze, koja je bila pozitivno korelisana sa ishodom AVF ( $r=0.24$ ). PTH je bio i negativno korelisan sa serumskim kalcijumom. Analiza varijanse je pokazala postojanje statistički značajne razlike u nivou alkaline fosfataze u odnosu na ishod AVF, pri čemu ne postoji značajna razlika unutar izdvojenih grupa ishoda AVF (tabela V-16). ROC analiza je kao graničnu vrednost za ishod u smislu apsolutno uspešnih u odnosu na relativno neuspešne izdvojila alkalnu fosfatazu veću od 67mmol/l (slika V-34), što je potvrdila i

regresiona analiza (tabela V-42). Nivo alkaline fosfataze od 67mmol/l je sredina opsega normalnih vrednosti tako da se i ne može postaviti jasan zaključak. Analiza na većem broju bolesnika, kao i određivanje frakcija alkalne fosfataze, bi možda rasvetlila i pojasnila odnos PTH-AF-Ca, kao i njihov uticaj na ishod AVF.

## 19.2 Trigliceridi

Stanje terminalne bubrežne slabosti je povezano sa većim kardiovaskularnim mortalitetom i morbiditetom u čijoj osnovi leže tradicionalni, netradicionalni faktori rizika i tzv MIA sindrom (malnutricija, inflamacija, ateroskleroza) (Pecoits-Filho et al. 2002). Povezanost tromboze vaskularnih pristupa i lipidnih abnormalnosti je i ranije ispitivana.(Goldwasser et al. 1994; Lok et al. 2006).

DeMarchi navodi hipertrigliceridemiju kao prediktor neuspešnog ishoda AVF u prospektivnoj studiji na 30 bolesnika. On navodi da bolesnici u terminalnoj bubrežnoj slabosti imaju viši nivo triglicerida u odnosu na populaciju zdravih (1.7 mmol/l vs 1.08 mmol/l, ), dok oni sa disfunkcijom AVF imaju viši nivo trig u odnosu na one bez disfunkcije (3.11 mol/l vs 1.7 mmol/l,  $p<0.001$ ) (De Marchi, 1996)

Naši podaci su pokazali da nivo triglicerida  $>1.39$ mmol/l predstavlja graničnu vrednost koja odvaja apsolutni uspeh u odnosu na relativni neuspeh (ROC kriva, slika V-33), što praktično znači da osobe koje imaju viši nivo triglicerida imaju veću šansu za uspeh AVF u odnosu na one sa nižim vrednostima. Na prvi pogled, to deluje zbunjujuće. Međutim, imajući u vidu da su trigliceridi bili negativno korelisani sa brojem leukocita ( $r=-0.218$ ), CRP-om ( $r=-0.208$ ), a pozitivno korelisani sa serumskim albuminom ( $r=0.22$ ), holesterolom ( $r=0.58$ ) i distenzibilitetom vena ( $r=0.242$ ) (tabele V-10 i V-11) upućuje na potencijalnu moguću ulogu ranije pominjanog MIA sindroma na neposredni ishod AVF, što bi mogao biti predmet daljih istraživanja.

### 19.3 Adhezioni molekuli

VEGF predstavlja potentni faktor angiogeneze koji utiče na preživljavanje endotelijalnih ćelija, njihovu proliferaciju i migraciju (Tammela et al. 2005). Pored toga on deluje i kao proinflamatorni citokin, povećavajući propustljivost endotelijalnih ćelija i pospešujući adhezione molekule da vežu leukocita na membrane endotelijalnih ćelija (Kim et al. 2001). Ranije je pokazano da povećana ekspresija VEGF receptora na površini glatkomišićnih ćelija i makrofaga može u aterosklerozno izmenjenoj intimi humanih koronarnih arterija delovati kao lokalni endogeni regulator f-je endotelnih ćelija (Chen et al. 1999). Povećan nivo VEGF-a je nađen kod bolesnika sa perifernom arterijskom okluzivnom bolesti (PAD) (Roller et al. 2001). Podaci o nivou VEGF a kod hemodijaliznih bolesnika su oprečni : povišen nivo u odnosu na nedijaliznu populaciju (Pawlak et al. 2006), ili bez razlike u odnosu na zdravu kontrolu (Eizawa et al. 2003).

De Marchi ukazuje na postojanje povišenog nivoa VCAM-a kod hemodijaliznih bolesnika u poređenju sa zdravom kontrolom, dok je IL-6 kod bolesnika koji su razvili stenozu AVF bio značajno povišen i pozitivno korelisan sa fibrinogenom (De Marchi et al. 1996). Zohny i Abd El-Fattah su ispitivali nivo VEGF-a i VCAM-a kod 62 bolesnika na hroničnoj hemodijalizi. 32/64 su u ranijoj istoriji imali jednu ili više tromboza vaskularnog pristupa. Poređenjem sa zdravom kontrolom sve grupe bolesnika su imale značajno više vrednosti oba parametra ( $Z = -6.494$ ,  $p = 0.000$ ) s tim što su međjugrupno uočene značajno više vrednosti VEGF i VCAM u grupi sa tromboziranom AVF u poređenju sa onima bez tromboza, čak su i nivoi oba parametra bili značajno viši poređenjem bolesnika sa 1, 2 ili više epizoda tromboze AVF. Autori zaključuju da povišen nivo s-VCAM - 1 u bolesnika sa tromboziranom AVF može podstaći vaskularne glatkomišićne ćelije na proliferaciju i posledičnu neointimalnu hiperplaziju i trombozu AVF, kao i da oba markera (VCAM I VEGF) mogu biti prediktori uspeha AVF (Zohny et Abd El-Fattah M, 2008).

Analiza naših podataka nije pokazala bilo kakav uticaj navedenih markera na rani ishod AVF.

## 20 MORFOLOŠKI I FIZIOLOŠKI (FUNKCIONI) PARAMETRI I ISHOD AVF

### 20.1 Unutrašnji dijametar arterija

Preporučene vrednosti minimalnog dijametra arterije za uspešan ishod podlaktične AVF u literature su različite. Tako, neki autori navode dijametar od 1.5mm (Malovrh 2002, Parmer et al. 2007), drugi 1.6mm (Wong et al. 1996), dok Korten uzima graničnu vrednost od  $\geq 2.1$ mm (Korten et al. 2007).

Svakako da veličina arterijskog krvnog suda koji daje -"hrani " (eng.feeding) krv AVF, doprinosi njenom boljem ishodu, jer je dotok krvi (eng.inflow) u AVF veći ukoliko je i veći dijametar krvnog suda. Tako, da je i očekivano, da sa povećanjem dijametra arterije i verovatnoća pozitivnog ishoda AVF bude veća. Međutim, podaci i nisu takvi. Silva navodi neuspeh od svega 8.3% primarnih podlaktičnih AVF kod 108 bolesnika, pri čemu je kriterijum za kreiranje podlaktne native AVF bio dijametar dijametar radijalne arterije  $\geq 2$ mm i cefalične vene  $\geq 2.5$ . Kod 58 od 108 bolesnika vene nisu mogle biti identifikovane kliničkim pregledom (Silva et al. 1998) . Iste kriterijume kao i Silva za konstrukciju AVF koristio je i Lockhart , s značajno nižim procentom uspešnih AVF od svega 36% (Lockhart et al. 2004).

Na osnovu sprovedenih analiza u ovoj studiji ( ROC, ANOVA, univarijantna regresiona analiza) izdvojena je granična "cut off "vrednost a.r.  $>1.6$ mm za pozitivan ishod AVF. Šansa za apsolutni uspeh u odnosu na apsolutni neuspeh je 13.26 puta veća, ukoliko je a.r.  $>1.6$ mm (tabela V-51).

S druge strane, u ovoj studiji su mereni promeri ne samo radijalne arterije, koja je direktno spojena u AV anastomozu već i glavne (brahijalne) arterije, čije su grane radijalna i ulnarna arterija. ROC analiza za brahijalnu arteriju je pokazala graničnu vrednost od 3.43 mm koja izdvaja uspeh od relativnih neuspeha (slika V-36). Prema tome, nije samo dijametar arterije koja učestvuje u formiranju anastomoze presudan za ishod AVF, već i dijametar arterije koja nju ishranjuje -" feeding". Uostalom, preporuke



za merenje protoka kroz AVF su bazirani na merenju protoka kroz brahijalnu arteriju, bez obzira da li je anastomoza postavljena distalno, intermedijarno ili proksimalno podlaktno (Wiese et al. 2004; van Hooland et al. 2010).

Što se tiče isključivo promera radijalne arterije, dobijeni podaci su u saglasnosti sa podacima Malovrha, Parmara i Wonga (Malovrh 2002, Parmer et al. 2007; Wong et al. 1996)

## **20.2 Indeks rezistencije radijalne arterije**

Tri studije su ispitivale UZ preoperativni odgovor arterije na test reaktivne hiperemije i njen uticaj na ishod AVF. Malovrh je našao da smanjen odgovor na reaktivnu hiperemiju, što je definisano indexom rezistencije  $RI > 0.7$  prognozira brzi neuspeh AVF (61% vs 5%). Isto tako, pokazao je značajno veći porast u protoku kroz AVF kod arterija sa  $RI < 0.7$  (Malovrh, 2002). Nasuprot njemu, Lockhart i saradnici (Lockhart et al. 2004) nisu našli razlike u ishodu AVF u odnosu na hiperemijski odgovor: Jedino je kod žena bilo više adekvatnih AVF za dijalizu sa hiperemijskim odgovorom koji je definisan kao promena u sistolnoj brzini  $\Delta PSV \geq 0$ . Ova studija je isključila radijalnu arteriju  $< 2$  mm za izradu AVF, pri čemu žene imaju manji kalibar krvnih sudova u odnosu na muškarce. Wall nije našao razliku u funkcionalnoj primarnoj prohodnosti AVF i hiperemijskom odgovoru ( $\Delta PSV > 5$  cm/sec), s tim da su značajno veću sekundarnu prohodnost nakon revizije imale AVF sa hiperemijskim odgovorom (Wall et al. 2004).

Ove studije su heterogene za poređenje, ali upućuju da hiperemijski odgovor može biti koristan dopunski test kod krvnih sudova graničnog kvaliteta ili kalibra (Ferring et al. 2008).

Analiza podataka dobijenih u ovoj studiji nije pokazala uticaj testa reaktivne hiperemije i indeksa rezistencije (RI) na ishod nativnih podlaktičnih AVF, dok pozitivna korelaciona veza između ishoda i pulsog sitolnog protoka-PSV (tabela V-11), u daljoj analizi ishoda i pola nije pokazala statističku značajnost (tabela V-29).

### **20.3 Unutrašnji dijametar vena**

Različiti autori su dali različite preporuke vezano za granični preoperativni dijametar vena. Graničnu vrednosti od 1.6mm su dali Wong i Malovrh (Wong et al. 1996, Malovrh 2002) potom Mendes 2mm (Mendes et al. 2002), dok je Silva objavio dobar ishod AVF sa minimalnim dijametrom vena sa tourniquetom od 2.5mm (8% rani neuspeh, 85% funkcionalna primarna prohodnost nakon godinu dana) (Silva, 1998).

Na osnovu sprovedenih analiza (analiza varijanse, konstruisanje ROC krive) na 122 bolesnika, dobijena je granična vrednost cefalične vene za pozitivan ishod AVF >1.8 mm (tabela V-17, slike V-19 i V-39). Tačnost ove vrednosti je potvrđena i univarijantnom logističkom regresionom analizom (tabela V-53). Vrednost cefalične vene od 1.8mm je između graničnih vrednosti koju su preporučili pomenuti autori i ona u našem slučaju najjasnije izdvaja kategoriju uspešnih od neuspešnih AVF (OR 10.29, CI 2.48-42.63, p= 0.002).

### **20.4 Distenzibilitet vena**

Nakon spoja vene sa arterijom dolazi do porasta protoka kroz venu i njene posledične dilatacije. Koliko će se vena dilatirati zavisi od karakteristika njenog zida na koje utiču ranije punkcije i prisustvo predhodnih procesa zapaljenja. Različiti autori su koristili različite metode za sticanje uvida u mogućnost vene da se dilatira : toplu vodu (Bemmelen et al. 2005), proksimalnu vensku kongestiju pod poveskom (Malovrh, 2002), položaj supinacije (Tordoir and Mickley, 2005). Malovrh navodi značajnost disenzibiliteta vena u predikciji ranog neuspeha (porast dijametra od 12% kod neuspešnih AVF u poređenju sa 48% u bolesnika sa uspešnim AVF. Lockhart objavljuje da je dijagnoza adekvatnost radiocefalične AVF slična ze venu preoperativno  $\geq 2.5\text{mm}$  i onih koje se jedino nakon tourniquet dilatiraju  $\geq 2.5\text{mm}$  (Lockhart et al. 2006). van den Linden navodi venski distenzibilitet kao značajan faktor primarnog uspeh podlaktičnih AVF, dok dijametar lumena vene nije od prediktivnog značaja (van den Linden et al. 2006).

Kim i saradnici su merili promenu dijametra cefalične vene primenom venografije bez i pod tourniquet-om kod 50 bolesnika i našli da vene čiji se dijametar povećao za  $>0.35\text{mm}$  (senzitivnost 67.5% i specifičnost 60%) su imale 7.4 puta veću šansu za uspešan ishod AVF u smislu maturacije (OR 7.42,  $p=0.01$ ) (Kim et al. 2011).

U našem radu, kao faktor od značaja za predikciju uspeha maturacije AVF se izdvojio i distenzibilitet cefalične vene. Promena dijametra pod povskom od  $>0.4\text{mm}$  je parametar koji nam jasno (senzitivnosti 62.4%, specifičnosti 76.4% ,  $p= 0.0032$ ) izdvaja kategoriju uspeha u odnosu na kategorije prolongirani uspeh i neuspeh (slika 13.9). Bolesnici čija se vena dilatirala  $>0.4\text{mm}$  su imali skoro 7 puta veću šansu za uspešan ishod u odnosu na neuspeh (OR 6.98,  $p=0.004$ ), dok je nešto manja šansa za relativan uspeh (uspeh+prolongirani uspeh) u odnosu na neuspeh (OR 5.53,  $p=0.008$ ).

Na ovaj način se DV izdvojio kao faktor od značaja za pozitivan ishod AVF kako uspešnih, tako i prolongirano uspešnih AVF.

Naši podaci su u saglasnosti sa podacima autora koji su ranije ukazali na značaj distenzibiliteta vena kao funkcionog parametra na pozitivan ishod AVF (Malovrh, 2002; van den Linden et al. 2006, Kim et al. 2011). DV je u našoj studiji izražen u mm (kao razlika dijametra vene pre i nakon testa proksimalne venske kompresije), dok su drugi autori ovaj parametar izražavali u procentima (Malovrh 2002) ili u ml/mmHG ( van den Linden J et al. 2006). Analiza naših rezultata DV izražene u % nije dala značajne rezultate. Imajući u vidu, da je rezultat od 0.4mm dobijen i potvrđen na osnovu sprovedene analize varijanse, ROC analize i univarijantne regresione analize možemo ga, kao i način izražavanja DV (u mm) smatrati preciznijim u odnosu na rezultate drugih autora.

Metod proksimalne venske kompresije pod povskom i merenje dijametra vene ultrazvukom, koji smo koristili u ovom radu se razlikuje od metode Kima i saradnika. On je lako izvodljiv, reproducibilan, ne zahteva dodatnu aparaturu ni izlaganje kontrastu, te se može koristiti i u manjim bolničkim centrima.

Broj ispitivanih bolesnika u našem radu je više nego dva puta veći (50 vs. 122), a dobijena vrednost graničnog distenzibiliteta vena je slična (0.35 vs 0.4mm).

## **21. PATOHISTOLOŠKE PROMENE ZIDA VENE I USPEH AVF**

Pojedini autori ukazuju na postojanje promena na venama bolesnika u terminalnoj bubrežnoj slabosti u smislu zadebljanja zida kao posledica neointimalne hiperplazije. Ove promene su prisutne pre formiranja AVF (Wali et al. 2006, Lee et al. 2011) i njihov raspon se kreće od vrlo blage neointimalne hiperplazije do izraženog zadebljanja intima-medije sa luminalnom stenozom (Lee et al. 2011). Moguće je da distenzibilitet vene, kao njena funkcionalna karakteristika može biti odraz prisustva navedenih morfoloških promena njenoga zida. S druge strane naši rezultati su pokazali veći rizik od neuspeha maturacije AVF u svim slučajevima prisustva proliferacije krvnih sudova vasa vasorum, vaskulitisa vasa vasorum, prisustva upalnih promena vena (angiitis), dok su promene u smislu hipertrofije i hiperplazije endotelne ćelije bile na pragu statističke značajnosti (tabela V-58). Nedostak ove studije je odsustvo imunohistohemijske analize kojom se jasno može pokazati prisustvo različitih tipova ćelija (fibroblasti, glatko-mišićne ćelije, endotelne ćelije), kao i nedovoljni broj ispitanika. U svakom slučaju, dalja istraživanja na ovom polju, na većem uzorku će svakako doneti boljem razjašnjenju povezanosti histomorfoloških promena i funkcionalnih karakteristika krvnog suda.

## VII ZAKLJUČAK

---

Ispitivanje sprovedeno u ovom radu je obuhvatilo 122 bolesnika u terminalnoj fazi hronične bubrežne slabosti kojima je u cilju pripreme za hronični program hemodijalize kreirana nativna radiocefalična arteriovenska fistula. Osnovni cilj istraživanja je bio da se ispita uticaj različitih faktora na ishod arteriovenskih fistula za hemodijalizu.

Analizom dobijenih rezultata može se konstatovati sledeće:

1. Uspešna maturacija nativne radiocefalične AVF postignuta je u 53% bolesnika nakon 4 nedelje, a u značajno većem procentu (89%) nakon 8 nedelja,
2. Godine starosti, osnovna bubrežna bolest i prisustvo kardiovaskularnih bolesti se nisu pokazali kao faktori od uticaja na ishod nativnih radiocefaličnih AVF,
3. Pothranjeni i gojazni bolesnici imaju veći rizik od neuspešnog ishoda AVF u odnosu na bolesnike normalne uhranjenosti,
4. Pozitivan ishod AVF je verovatniji u slučaju koncentracije triglicerida  $>1.39\text{mmol/l}$ ,
5. Pozitivan ishod AVF je verovatniji u slučaju koncentracije alkalne fosfataze  $>67\text{mmol/l}$ ,
6. Pozitivan ishod AVF je verovatniji ukoliko je dijametar radijalne arterije  $>1,6\text{mm}$  i cefalične vene  $\geq 1,8\text{mm}$ ,
7. Distenzibilitet cefalične vene od  $0,4\text{mm}$  predstavlja povolju okolnost za pozitivan ishod maturacije AVF,
8. Žene imaju manje dijemetre arterijskih krvnih sudova i bolju funkciju endotela u odnosu na muškarce.
9. Nema razlike u dijametri i distenzibilitetu cefalične vene između polova.
10. Uspešni ishod maturacije AVF nakon 4 nedelje je značajno češći kod osoba muškog pola, dok su prolongirani uspeh i neuspeh češći kod osoba ženskog pola.
11. Nakon 8 nedelja nema razlike u uspešnom ishodu maturacije AVF između polova. Zato je, kod žena potrebno ranije kreirati nativnu AVF za hemodijalizu nego kod muškaraca,
12. Nije potvrđen značajan uticaj ispitivanih proinflatornih i prokoagulantnih markera na ishod AVF,

13. Prisustvo promena na krvnim sudovima u smislu proliferacije vasa vasorum, vaskulitisa vasa vasorum i upale vena su povezane sa većim rizikom od neuspešnog ishoda AVF.

Od svih ispitivanih parametara od uticaja na ishod AVF kao najjačajnji su se izdvojili morfološki i funkcionalni. Dalja istraživanja treba usmeriti ka boljem razumevanju odnosa između navedenih parametara i praćenju njihovog uticaja na dugoročno preživljavanje i ishod nativnih radiocefaličnih AVF. U tom smislu bi prospektivne, randomizirane, multicentrične studije na većem broju bolesnika dale odgovore na mnoga pitanja.

## LITERATURA

- Allon M, Ornt D, Schwab S et al. Factors associated with the prevalence of A-V fistulas in hemodialysis patients in the HEMO Study. *Kidney Int* 2000; 58: 2178–85.
- Allon M, Robbin ML. Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: problems and solutions, *Kidney Int* 2002;62:1109-24.
- Allon M, Lockhart ME, Lilly RZ, et al. Effect of preoperative sonographic mapping on vascular access outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001; 60:2013-20.
- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzendichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997;275:964 –67,
- Astor BC, Eustace JA, Powe NR, Klag MJ, Fink NE, Coresh J. CHOICE Study. Type of vascular access and survival among incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1449–55,
- Ballermann B, Dardic A, Eng E, Liu A.. Shear stress and the endothelium. *Kidney Int,* 1998;54(S 67):100-8.
- Bancroft JD and Gamble M: Theory and practice of histological techniques. 5<sup>th</sup> Edition. Churchill Livingstone, Edeinburg, London, New York, Oxford 2002.
- Barrett N, Spencer S, McIvor J, Brown EA. Subclavian stenosis: a major complication of subclavian dialysis catheters. *Nephrol Dial Transpl* 1988; 3: 423-25,
- Basile C, Casucci F, Lomonte C. Timing of first cannulation of arteriovenous fistula: time matters, but there is also something else. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1519–20,
- Bessias N, Paraskevas KI, Tziviskou E, Andrikopoulos V. Vascular access in elderly patients with end-stage renal disease. *Int Urol Nephrol* 2008;40:1133-42,
- Bland MJ, Altman GD. 2000: The odds ratio (Statistics Notes). *BJM.* 320:1468.
- Brescia MJ, Cimino JE, Appel K I Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966; 275: 1089–92,

- Brimble KS, Rabbat Ch G, Treleaven DJ *et al.* Utility of ultrasonographic venous assessment prior to forearm arteriovenous fistula creation. *Clin Nephrol.* 2002; 58: 122–7,
- Brunori G, Ravani P, Mandolfo S, Imbasciati E, Malberti F, Cancarini G. Fistula maturation: doesn't time matter at all? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:684-7.
- Brimble KS, Rabbat Ch G, Treleaven DJ *et al.* Utility of ultrasonographic venous assessment prior to forearm arteriovenous fistula creation. *Clin Nephrol.* 2002; 58: 122–7,
- Caplin N, Sedlacek M, Teodorescu V, Falk A, Uribarri I. Venous access: Woman are equal. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:429-32,
- Castier Y, Lehoux S, Hu Y *et al.* Characterization neointima lesions associated with arteriovenous fistula in a mouse model. *Kidney Int* 2006;70:315-20,
- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, *et al.* Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol.* 1997; 146(6):483–94.
- Chan M, Young HN, Becker YT, Yevzlin AS. Obesity as a Predictor of Vascular Access Outcomes: Analysis of the USRDS DMMS Wave II Study. *Semin in Dialysis* 2008 ; 21(3): 274-9.
- Chang CJ, Ko PJ, Hsu LA. Highly increased cell proliferation activity in the restenotic hemodialysis vascular access after percutaneous transluminal angioplasty: implication in prevention of restenosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 74-84,
- Chang CJ, Ko YS, Ko PJ *et al.* Thrombosed arteriovenous fistula for hemodialysis access is characterized by a marked inflammatory activity. *Kidney Int* 2005; 68: 1312-19,
- Chen Y-X, Nakashima Y, Tanaka K, Shiraishi S, Nakagawa K, Sueishi K. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in atherosclerotic intimas of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:131–9.
- Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, Teehan BP and Levey AS The Hemodialysis (HEMO) Study. Atherosclerotic cardiovascular



- disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney International* ,2000: 58; 353–62.
- Choi JH, Kim KI, Huh W et al. Decreased number and impaired angiogenic function of endothelial progenitor cells in patients with chronic renal failure. *Artheroscl Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1246-52,
- Cimino, JE, Brescia MJ. Simple venipuncture for hemodialysis. *N Engl J Med* 1962; 267: 608–9,
- Correti MC et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 39, No. 2, 2002, p 257-65,
- Corpataux JM, Haesler E, Silacci P et al. Low-pressure environment and remodeling of the forearm vein in Brescia-Cimino haemodialyses access. *Nephrol Dial Transpl* 2002; 17:1057-62,
- Cunningham KS, Gotlieb AL. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest* 2005;85:9-23,
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988) Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 44:837-845
- De Marchi S, Falletti E, Giacomello R, Stel G, Cecchin E, Sepiacci G, Bartolotti N, Zanello F, Gonano F, Bartoli E. Risk Factors for Vascular Disease and Arteriovenous Fistula Dysfunction in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1169-77,
- Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, Leavy SF, Port FK. Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialyses patients. *Kidney Int* 2001; 60:1443-51,
- Diao Y GM, Guthrie S, Scott E et al. Role of circulating progenitor cells in the development of venous intimal hyperplasia. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 58-59A,
- Eizawa T, Murakami Y, Matsui K, Takahashi M, Muroi K, Amemiya M, et al. Circulating endothelial progenitor cells are reduced in hemodialysis patients. *Curr Med Res Opin* 2003;19:627–33,

- Elsheikh, E., Uzunel, M., He, Z., Holgersson, J., Nowak, G., and Sumitran-Holgersson, S. Only a specific subset of human peripheral-blood monocytes has endothelial-like functional capacity. *Blood* 2005; 106: 2347–55,
- Ene-Iordache B, Remuzzi A. Disturbed flow in radial-cephalic arteriovenous fistulae for haemodialysis: low and oscillating shear stress locates the sites of stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; NDT Advance Access published July 18, 2011,
- Erben J, Kvasnicka J, Bastecky J et al. Experience with routine use of subclavian vein cannulation in haemodialysis. *Proc EDTA* 1969;6:59-64,
- Falk A. Maintenance and salvage of arteriovenous fistulas. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:807-13,
- Feldman HI, Held PJ, Hutchinson JT, Stoiber E, Hartigan MF, Berlin JA: Hemodialysis vascular access morbidity in the United States. *Kidney Int.* 1993; 43: 1091–96,
- Feldman HI, Joffe M, Rosas SE, Burns JE, Knauss and Brayman K. Predictors of Successful Arteriovenous Fistula Maturation. *Am J Kidney Dis*, 2003; 42(5):1000-12,
- Ferring M, Claridge M, Smith SA, Wilmink T. Routine preoperative vascular ultrasound improves patency and use of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Dec;5(12):2236-44,
- Ferring M, Henderson J, Wilmink A and Smith S. Vascular ultrasound for the pre-operative evaluation prior to arteriovenous fistula formation for haemodialysis: review of the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1809-15.
- Fillinger MF, Cronenwett JL, Besso S, et al: Vein adaptation to the hemodynamic environment of infrainguinal grafts. *J Vasc Surg* 1994;19:970-8,
- Fortunato JE, Glagov S, Bassiouny HS: Biomechanical factors as regulators of biological responses to vascular grafts. *Semin Vasc Surg* 1999;12:27-37,
- Glass, G V., & Hopkins, K. D. *Statistical methods in education and psychology*. Needham Heights, MA: Allyn & Bacon 1996,
- Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P (1981) Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. *Annals of Internal Medicine* 94:555-600.
- Goldwasser P, Avram MM, Collier J, Michel MA, Gusik SA, Mittman NČ. Correlates of vascular access occlusion in hemodialysis. *Am J Kid Dis* 1994;24:785-94.

- Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:3270-3277
- Goodkin DA, Pisoni RL, Locatelli F, Port FK and Saran R. Hemodialysis Vascular Access Training and Practices Are Key to Improved Access Outcomes. *Am J Kid Dis* .2010; 56 (6): 1032-42.
- Gottschalk C.W .and Fellner S.K. History of the science of dialysis. *Am J Nephrol* 1997;17: 289-98,
- Gracz KC, Ing TS, Soung LS, Armbruster KF, Seim SK, Merkel FK. *Kidney Int*. 1977 Jan;11(1):71-5,
- Grandaliano G, Teutonico A, Allegretti A, Losappio R ,Mancini A, Gesualdo L, Paolo Schena F, Pertosa G. The role of hyperparathyroidism, erythropoietin therapy, and CMV infection in the failure of arteriovenous fistula in hemodialysis. *Kidney Int* 2003;64:715-19.
- Guzman RJ, Abe K, Zarins CK. Flow-induced arterial enlargement is inhibited by suppression of nitric oxide synthase activity in vivo. *Surgery* 1997;122:273-9;
- Himmelfarb J, Stenvinkel P, Alp Ikizler T et al. The elephant in uremia:oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1524-38,
- Hristov M, Zerneck A, Bidzhekov K, Liehn EA, Shagdarsuren E, Ludwig A and Weber C. Importance of CXC chemokine receptor 2 in the homing of human peripheral,blood endothelial progenitor cells to sites of arterial injury. *Circ. Res*; 2007;100: 590–7,
- Hristov M, Zerneck A, Schober A, Weber C. Adult progenitor cells in vascular remodeling during atherosclerosis. *Biol. Chem* 2008; Vol. 389: pp. 837–844.
- Hubbard VS: Defining overweight and obesity: What are the issues? *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1067-8.
- Joannides R, Bakkali EH, Le Roy F et al. Altered flow-dependent vasodilatation of conduit arteries in maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12: 2623-28,

- Jones ML: Connective tissue and stains. In :Theory and Practice of Histological Techniques, Bacroft JD, Gamble M (ed), m 5<sup>th</sup> Edition. Churchill Livingstone, Edeinburg, London, New York, Oxford 2002.
- Kats M, Hawxby AM, Barker J, Allon M. Impact of obesity on arteriovenous arteriovenous fistula outcome in dialysis. *Kidney Int.* 2007; 71: 39-43.
- Kim I, Moon S-O, Kim SH, Kim HJ, Koh YS, Koh GY. Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1(ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor- $\kappa$ B activation in endothelial cells. *J Biol Chem* 2001;276:7614–20,
- Kim JT, Chang WH, Oh TY, Jeong YK. Venous Distensibility as a Key Factor in the Success of Arteriovenous Fistulas at the Wrist. *Ann Vasc Surg* 2011;25:1094-98.
- Keren G. Compensatory enlargement, remodeling and restenosis. *Adv Exp Med Biol.* 1997; 430:187-96,
- Kolff WJ. First clinical experience with the artificial kidney. *Ann Int Med* 1965; 62: 608–19,
- Kolff, WJ and Berk, HTJ. The artificial kidney: A dialyser with a great area. *Acta Med Scand*, 1944; 117: 121-31,
- Konner K. The initial creation of native arteriovenous fistulas: surgical aspects and their impact on the practice of nephrology. *Semin Dial.* 2003;16(4):291-8,
- Konner K. History of vascular access for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2629-35,
- Korten E, Toonder IM, Shrama YC et al. Dialysis fistulae patency and preoperative diameter ultrasound measurements. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33:461-7.
- Ku YM, Kim YO, Kim JI *et al.* Ultrasonographic measurement of intima–media thickness of radial artery in pre-dialysis uraemic patients: comparison with histological examination. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 715–20.
- Lačković V, Labudović-Borović M, Puškaš N, Nešić D: Citohistološke karakteristike vaskularnog endotela (treći deo). *Kardiologija*, 2001,
- Langille BL: Blood flow-induced remodeling of the artery wall. In: Flow Dependent Regulation of Vascular Function, ed. by Bevan JA. Oxford: University Press, 1995, p 277,

- Lazarides M, Georgiadis GS, Antoniou GA and Staramos DN. A meta-analysis of dialysis access outcome in elderly patients. *J Vasc Surg* 2007; 45:420-6.
- Lee T, Barker J, Allon M. Needle infiltration of arteriovenous fistulae in hemodialysis: risk factors and consequences. *Am J Kidney Dis* 2006;47:1020-26,
- Lee T, Chauhan V, Krishnamoorthy M, Wang Y, Arend L, Mistry MJ, El-Khatib M, Banerjee R, Munda R, Roy-Chaudhury P. Severe venous neointimal hyperplasia prior to dialysis access surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2264–70,
- Lehoux S, Castier Y, Tedgui A. Molecular mechanisms of the vascular responses to hemodynamic forces. *J Intern Med* 2006; 259:381-92.
- Lehoux S, Lemarie CA, Esposito B et al. Pressure- induced matrix metalloproteinase-9 contributes to early hypertensive remodeling. *Circulation* 2004;109:1041-47,
- Lemson M, Leunissen K, Tordoir J. Does pre-operative duplex examination improve patency rates of Brescia-Cimino fistulas? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(6): 1360–61,
- Liao JK. Endothelium and acute coronary syndromes. *Clinical Chemistry* 1998;44:1799-1808,
- Lipowsky HH: Shear stress in the circulation. American Physiological Society. In: Flow Dependent Regulation of Vascular Function, ed. by Bevan JA. Oxford: University Press, 1995: 28-45,
- Liu JH, Lin PW, Liu YL, Lin HH, Huang CC. Comparison of classical and non-classical cardiovascular risk factors influencing the patency of native arteriovenous fistulas after percutaneous transluminal angioplasty therapy among haemodialysis patients. *Postgrad Med J* 2007;83:547–51
- Lockhart ME, Robbin ML, Allon M. Preoperative sonographic radial artery evaluation and correlation with subsequent radiocephalic fistula outcome. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 161–68, quiz 9–71,
- Lok CE, Allon M, Moist L, Oliver MJ, Shah H and Zimmerman D. Risk Equation Determining Unsuccessful Cannulation Events and Failure to Mature in Arteriovenous Fistulas (REDUCE FTM I): *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3204-12.

- Malovrh M. Non-invasive evaluation of vessels by duplex sonography prior to construction of arteriovenous fistulas for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:125-29,
- Mendes RR, Farber MA, Marston WA, Dinwiddie LC, Keagy BA, Burnham SJ. Predict of wrist arteriovenous fistula maturation with preoperative vein mapping with ultrasonography. *J Vasc Surg* 2002; 36:460-3,
- Malovrh M. Native arteriovenous fistula: preoperative evaluation. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39:1218-25.
- Malovrh M. The role of sonography in the planning of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Semin Dial* 2003; 16: 299–303,
- Metz CE (1978) Basic principles of ROC analysis. *Seminars in Nuclear Medicine* 8:283-298.
- Meyerson SI, Skelly CL, Curi MA et al. The effects of extremely low shear stress on cellular proliferation and neo-intimal thickening in the failing bypass graft. *J Vasc Surg* 2001;34:90-7,
- Miller PE, Tolwani A, Luscly CP et al. Predictors of adequacy of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56:275–80.
- Miller C, Robbin ML, Allon M. Gender differences in outcomes of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 346–52,
- Obialo CI, Tagoe AT, Martin PC, Asche-Crowe PE: Adequacy and survival of autogenous arteriovenous fistula in African American hemodialysis patients. *ASAIO J* 2003; 49: 435–9,
- Owens CD, Wake N, Kim JM, Hentschel D, Conte MS, Schancer A. Endothelial function predicts positive arterial-venous fistula remodeling in subjects with stage IV and V kidney disease. *J Vasc Access* 2010; 11(4):329-34.
- Parmar J, Aslam M, Standfield N. Pre-operative radial arterial diameter predicts early failure of arteriovenous fistula (AVF) for haemodialysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 113–115,
- Paszkwowiak JJ, Dardik A. Arterial wall shear stress: observations from the bench to the bedside. *Vasc Endovasc Surg* 2003;37:47-57,
- Patrick Wiese and Barbara Nonnast-Daniel. Colour Doppler ultrasound in dialysis access. *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19: 1956–63;

- Pawlak D, Mysliwiec M. Possible association between circulating vascular endothelial growth factor and oxidative stress markers in hemodialysis patients. *Med Sci Monit* 2006;12: CR181–5,
- Pearson JD. Endothelial cell biology. *Radiology*. 1991; 179 (1):9-14,
- Pecoits-Filho R, Linholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome – the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(1):28-31.
- Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, Zhu Z, Lane WJ, Williams M, Oz MC, Hicklin DJ, Witte L, Moore MA, et al. (2000). Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34q cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood* 95, 952–8.
- Peterson WJ, Barker J and Micheal Allon. Disparities in Fistula Maturation Persist Despite Preoperative Vascular Mapping. *Clin J Am Nephrol* 2008; 3: 437-41.
- Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B, Wolfe RA, David A Goodkin DA and Held JP. Vascular access use in Europe and the United States: Results from the DOPPS, 2002; *Kidney Int* 2002; 61: 305-316,
- Pisoni RL, Arrington CJ, Albert J, et al. Facility hemodialysis vascular access use and mortality in countries participating in DOPPS: an instrumental variable analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:475-91
- Planken RN, Keuter XH, Hoeks AP et al. Diameter measurements of the forearm cephalic vein prior to vascular access creation in end stage renal disease patients: graduated pressure cuff versus tourniquet vessel dilatation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 802–6.
- Prischl FC, Kirchgatterer A, Brandstätter E, et al. Parameters of prognostic relevance to the patency of vascular access in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6:1613-18.
- Quinton, W.E., Dillard, D. and Scribner, B.H. Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960; 6:104-113.
- Rayner HC, Pisoni RL, Gillespie BM et al. Creation, cannulation and survival of arterio-venous fistulae—data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* 2003; 63: 323–30,

- Risau W. Development and differentiation of endothelium. *Kidney Int* 1998;54, Suppl.67: S3-S6,
- Robbin ML, Chamberlain NE, Lockhart ME, Gallichio MH, Young CJ, Deierhoi MH, Allon M: Hemodialysis arteriovenous fistula maturity: US evaluation. *Radiology* 2002; 225:59–64,
- Röhl L, Franz HE, Möhring K et al. Direct arteriovenous fistula for hemodialysis. *Scand J Urol Nephrol* 1968; 2: 191–5,
- Roller RE, Renner W, Dorr A, Pilger E, Schnedl WJ. Oxidative stress and increase of vascular endothelial growth factor in plasma of patients with peripheral arterial occlusive disease. *Thromb Haemost* 2001;85:368,
- Rosfors S. Relationship Between Intima-Media Thickness in the Common Carotid Artery and Atherosclerosis in the Carotid Bifurcation. *Stroke* 1998;29:1378-1382
- Rostand SG, Drueke TB: Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 56:383–392, 1999 Usdin TB, Bonner TI, Harta G, Mezey E: Distribution of parathyroid hormone 2 receptor messenger ribonucleic acid in rat. *Endocrinology* 137:4285–4297, 1998
- Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Zhang J, Narayana A, Desai P, Melham M, Duncan H, Heffelfinger SC: Hemodialysis vascular access dysfunction: From pathophysiology to novel therapies. *Blood Purif* 2003; 21: 99–110,
- Roy-Chaundhury P AL, Zhang J, Krishnamoorthy M, Wang Y et al. Cellular phenotypes in dialysis access stenosis: myofibroblasts, fibroblasts and contractile smooth muscle cells. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:75A.
- Ruggeri ZM, Ware J. von Willebrand factor. *FASEB J* 1993;7:308-16,
- Saran R, Dykstra DM, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Canaud B, Chen K, Piera L, Saito A, Young EW. Timing of first cannulation and vascular access failure in haemodialysis: an analysis of practice patterns at dialysis facilities in the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2334–40,
- Saran R, Pisoni RL, Young EW. Timing of first cannulation of arteriovenous fistula: are we waiting too long? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 688-90.
- Saran R, Elder SJ, Goodkin DA, et al. Enhanced training in vascular access creation predicts arteriovenous fistula placement and patency in hemodialysis patients:



- results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Ann Surg*. 2008;247:885-91.
- Sata M, Saiura A, Kunisato A et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 2002;8:403-9,
- Scribner BH, Buri R, Caner JEZ, Hegstom R, Burnell JM. The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960; 6: 114–122,
- Scribner BH. A personalized history of chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1990; 16:511–19,
- Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. *Acta Radiol* 1953; 39: 368–379.
- Shaldon S, Chiandussi L, Higgs B. Hemodialysis by percutaneous catheterization of the femoral artery and vein with regional heparinization. *Lancet* 1961; II: 857–59,
- Shemesh D, Zigelman C, Olsha O, Alberton J, Shapira J, Abramowitz H. Primary forearm arteriovenous fistula for hemodialysis access: an integrated approach to improve outcomes. *Cardiovasc Surg*. 2003; 11:35-41.
- Shi Y, O'Brien JE Jr, Mannion JD et al. Remodeling of autologous saphenous vein grafts. The role of perivascular myofibroblasts. *Circulation* 1997; 95:2684-93,
- Silva MB Jr, Hobson RW 2nd, Pappas PJ, et al. A strategy for increasing use of autogenous hemodialysis access procedures: impact of preoperative noninvasive evaluation. *J Vasc Surg*. 1998;27:302-11.
- Song IS, Yang WS, Kim SB, Lee JH, Kwon TW, Park JS. Association of plasma fibrinogen concentration with vascular access failure in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14: 137-41.
- Sperling M, Kleinschmidt W, Wilhelm A, Heidland A, Klütsch K. Die subkutane arteriovenöse Fistel zur intermittierenden Hämodialyse-Behandlung. *Dtsch Med Wschr* 1967; 92:425–26.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953–60.

- Stracke S, Konner K, Kostlin I et al. Increased expression of TGF-1 and IGF-1 in inflammatory stenotic lesions of hemodialysis fistulas. *Kidney Int* 2002;61:1011-19,
- Sugiyama, S., Kugiyama, K., Nakamura, S., Kataoka, K., Aikawa, M., Shimizu, K., Koide, S., Mitchell, R.N., Ogawa, H., and Libby, P. Characterization of smooth muscle-like cells in circulating human peripheral blood. *Atherosclerosis* 2006;187: 351–62.;
- Tammela T, Enholm B, Alitalo K, Paavonen K. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc Res* 2005;65:550–63,
- Tapel M, van er Giet M, Statz M et al. The antioxidant acetylcystein reduces cardiovascular events in patients with endstage renal failure: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2003;107: 992-5,
- Tordoir JH, Mickley V. European guidelines for vascular access: clinical algorithms on vascular access for hemodialysis. *EDTNA ERCA J* 2003;29:131-36.
- Tordoir J, Canaud B, Haage P et al. EBPG on Vascular Access. *Nephrol Dial Transpl* 2007;22 (suppl 2):ii88-ii117,
- Tronc F, Wassef m, Esposito B et al. Role of NO in flow-induced remodeling of the rabbit common carotid artery. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1996;16:1256-62.
- Ulldal PR. Subclavian cannulation is no longer necessary or justified in patients with end stage renal failure. *Semin Dial* 1994;7:161-4,
- Urao N. Endothelial progenitor cells and vascular repair. *Circulation* 2005
- Vallance P, Leone A, Calver A et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572-5,
- Van Bemmelen PS, Kelly P, Blebea J. Improvement in the visualization of superficial arm veins being evaluated for access and bypass. *J Vasc Surg* 2005; 42: 957–62
- van den Linden J, Lameris TW, van den Meiracker AH et al. Forearm venous distensibility predicts successful arteriovenous fistula. *Am J Kid Dis* 2006; 47:1013-19,
- Van Hooland S, Donck J, Ameye F, Aerden D. Duplex Ultrasonography and Haemodialysis Vascular Access: A Practical Review. *Int J Nephrol Urol*, 2010; 2(2): 283 – 293

- Wali MA, Eid RA, Dewan M et al. Pre-existing histopathological changes in the cephalic vein of renal failure patients before arteriovenous fistula (AVF) construction. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 12: 341–8,
- Wall LP, Gasparis A, Callahan S et al. Impaired hyperemic response is predictive of early access failure. *Ann Vasc Surg* 2004; 18: 167–71,
- Wang W, Murphy B, Yilmaz S, Tonelli M, MacRea J, Manns BJ. Comorbidities Do Not Influence Primary Fistula Success in Incident Hemodialysis Patients: A Prospective Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:78-84,
- Weibel ER, Palade GE: New cytoplasmic components in arterial endothelia. *J Cell Biol.*1964; 23:101-12,
- Wong V, Ward R, Taylor J, Selvakumar S, How TV, Bakran A. Factors associated with early failure of arteriovenous fistulae for hemodialysis access. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:207-13,
- Woods JD, Turenne MN, Strawderman RL et al. Vascular access survival among incident hemodialysis patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 50–7,
- Zernecke, A., Schober, A., Bot, I., von Hundelshausen, P., Liehn, E.A., Möpps, B., Mericskay, M., Gierschik, P., Biessen, E.A., and Weber, C. SDF-1a/CXCR4 axis is instrumental in neointimal hyperplasia and recruitment of smooth muscle progenitor cells. *Circ. Res.* 2005; 96: 784–91;
- Zoccali C, Benedetto FA, Maas R et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid-intima media thickness in end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 490-6)
- Zohny SF, Abd El-Fattah M. Evaluation of circulating vascular endothelial growth factor and soluble adhesion molecules as reliable predictors of native arteriovenous fistula thrombosis in chronic hemodialysis patients. *Clinical Biochemistry* 2008; 41: 1175-80,
- Zoll, J., Fontaine, V., Gourdy, P., Barateau, V., Vilar, J., Leroyer, A., Lopes-Kam, I., Mallat, Z., Arnal, J.F., Henry, P., et al. Role of human smooth muscle cell progenitors in atherosclerotic plaque development and composition. *Cardiovasc. Res.* 2007; 77: 471–80,

- Zweig MH, Campbell G (1993) Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry* 39:561-577.
- Zwiebel WJ. Extremity venous anatomy, terminology, and ultrasound features of normal veins. In: Zwiebel W, Pellerito J (eds). *Introduction to Vascular Ultrasonography*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005: 415–29,
- K-DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. Update 2006. Guideline 2. Selection and placement of hemodialysis access,
- US Renal Data System: *USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of Endstage Renal Disease in the United States. Incidence and Prevalence; Patient Characteristics*, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases,
- NKF- K/DOQI Guideline 2002. Definition and classification of stages of chronic kidney disease; Guideline 1. Definition and stages of chronic kidney disease.
- K-DOQI. Clinical practice guidelines for vascular access, update 2006; Guideline 3: Cannulation of fistulae and grafts and accession of hemodialysis catheters and port catheter systems,
- The UK Renal Registry. The Sixth Annual Report 2003
- Excerpts from the United States renal data system-2009 Annual Data Report: atlas of chronic kidney disease and end stage renal disease in the United States. Incidence and prevalence. *Am J Kidney Dis*. 2010;55( 1):S231–S240
- Fistula First [homepage].dostupno na: <http://www.fistulafirst.org/>; and Fistula First Outcomes Dashboard cited 2011 August 11
- WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000

## **Biografija: Tamara K Jemcov**

Datum i mesto rođenja: 13/02/1968, Beograd, Srbija

- Osnovne studije iz medicine 1986 – 1992, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, srednja ocena 8.82.
- Specijalizacija iz Interne medicine 1993 – 1997, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet.
- Uža specijalizacija iz nefrologije 2000–2003, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet. Naziv rada iz uže specijalizacije: “Kardiovaskularni status i homocisteinemija u bolesnika lečenih ponavljanim hemodijalizama.” Rad odbranjen 10.06.2003. sa odličnom ocenom
- 1993-2006 Poslediplomske studije iz endokrinologije, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet. Magistarska teza pod nazivom “Eritropoeza nakon paratiroidektomije kod bolesnika lečenih hemodijalizom” odbranjena 28.03.2006. sa odličnom ocenom.

Radi u Klinici za nefrologiju Kliničkog centra Srbije od 1992

**NAUČNOISTRAŽIVAČKA DELATNOST:** 12.10.2006. izabrana u zvanje istraživač saradnik iz oblasti nefrologija, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet; Objavila šest radova u časopisima indeksiranim u CC ili SCI bazi; Na skupovima od međunarodnog značaja izložila 40 radova.

**OSTALE PROFESIONALNE AKTIVNOSTI:** Od 2003.godine obavlja Color doppler ultrazvučne (CDU) preglede krvnih sudova i arteriovenskih fistula bubrežnih bolesnika. CDU pregled krvnih sudova sada je obavezan pre svakog kreiranja vaskularnog pristupa. Napravila registar za vaskularne pristupe hemodijaliznih bolesnika u Srbiji. Od 2008. godine obavljala poslove koordinatora između Klinike za nefrologiju i Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u pogledu izrade vaskularnih pristupa za hemodijalizu.

**ČLANSTVA U PROFESIONALNIM ASOCIJACIJAMA:** Srpsko lekarsko društvo; Lekarska komora Srbije; Udruženje nefrologa Srbije; Internacionalno udruženje nefrologa; Udruženje za vaskularne pristupe (VAS society).

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а Тамара К. Јемцов

број уписа \_\_\_\_\_

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

“Korelacija fizioloških, biohemijskih i morfoloških parametara i ishoda nativnih arteriovenskih fistula za hemodijalizu.”

---

---

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

**Потпис докторанда**

У Београду, 05.06.2013.

Тамара Јемцова

Прилог 2.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Tamara K.Jemcov

Број уписа \_\_\_\_\_

Студијски програм \_\_\_\_\_

Наслов рада "Korelacija fizioloških, biohemijskih i morfoloških parametara i ishoda  
nativnih arteriovenskih fistula za hemodijalizu."

Ментор prof.dr Milan Radović

Коментор prof.dr Lazar Davidović

Потписани \_\_\_\_\_

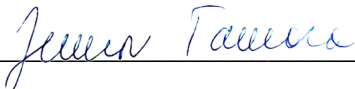
изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској  
верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног  
репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског  
звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум  
одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне  
библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис докторанда**

У Београду, 05/06/2013

  
\_\_\_\_\_

### Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

“Korelacija fizioloških, biohemijskih i morfoloških parametara i ishoda nativnih arteriovenskih fistula za hemodijalizu.”

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

**Потпис докторанда**

У Београду, 05/06/2013

