

# Promjer vene nakon intraoperativne dilatacije kao pretkazatelj uspjeha krvožilnoga pristupa za hemodijalizu

---

**Fila, Branko**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:282913>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-10**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





**Središnja medicinska knjižnica**

**Fila, Branko (2017) *Promjer vene nakon intraoperativne dilatacije kao pretkazatelj uspjeha krvožilnoga pristupa za hemodijalizu [Vein diameter after intraoperative dilatation as a predictor of success of hemodialysis arteriovenous fistulas]*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

<http://medlib.mef.hr/3072>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Branko Fila**

**Promjer vene nakon intraoperativne  
dilatacije kao pretkazatelj uspjeha  
krvožilnoga pristupa za hemodijalizu**

**DOKTORSKI RAD**



Istraživanje je provedeno u Općoj bolnici Bjelovar a doktorski je rad izrađen u Školi narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, katedra Medicinska statistika, epidemiologija i medicinska informatika, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Zdenko Sonicki

Ovaj je rad posvećen svim pacijentima koji su sudjelovali u studiji.

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. Uvod   | 1  |
| 1.1. Kronična bubrežna bolest   | 1  |
| 1.1.1. Osnovni pojmovi, stupnjevi bolesti i značenje prevencije                         | 1  |
| 1.1.2. Epidemiologija kronične bubrežne bolesti   | 3  |
| 1.1.3. Sociomedicinski aspekti liječenja kronične bubrežne bolesti                      | 4  |
| 1.2. Modaliteti nadomještanja bubrežne izgubljene funkcije                              | 5  |
| 1.2.1. Osnovne napomene   | 5  |
| 1.2.2. Hemodijaliza   | 6  |
| 1.2.3. Peritonejska dijaliza  | 8  |
| 1.2.4. Bubrežno presađivanje  | 10 |
| 1.3. Krvožilni pristup za hemodijalizu  | 12 |
| 1.3.1. Povijest krvožilnog pristupa za hemodijalizu                                     | 12 |
| 1.3.2. Važnost krvožilnog pristupa za hemodijalizu                                      | 13 |
| 1.3.3. Arterijskovenska fistula   | 16 |
| 1.3.4. Arterijskovenski graft   | 18 |
| 1.3.5. Središnjii venski kateter  | 20 |
| 1.4. Svrha istraživanja i očekivani znanstveni doprinos                                 | 22 |
| 2. Hipoteza   | 23 |
| 3. Ciljevi rada   | 23 |
| 4. Ispitanici i postupci  | 24 |
| 4.1. Ispitanici i kriteriji za uključivanje u istraživanje                              | 24 |
| 4.2. Operacijska tehnika  | 25 |
| 4.3. Praćenje ispitanika i bilježenje rezultata istraživanja                            | 25 |
| 4.4. Statistička obrada podataka  | 26 |
| 5. Rezultati  | 28 |
| 5.1. Osnovna obilježja ispitivane skupine   | 28 |
| 5.2. Analiza mogućih prediktora uspješnog formiranja krvožilnog pristupa                | 29 |
| 5.2.1. Univarijatna analiza mogućih prediktora uspješnog formiranja krvožilnog pristupa | 29 |

|  |    |
|--|----|
| 5.2.2. Multivarijatna analiza mogućih prediktivnih čimbenika uspješnog kreiranja arterijskovenske fistule  | 31 |
| 5.3. Analiza podskupine ispitanika koji su imali promjer vene prije dilatacije manji ili jednak 2 mm   | 32 |
| 5.3.1. Univarijatna analiza mogućih prediktivnih čimbenika uspješnog kreiranja arterijskovenske fistule u podskupini ispitanika koji su imali promjer vene prije dilatacije manji ili jednak 2 mm    | 32 |
| 5.3.2. Multivarijatna analiza mogućih prediktivnih čimbenika uspješnog kreiranja arterijsko venske fistule u podskupini ispitanika koji su imali promjer vene prije dilatacije manji ili jednak 2 mm | 33 |
| 5.4. Kreiranje modela za predviđanje funkcionalnosti arterijskovenske fistule  | 33 |
| 5.4.1. Slikovni prikaz odnosa ispitivanih čimbenika između skupina s funkcionalnom i nefunkcionalnom arterijskovenskom fistulom  | 33 |
| 5.4.2. Faktorska analiza odabranih prediktora funkcionalnosti arterijskovenske fistule   | 36 |
| 5.4.3. CoPlot analiza odabranih prediktora funkcionalnosti arterijskovenske fistule  | 38 |
| 5.4.4. Kreiranje modela za predviđanje funkcionalnosti arterijskovenske fistule upotrebom multivarijatne logističke regresije  | 39 |
| 5.4.5. Validacija formule predviđanja funkcionalnosti arterijskovenske fistule   | 40 |
| 6. Rasprava  | 42 |
| 6.1. Uvod  | 42 |
| 6.2. Analiza rezultata istraživanja i usporedba s navodima u literaturi  | 42 |
| 6.2.1. Promjer krvnih žila kao prediktor uspješnog kreiranja krvožilnog pristupa za hemodijalizu   | 43 |
| 6.2.2. Sposobnost vene za dilatacijom kao prediktor uspjeha kreiranja funkcionalne arterijskovenske fistule za potrebe hemodijalize  | 44 |
| 6.3. Važnost predviđanja uspjeha formiranja funkcionalnog krvožilnog pristupa  | 45 |
| 6.4. Model predviđanja uspjeha formiranja funkcionalne arterijskovenske fistule za potrebe hemodijalize  | 45 |
| 7. Zaključak   | 47 |
| 8. Sažetak   | 48 |
| 9. Summary   | 50 |

|  |    |
|--|----|
| 10. Popis literature                     | 51 |
| 11. Životopis i popis objavljenih radova | 66 |

## POPIS OZNAKA I KRATICA

|       |   |
|-------|---|
| AVF   | arterijskovenska fistula                                    |
| AVG   | arterijskovenski graft                                      |
| BDP   | bruto društveni proizvod                                    |
| DRAVF | distalna radijalna arterijskovenska fistula                 |
| ePTFE | ekspandirani politetrafluoroetilen                          |
| GF    | glomerulska filtracija                                      |
| HD    | hemodijaliza  |
| HRNBF | hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije           |
| ITM   | indeks tjelesne mase  |
| KBB   | kronična bubrežna bolest                                    |
| KZBB  | kronična završna bubrežna bolest                            |
| KŽP   | krvožilni pristup   |
| NBF   | nadomještanje bubrežne funkcije                             |
| PD    | peritonejska dijaliza                                       |
| PRAVF | proksimalna radijalna arterijskovenska fistula              |
| pmp   | engl. <i>per million population</i> – na milijun stanovnika |
| SAD   | Sjedinjene Američke Države                                  |
| SVK   | središnji venski kateter                                    |
| USRDS | United States Renal Data System                             |
| UZV   | ultrazvuk   |



## 1. UVOD

### 1.1. Kronična bubrežna bolest

#### 1.1.1. Osnovni pojmovi, stupnjevi bolesti i značenje prevencije

Kronična bubrežna bolest (KBB) definira se kao poremećaj u strukturi ili funkciji bubrega koji traje dulje od 3 mjeseca, a utječe na zdravlje bolesnika. Biljezi bubrežnog oštećenja su sljedeći: proteinurija (albuminurija), poremećaji u sedimentu mokraće, strukturne bubrežne promjene koje se dokazuju biopsijom i histološkom analizom kao i slikovnim postupcima, elektrolitski poremećaji i drugi poremećaji vezani uz oštećenje tubula te podatak o bubrežnom presađivanju (1,2). Prema razini glomerulske filtracije (GF) bolest se dijeli u pet stupnjeva. (Tablica 1).

Tablica 1. Stupnjevi kronične bubrežne bolesti prema razini glomerulske filtracije\*

| Stupanj | GF (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | Opis                          |
|---------|----------------------------------|-------------------------------|
| G1      | ≥ 90                             | Normalna ili povećana         |
| G2      | 60-89                            | Blaže smanjena                |
| G3a     | 45-59                            | Blaže do umjereno smanjena    |
| G3b     | 30-44                            | Umjereno do ozbiljno smanjena |
| G4      | 15-29                            | Ozbiljno smanjena             |
| G5      | <15                              | Bubrežno zatajenje            |

GF – glomerulska filtracija, \* preuzeto iz reference 1

Potrebno je naglasiti da u odsutnosti biljega bubrežnog oštećenja stupnjevi G1 i G2 ne ispunjavaju kriterij za KBB (1). Mnogi autori navode kao klinički značajnu granicu GF-a od ≥ 60 ml/min, jer predstavlja oko 50 % gubitka normalnih bubrežnih funkcija (1). Bolesnici u prvom i drugom stupnju KBB-a su znatno više ugroženi ako imaju albuminuriju od bolesnika u trećem stupnju bez albuminurije (3,4). Prema količini albumina koja se gubi mokraćom u 24 sata postoje tri stupnja albuminurije: normalno do blaže povećana (< 30 mg), umjereno povećana (30 – 300 mg) i ozbiljno povećana (> 300 mg) (1). Razvoj težih oblika KBB-a, prije

svoga završnog stupnja KBB-a, a isto tako i srčanožilnih bolesti može se bolje predvidjeti mjerenjem albuminurije nego praćenjem GF-a (3,4). Rizik od smrtnog ishoda zbog srčanožilnih komplikacija u bolesnika s KBB-om bolje korelira s razinom albuminurije nego samog GF-a (5,6). Meta-analiza 22 istraživanja je pokazala povezanost albuminurije sa srčanožilnom smrtnosti, neovisno o povišenom krvnom tlaku, šećernoj bolesti i GF-om (7).

KBB je dugotrajna, uglavnom progresivna bolest na koju se može utjecati određenim lijekovima i mjerama te znatno usporiti njeno napredovanje. Glavni je problem rana dijagnostika te svijest bolesnika o mogućim teškim posljedicama napredovanja bolesti. Čak i u razvijenim zemljama i u bolesnika s uznapredovalom bolešću samo oko 20 % bolesnika je potpuno upućeno i svjesno stanja u kojem se nalaze (8).

Kako su glavni uzroci KBB-a šećerna bolest i povišeni krvni tlak, prevencija i liječenje ovih bolesti znatno smanjuje rizik razvoja završnog stupnja KBB-a (9,10). Povišeni krvni tlak ( $> 140/90$  mmHg) može biti i uzrok i posljedica KBB-a (11). Pretpostavlja se da u svijetu oko milijarda ljudi ima povišen krvni tlak i postoji stalni trend rasta učestalosti ove bolesti (12). Istraživanja su također pokazala kako su srčanožilne bolesti, i ako se isključi povišen krvni tlak, značajan rizični čimbenik za razvoj KBB-a (13,14). Dokazana je i obrnuta povezanost, gdje je KBB bio neovisan rizični čimbenik za nastanak srčanožilnih bolesti. Veliko je istraživanje u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) na oko milijun ljudi pokazalo da su i blaži oblici KBB-a udruženi s povišenim srčanožilnim rizikom i da postoji neovisna i stupnjevita povezanost razine GF-a i rizika od smrti, srčanožilnih događaja i hospitalizacije (3). I blaže smanjenje GF-a udruženo je s povišenim srčanožilnim rizikom čak i kad se isključe šećerna bolest i povišen krvni tlak (15).

U mnogim se zemljama shvatila vrijednost preventivnih programa koji uključuju prevenciju, rano otkrivanje te liječenje početnih stupnjeva KBB-a. Takvi su programi već dali rezultate u Japanu gdje se bilježi znatan pad incidencije ove bolesti (16). Tajvan je zemlja s najvišom incidencijom i prevalencijom završnog stupnja KBB-a i nakon uvođenja nacionalnog plana prevencije KBB-a došlo je do značajnog pada novih bolesnika na hemodijalizi (HD), smanjenja smrtnosti i manjih troškova liječenja ove skupine bolesnika (17). U nerazvijenim je zemljama ozbiljan problem nedostatak novca za provođenje programa prevencije, ranog otkrivanja i liječenja KBB-a. Međutim, istraživanje u Indiji je pokazalo da se jednostavnim i jeftinim postupcima mogu postići dobri rezultati. Mlađe žene su obučene da mjere krvni tlak i rade jednostavan test mokraćne. U bolesnika s hipertenzijom i šećernom

bolešću korišteni su najjeftiniji lijekovi i krvni tlak niži od 140/90 mmHg je zabilježen nakon terapije u 96 % bolesnika. Razina hemoglobina A1c manja od 7 % je postignuta u 52 % dijabetičara. Ukupan je trošak ovih postupaka bio 0,27 američkih dolara godišnje po glavi ispitanika (18).

Zbog velikih izdataka za liječenje bolesnika s KBB-om, sve bi zemlje trebale uložiti više novca i energije u provođenje programa prevencije, ranog otkrivanja i liječenja KBB-a. To svakako uključuje edukaciju stanovništva o rizičnim čimbenicima te dodatnu senzibilizaciju i edukaciju liječnika primarne zdravstvene zaštite u cilju ranijeg otkrivanja KBB-a, osobito u rizičnim skupinama (19).

### *1.1.2. Epidemiologija kronične bubrežne bolesti*

Iako je u nekim razvijenim zemljama incidencija završnog stupnja KBB-a u opadanju, na svjetskoj razini populacija bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a, bolesnika liječenih kroničnom HD-om i bolesnika s presađenim bubregom posljednjih je godina u stalnom porastu. Pretpostavlja se da se na kraju 2013. godine broj bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a u cijelom svijetu kretao oko 3 200 000, a najveći je dio tih bolesnika (oko 75 %) liječen HD-om (20). Postoji stalna tendencija porasta na svjetskoj razini od oko 6 % godišnje, što je ipak nešto manji porast nego u nekim prethodnim razdobljima. Porast prevalencije bolesnika na kroničnom HD-u od 2012. do 2013. godine u SAD-u je bio 3 - 4 %, u Japanu 1 - 2 % dok je u Europskoj uniji pao za 2 %. Značajno veći porast bolesnika liječenih HD-om bilježe Azija, Srednji Istok, Latinska Amerika i Afrika (20). U Europi se oko pola milijuna ljudi liječi putem kroničnog HD-a (21). Prema Hrvatskom registru nadomještanja bubrežne funkcije (HRNBF) u Hrvatskoj je na dan 31.12.2012. registrirano 4406 osoba koje su živjele uz pomoć nadomještanja bubrežne funkcije (NBF), što je 1,3 % više nego prethodne godine. Broj bolesnika na kroničnom HD-u i peritonejskoj dijalizi (PD) je smanjen u odnosu na 2011. godinu a porast prevalencije donosi veći broj bolesnika koji žive s funkcionirajućim bubrežnim presatkom. Broj novih bolesnika u kojih je potreban NBF ne raste od 2004. godine, a udio bolesnika koji žive s funkcionirajućim bubrežnim presatkom narastao je na 37,2 %. Prema ovim pokazateljima i trendovima Hrvatska se može svrstati u skupinu razvijenih zemalja (22).

Najveća prevalencija završnog stupnja KBB-a u 2013. godini bila je zabilježena u Tajvanu (3175 na milijun stanovnika, engl. *per million population* - pmp), slijedi Japan (2260

pmp) te SAD (2080 pmp). Prosjek u zemljama Europske unije iznosio je 1090 pmp (20). Najveća je prevalencija u Europi zabilježena u Portugalu (1749 pmp), dijelu Belgije koji govori francuski (1270 pmp) i Španjolskoj pokrajini Kataloniji (1262 pmp). Najmanja je prevalencija na dan 31.12.2013. zabilježena u Ukrajini (159 pmp), Rusiji (241 pmp) i Crnoj Gori (305 pmp). U Hrvatskoj je 2012. godine zabilježena prevalencija od 1028 pmp, što je blizu prosjeka u Europskoj uniji (22).

Broj bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a u svijetu naglo je rastao u zadnjim desetljećima 20. stoljeća. Frapantan je podatak da je u SAD-u broj kronično hemodijaliziranih bolesnika do 1972. godine bio 5000 (23) da bi 2008. godine porastao na 380 000 (24). Porastu je pridonijelo, osim većeg broja bolesnika, proširenje indikacija za liječenje HD-om, razvoj tehnologije i dostupnost HD-a te izdvajanje više novca za liječenje bolesnika koji zahtijevaju NBF. Nakon vrhunca u 2006. godini u posljednjim se godinama u SAD-u bilježi blagi pad incidencije bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a (25). Iako je to ohrabrujući podatak, još uvijek je velik udio KBB-a u općoj populaciji. Pretpostavlja se da oko 11,6 % odraslih stanovnika u SAD-u ima KBB od 1 do 4 stupnja (oko 26 milijuna ljudi). Od toga se oko 65 % nalazi u stupnju 3 ili 4, što obuhvaća oko 7,5 % ukupnog stanovništva (7). Slične udjele bolesnika s KBB-om u općoj populaciji imaju i mnoge druge zemlje (16,26,27,28,29).

Glavni su uzroci porasta incidencije i prevalencije KBB-a starenje populacije te stalno povećanje broja bolesnika koji boluju od šećerne bolesti i povišenog krvnog tlaka, dva najučestalija uzroka završnog stupnja KBB-a (30).

### *1.1.3. Sociomedicinski aspekti liječenja kronične bubrežne bolesti*

KBB postaje u sve više zemalja vrlo važan javnozdravstveni problem. Sve je veći broj bolesnika koji boluju od te bolesti, a time se povećavaju i troškovi liječenja. Istovremeno, bolesnici s uznapredovalom bolesti ne mogu više privređivati, jer gube radnu sposobnost. Liječenje bolesnika s KBB-om, osobito sa završnim stupnjem KBB-a, diljem svijeta znatno opterećuje nacionalne i privatne osiguravatelje zdravstvene skrbi i troši znatan udio sredstava bruto domaćeg proizvoda (BDP). Ako se uzmu u obzir i blaži oblici bolesti, pretpostavlja se da 5 do 7 % stanovništva razvijenih zemalja boluje od KBB-a (27,28,31). Iako je incidencija u nekim razvijenim zemljama počela opadati, u nerazvijenim zemljama ona i dalje nezadrživo raste svake godine uz projekciju rasta u iduća dva desetljeća (30). Ukupan postotak bolesnika u SAD-u sa završnim stupnjem KBB-a posljednjih nekoliko godina je manji od 1 %, no na

njih se troši oko 6 % ukupnih sredstava osiguravatelja (25). U istoj se zemlji potrošilo oko 50 milijardi dolara 2013. godine samo na liječenje bolesnika u dobi od 65 godina i starijih koji su bolovali od završnog stupnja KBB-a. To je iznosilo 20 % ukupnih troškova za liječenje te skupine osiguranika. U nekim zemljama udio bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a iznosi tek 0,02 - 0,03 % ukupnog stanovništva, ali se na njih troši oko 2 - 3 % ukupnih godišnjih sredstava za zdravstvenu skrb (32). Liječenje i blažih oblika KBB-a zahtijeva značajna sredstva, naročito ako postoje i popratne bolesti. Tako se u SAD-u troši mjesečno na liječenje samo KBB-a 1250 američkih dolara, a ako se istovremeno liječe i srčanožilne bolesti i šećerna bolest, potroši se dvostruko više (33).

Liječenje bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a je skupo i za razvijene zemlje, a nažalost u nerazvijenim zemljama zbog nedostatka novca puno bolesnika umire ili prestaje s liječenjem nakon tri mjeseca od započinjanja kronične dijalize (34). Pretpostavlja se da oko 1 milijun ljudi godišnje umire u nerazvijenim zemljama zbog nemogućnosti NBF-a (28,31). Izravnu povezanost razine BDP-a i dostupnosti NBF-a pokazuje činjenica da se oko 50 % svih bolesnika na kroničnoj dijalizi nalazi u samo 5 država, SAD-u, Japanu, Njemačkoj, Italiji i Brazilu, a koje čine samo 12 % svjetske populacije. Samo 20 % ih se liječi u oko 100 nerazvijenih zemalja, a koje čine više od 50 % svjetske populacije (30). Iako je liječenje bolesnika s KBB-om znatno napredovalo, pobol i smrtnost su značajno veći u usporedbi s ljudima u kojih je bubrežna funkcija uredna, čak i u blažih oblika bolesti (35,36,37,38). Kakvoća života znatno je smanjena, osobito u bolesnika u kojih je nužan NBF (39,40).

Veliki izdatci za liječenje bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a i štetne posljedice KBB-a na velik dio populacije potaknuli su preventivne programe u mnogim zemljama za otkrivanje ranih stupnjeva bolesti te, prije svega, otkrivanju i liječenju šećerne bolesti i visokog krvnog tlaka kao dva glavna uzroka ove bolesti (41). I dalje je potrebno uložiti velike napore u prevenciji i ranom otkrivanju KBB-a kako bi štetne posljedice bile što manje.

## **1.2. Modaliteti nadomještanja bubrežne izgubljene funkcije**

### *1.2.1. Osnovne napomene*

Tri su modaliteta nadomještanja izgubljene bubrežne funkcije: HD, PD i bubrežno presađivanje. Prema izvještaju američkog registra bubrežnih bolesti 2013. godine 88,2 % svih novootkrivenih bolesnika koji zahtijevaju NBF započelo je liječenje HD-om, 9 % PD-om, a

2,6 % je dobilo bubrežni presadak preemtivno. U SAD-u je na dan 31.12.2013. godine 63,7% prevalentnih bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a liječeno HD-om, 6,8 % PD-om, a 29,2 % ih je imalo funkcionalni bubrežni presadak (25). U Hrvatskoj se na dan 31.12.2012. godine 58,5 % bolesnika liječilo HD-om, 4,1 % PD-om, a 37,2 % je imalo funkcionirajući bubrežni presadak (22). Bubrežno presađivanje je najbolji izbor nadomještanja izgubljene bubrežne funkcije. Nažalost, u mnogim slučajevima nije moguće zbog konkomitantnih bolesti ili nedostatka odgovarajućih presađaka. U nerazvijenim zemljama je zastupljeno u manjem postotku zbog nedostatka novca. U odabiru ostalih modaliteta liječenja presudnu ulogu ima edukacija bolesnika te stav nefrologa (42).

### *1.2.2. Hemodijaliza*

HD je postupak koji omogućuje odstranjivanje štetnih tvari i suviška tekućine iz bolesnikove krvi putem izvantjelesnog protoka kroz dijalizator (43). Za HD je neophodan jedan od krvožilnih pristupa (KŽP) kako bi se krv mogla usmjeriti prema dijalizatoru te nakon filtracije vratiti u bolesnikov krvožilni sustav. HD je diljem svijeta, a i u Hrvatskoj, najrašireniji oblik nadomještanja izgubljene ekskrecijske bubrežne funkcije (20,22).

Liječenje ovim načinom bi bilo idealno planirati kada se GF ili kreatininski klirens smanje na ispod 30 ml/min po 1,73 m<sup>2</sup> tjelesne površine. Kada se priprema bolesnika započne u tom stupnju, tada preostaje dovoljno vremena za edukaciju bolesnika i njegove obitelji ili skrbnika kao i za planiranje KŽP-a (44,45). Lascon i sur. su pokazali da je prijedijalizna edukacija bolesnika rezultirala manjim udjelom tuneliranih središnjih venskih katetera (SVK), većim brojem bolesnika koji se odlučuju za kućnu dijalizu te manjom smrtnosti za vrijeme prva tri mjeseca od početka HD-a (46). Edukacija se može provoditi putem predavanja, dijeljenja pisanih uputa ili upućivanjem na internetske stranice koje daju bolesnicima informacije o njihovoj bolesti i potrebnim radnjama (45). Američke smjernice preporučuju da se razmotre prednosti i rizici dijalize kada se GF smanji ispod 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tjelesne površine (44). Također je preporuka da se arterijskovenska fistula (AVF) kreira 6 mjeseci prije predviđenog početka HD-a. U istraživanju kanadskih autora pokazalo se da bolesnici u kojih se rano kreirao KŽP (najmanje 4 mjeseca prije početka HD-a) imaju 43 % manji rizik od sepse i 24 % manji rizik od smrti u odnosu na skupinu u koje je KŽP kreiran kasnije (47). Nažalost, prilično se velik broj bolesnika javlja nefrologu u uznapredovalom stupnju bolesti i u pravilu ti bolesnici započinju dijalizu putem SVK-a. Prema američkom registru bubrežnih

bolesti (USRDS – *United States Renal Data System*) u 2013. godini 80,2 % bolesnika je započelo HD putem SVK-a i taj se udio nije značajnije promijenio od 2005. godine. Zabrinjavajući je podatak da se 90 dana nakon početka HD-a još 68,3 % bolesnika dijaliziralo uz pomoć SVK-a (25). Kasno javljanje nefrologu u nekim je istraživanjima označeno kao prediktivni čimbenik većeg korištenja SVK-a (48). Neki autori navode da kasno javljanje nefrologu nije jedini uzrok velikog postotka bolesnika koji započinju HD koristeći SVK. Nedostatak kirurga koji kreiraju KŽP i slaba suradnja s njima može doprinijeti većem udjelu bolesnika koji se dijaliziraju putem SVK-a (49).

HD kao i drugi oblici nadomještanja izgubljene bubrežne funkcije ima svoje prednosti i nedostatke (50). Ako se uspoređi s PD-om prednosti su sljedeće:

- zbog otklanjanja većeg viška tekućine moguć je intermitentni tretman
- bolje je praćenje parametara koji upućuju na neadekvatnu dijalizu te se ona može ranije detektirati
- problemi tehničke prirode su rijetki
- hemostatski parametri se bolje korigiraju HD-om unatoč intermitentnoj heparinizaciji
- veća je sigurnost bolesnika zbog boljeg praćenja u hemodijaliznim središtima.

Nedostatci su sljedeći :

- potrebna je stroža kontrola unosa tekućine i hrane nego u bolesnika na PD-u
- potrebna je stalna kontrola KŽP-a koji je sklon trombozi i infekcijama
- mogućnost većih odstupanja krvnog tlaka pri HD-u te pojava hipotenzije i grčeva u mišićima
- fiksni termini dijaliznih tretmana kojima bolesnik mora prilagoditi svoje aktivnosti
- ostatna bubrežna funkcija se znatno brže gubi nakon započinjanja HD-a u odnosu na bolesnike koji započinju nadomjesno liječenje putem PD-a.

Jedna od češćih neželjenih posljedica HD-a je hipotenzija koja može, zbog slabog protoka, dovesti do tromboze i gubitka pristupa bolesnikovom krvožilnom sustavu. Hipotenzija je najčešće uzrokovana ultrafiltracijski induciranom hipovolemijom za vrijeme HD-a. U jednom je multicentričnom istraživanju američkih autora kombinacija dijastoličkog krvnog tlaka, ultrafiltracijskog volumena i dobi pokazala snažnu povezanost s kritičnim relativnim volumenom krvi u bolesnika sklonih neželjenim događajima na HD-u (51).

HD se najčešće obavlja u dijaliznim središtima tri puta tjedno, s prosječnim trajanjem oko 4 sata. Ako postoje uvjeti, može se provoditi i u bolesnikovom domu. Ovaj oblik NBF-a značajno produljuje bolesnikov život, no i dalje bolesnici kojima se nadomješta bubrežna funkcija HD-om žive znatno kraće u odnosu na prosjek u općoj populaciji (52). Na to utječu mnogi čimbenici a jedan od njih je i kakvoća HD-a. Ona je bitna kako bi se što dulje održala dobra kakvoća života i spriječio nastanak drugih bolesti koje mogu skratiti životni vijek bolesnika. Prije svega, KŽP mora osigurati potreban dovoljan protok za učinkovitu dijalizu. Najčešće se doza dijalize mjeri postotkom smanjenja ureje dijalizom ili iz toga izvedenog indeksa Kt/V (K = klirens ureje; t = vrijeme trajanja dijalize; V = volumen tjelesne tekućine). Optimalna doza dijalize se postiže ako je postignuto smanjenje ureje za 65 % i više, odnosno  $Kt/V \geq 1,2$  (53,54).

Neučinkovit HD može biti i posljedica recirkulacije u području KŽP-a. To može biti posljedica slabog protoka te posljedičnog vrtloženja krvi, a isto tako i zbog neadekvatnog položaja igala za kanulaciju. Kanulacijska igla koja odvodi krv iz dijalizatora (tzv. venska igla) mora uvijek biti usmjerena niz krvnu struju. Kanulacijska igla koja odvodi krv u dijalizator može biti usmjerena u oba smjera, ali se preporučuje, osobito kod slabijeg protoka, njeno usmjeravanje prema krvnom toku (55). U cilju izbjegavanja neučinkovitog HD-a, svako dijalizno središte bi trebalo periodično procjenjivati dozu dijalize i prisutnost recirkulacije (56).

### 1.2.3. Peritonejska dijaliza

Kod peritonejske se dijalize bolesnikova potrbušnica koristi kao dijalizator. Potrbušnica je polupropusna membrana koja oblaže trbušnu stijenku iznutra (parijetalna potrbušnica) i trbušne organe (visceralna potrbušnica). Dobro je prokrvljena i njezina je ukupna površina oko 1 do 2 m<sup>2</sup>. Preduvjet za provođenje PD-a je uvođenje katetera u trbušnu šupljinu. To se može učiniti otvorenim operativnim zahvatom, laparoskopskim ili perkutanom postupkom (57). Bolesnik sam ili uz pomoć člana obitelji provodi ovaj način liječenja kod kuće periodičkim mijenjanjem dijalizata u trbušnoj šupljini. Dva su osnovna načina provođenja PD-a: kontinuirana ambulatorna peritonejska dijaliza (engl. *continuous ambulatory peritoneal dialysis* - CAPD) i automatizirana peritonejska dijaliza (engl. *automated peritoneal dialysis* - APD). Kod CAPD-a bolesnici sami izmjenjuju otopinu za dijalizu u vrećicama oko 4 do 6 puta dnevno. Kod APD-a uređaj tijekom noći mijenja



dijaliznu tekućinu prema unaprijed zadanom programu, što je pogodnije za ljude koji preko dana rade. APD u znatnijem je porastu u razvijenim zemljama za razliku od zemalja u razvoju (58). PD ovisi od funkcionalnoj sposobnosti potrbušnice koje variraju u pojedinim bolesnika. S vremenom se mogu razviti promjene koje izrazito otežavaju ovaj oblik dijalize a najteža je peritonejska skleroza. Najčešće se ovaj oblik dijalize provodi 5 – 8 godina te se od ovog oblika liječenja mora odustati (59). Ako dolazi do smanjenja učinkovitosti dijalize, postoje testovi kojima se utvrđuje funkcionalnost postupka (44). PD je također opterećena brojnim komplikacijama kao i HD. Peritonitis je najopasnija komplikacija koja može dovesti i do smrtnog ishoda, a nerijetko je povezan s infekcijom ulazne rane peritonejskog katetera (60).

Inicijalni izbor metode dijalize je dvojbena i ne postoje stroge smjernice. PD je pogodnija u bolesnika u kojih je otežano kreiranje KŽP-a za HD, u kojih se ne smije primjenjivati antikoagulantna terapija, u bolesnika sklonih hipotenziji i u onih bolesnika koji žive daleko od dijaliznog središta. Bolesnici na PD-u bolje kontroliraju krvni tlak, slobodniji su u unosu tekućine i hrane zbog kontinuiranog načina dijalize, mogu bolje planirati svoje aktivnosti jer nisu ovisni o fiksnim terminima dijalize, manji je rizik od hepatitisa i bolničkih infekcija (61). Prema mnogim autorima, PD bi trebala biti prvi izbor NBF-a zbog sljedećih prednosti: sporije propadanje ostatne bubrežne funkcije, manja smrtnost bolesnika u prve dvije godine liječenja PD-om u odnosu na bolesnike liječene HD-om, mogućnost provođenja terapije kod kuće i prilagođavanje životnim navikama bolesnika, te manji trošak liječenja (62).

Postoje preduvjeti za provođenje ove metode NBF-a. Prije svega, pozitivan stav bolesnika prema ovom načinu liječenja, higijenski standardi i sposobnost bolesnika ili člana obitelji da adekvatno održava ulazno mjesto katetera na trbušnoj stijenci. Prijedijalizni edukacijski programi značajno utječu na povećanje udjela bolesnika koji prihvaćaju PD kao prvi izbor liječenja NBF-om (63). Apsolutne su kontraindikacije za PD: nefunkcionalna potrbušnica, upalne bolesti crijeva, akutni divertikulitis, apscesi u trbušnoj šupljini, akutna i kronična crijevna ishemija, teži psihički poremećaji, značajna intelektualna zaostalost (uz odsutnost pomoći člana obitelji), treći trimestar trudnoće. Relativne su kontraindikacije: teža malnutricija, adhezije u trbušnoj šupljini, kolostomija ili enterostomija, značajnija proteinurija, amputacija ili neupotrebljivost gornjih udova uz odsutnost pomoći člana obitelji, demencija i loši higijenski uvjeti. PD se može provoditi, ali se ne preporučuje u pretilih

bolesnika, kod hernija trbušne stijenke, u stanjima nakon višestrukih kirurških zahvata u trbuhu, jačih boli u leđima, sljepoće i depresije (64).

PD se znatno manje koristi u odnosu na HD iako je afirmirana metoda liječenja završnog stupnja bubrežnog zatajenja. Pretpostavlja se da se oko 11 % ukupne svjetske populacije bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a liječi PD-om. Oko 59 % bolesnika liječi se u zemljama u razvoju i zanimljiv je podatak da je udio bolesnika na PD-u u razvijenim zemljama u opadanju. Hong Kong ima najveću prevalenciju PD-a (489 pmp), slijedi Meksiko (378 pmp) i El Salvador (324 pmp). Udio bolesnika na PD-u je najveći u Hong Kongu (79 %) a najmanji u Egiptu (0,02 %). U 24 zemlje PD nije dostupan (65). U 2013. godini broj bolesnika na PD-u u Japanu smanjio se za 4 %, u Europskoj uniji je ostao stabilan, a u SAD-u se povećao za 6 %. U ostalim je zemljama broj bolesnika na PD-u porastao za 10 – 11 %. Prosječan je porast u 2013. godini bio oko 8 % i veći je od porasta broja bolesnika na HD-u (20).

U Hrvatskoj je broj bolesnika koji se liječe PD-om bio stabilan posljednjih nekoliko godina i njihov udio se kretao oko 5 %. U usporedbi s 2011. godinom na dan 31.12.2012. u Hrvatskoj se PD-om liječilo 179 bolesnika, 46 manje u odnosu na 2011. godinu, a udio se smanjio na 4,1 % NBF-a (22).

#### *1.2.4. Bubrežno presađivanje*

Presađivanje organa je jedno od najvećih uspjeha moderne medicine. Bubrežno presađivanje je najbolja metoda liječenja završnog stupnja KBB-a, pogotovo ako se učini prije potrebe za dijalizom (66). Preživljavanje bolesnika s presađenim bubregom znatno je veće u odnosu na dijalizirane bolesnike. U istraživanju u koje je uključeno 46 164 bolesnika smrtnost je bila 68 % manja u bolesnika s funkcionirajućim presatkom u odnosu na one koji su tijekom tri godine praćenja bili i dalje na listi za transplantaciju. Transplantirani bolesnici mlađe životne dobi (20 - 39 godina) žive u prosjeku 17 godina dulje u odnosu na bolesnike koji čekaju transplantaciju (67).

Prva uspješna transplantacija bubrega izvedena je u Bostonu 1954. godine između identičnih blizanaca i ta se godina može računati kao početak nove ere u liječenju završnog stupnja KBB-a (68). Prethodni pokušaji bubrežnog presađivanja završili su odbacivanjem presatka zbog inkompatibilnosti darovatelja i primatelja i izostanka imunosupresivne terapije. U idućim se desetljećima značajno povećao postotak preživljavanja bolesnika i presatka

zahvaljujući razvoju imunosupresivne terapije, boljoj tipizaciji tkiva i metodama desenzibilizacije (69,70,71). To je omogućilo presađivanje kadaveričnih bubrega i povećanje broja bolesnika koji žive s funkcionirajućim presatkom. Najviše se bubrežnih transplantacija učini u SAD-u, Kini, Brazilu i Indiji. Hrvatska se nalazi među prvih nekoliko zemalja po broju transplantacija na milijun stanovnika zajedno s Austrijom, SAD, Norveškom, Portugalom i Španjolskom. Isto tako smo u vrhu po broju doniranih kadaveričnih bubrega (72). Značajan napredak u Hrvatskoj je postignut 2007. godine ulaskom u program Eurotransplanta. Prema izvještaju za 2012. godinu u Hrvatskoj je od svih bolesnika koji zahtijevaju NBF čak 37,2 % živjelo s funkcionirajućim presađenim bubregom (22). Kako bi se postigao veći udio bolesnika koji žive s funkcionirajućim presatkom bitna su oba oblika doniranja organa. Darovatelj bubrega može biti živi krvni srodnik, ali i osoba koja nije u krvnom srodstvu s pacijentom. Značajan se napredak u doniranju kadaveričnih organa postigao uvođenjem nacionalnih i internacionalnih mreža za transplantaciju organa jer se donirani bubreg može ponuditi najsirodnijem primatelju u većoj populaciji. Prema izvještaju Eurotransplanta za 2013. godinu ova je mreža obuhvaćala osam zemalja s više od 135 milijuna stanovnika (73).

Iako je inicijalna cijena bubrežnog presađivanja visoka, u idućim se godinama ona smanjuje u usporedbi s bolesnicima na višegodišnjoj kroničnoj dijalizi, te je ujedno transplantacija bubrega u konačnici najisplativija metoda NBF-a (74). U bolesnika koji dobiju bubrežni presadak prije započinjanja dijalize znatno su manju troškovi, a ujedno i bolje preživljenje presatka u odnosu na bolesnike koji se već započeli dijalizu (75). U jednom je istraživanju preemtivna bubrežna transplantacija bila povezana s 25 % smanjenjem neuspjeha transplantacije i 16 % smanjenjem smrtnosti u odnosu na skupinu bolesnika koji se podvrgavaju transplantaciji nakon započete dijalize (76).

Transplantacija je bubrega najbolja metoda liječenja završnog stupnja KBB-a. Nažalost, postoje kontraindikacije vezane uz sam kirurški zahvat, potrebu za imunosupresivnom terapijom ili zbog konkomitantnih bolesti. Visoka cijena transplantacije je limitirajući čimbenik i u većini razvijenih zemljama, a osobito u zemljama koje imaju niski BDP. (72).

### 1.3. Krvožilni pristup za hemodijalizu

#### 1.3.1. Povijest krvožilnog pristupa za hemodijalizu

Povijest i razvoj KŽP-a za HD usko je povezana s razvojem i poviješću vaskularne kirurgije i HD-a. Preduvjet za razvoj HD-a bilo je otkriće dijalize koje se pripisuje Thomasu Grahamu, kemičaru iz Glasgowa. On je 1854. godine opisao transport i razdvajanje tvari kroz polupropusne membrane i nazvao taj proces dijalizom (77). U isto je vrijeme u nedalekom Edinburghu liječnik Richard Bright opisao kliničku sliku zatajenja bubrega. Zajedno su ustvrdili da bi se dijaliza mogla koristiti u liječenju bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i predvidjeli, da će za primjenu u bolesnika biti potrebno oko 60 godina. U idućim se desetljećima postupno dolazilo do spoznaja o materijalu polupropusnih membrana koji ima najbolja svojstva za dijalizu.

Prvi su djelotvorni sustav za dijalizu razvili Abel i sur. u Baltimoreu 1914. godine i testirali ga na životinjama (78). Iste su godine Hess i McGuigan predložili visoki protok krvi kako bi se izbjeglo zgrušavanje krvi i potreba za antikoagulansima.(79). Prvu HD-u čovjeka učinio je George Haas 1924. godine u Njemačkoj u bolesnika s uremijom (80). Haas je također 1928. godine prvi upotrijebio heparin kao antikoagulans. Mladi nizozemski liječnik Willelm Kolff je 1943. godine konstruirao rotirajući napravu sličnu bubnju (engl. *rotating drum kidney*) gdje su korištene membrane od celofana u obliku cijevi uronjenih u dijalizat. Prva uspješna HD u bolesnika s akutnom bubrežnom ozljedom bila je učinjena i tako je počela nova era u liječenju bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a – umjetno nadomještanje izgubljene ekskrecijske bubrežne funkcije (81). Najveći je problem postojao zbog neadekvatnog KŽP-a za dijalizu. Naime, pri svakoj se dijalizi morala kirurški umetati kanila u arteriju i venu koje su se nakon dijalize podvezivale. Na taj su se način vrlo brzo iscrpila moguća mjesta za kanulaciju.

Dramatično povećanje broja bolesnika liječenih HD-om uslijedilo je u šezdesetim godinama 20. stoljeća nakon izuma Scribnerova teflonskog šanta, razvoja SVK-a i kreiranja prve AVF na podlaktici za potrebe dijalize. Prema inicijalnoj ideji Nilsa Alwala, Quinton, Dillard i Scribner razvili su 1960. godine vanjsko arterijskovensko premoštenje pomoću teflonskog šanta. Dvije kanile od teflona umetnute su u radijalnu arteriju i cefaličnu venu te su između dijalize spojene pomoću teflonske cijevi koja je poslije zamijenjena silikonskom.

Ovaj šant je prvi puta primijenjen 9. ožujka 1960. godine i bolesnik je preživio 10 godina (82). Premda je Robert Aubaniac još 1952. godine opisao kateterizaciju potključne vene, (83) Stanley Shaldon je prvi upotrijebio SVK kao pristup krvožilnom sustavu za potrebe HD-a. On je 1961. godine ručno izrađeni kateter uveo u femoralnu arteriju i venu perkutanom Seldingerovom tehnikom te se takav KŽP mogao odmah koristiti. Krvne žile su se mogle višekратно punktirati a korištene su i jugularna i potključna vena (84).

Prva AVF za potrebe dijalize učinjena je 19. veljače 1965. godine. Iako kasnije nazvana Brescia-Cimino fistula, Kenneth Appel je bio prvi kirurg koji je konstruirao unutarnji KŽP za dijalizu. On je učinio laterolateralnu anastomozu između radijalne arterije i cefalične vene u razini ručnog zgloba. Brescia, Cimino, Appel i Hurwich iz New Yorka objavili su njihov legendarni članak 1966. godine. U seriji od 14 bolesnika samo dvije AVF nisu uspjele (85). Već 1967. godine, vrlo brzo nakon objavljivanja ovog članka, uslijedili su izvještaji o raznim modifikacijama šivanja anastomoze, transpozicijama krvnih žila, mogućim novim mjestima konstrukcije AVF-a za potrebe dijalize. Kenneth Gracz i suradnici iz SAD-a objavili su 1977. godine članak o korištenju perforantne vene u proksimalnom dijelu podlaktice za kreiranje AVF-a. Perforantna vena i dio duboke vene su odvojeni te spojeni na najbližu arteriju (86). Kasnije je Klaus Konner modificirao ovu tehniku podvezujući perforantnu venu prije utoka u duboku venu kako bi duboki venski sustav na podlaktici ostao intaktan (87). Razvojem sintetičkih materijala kojima se mogu nadomjestiti krvne žile i zalisci došlo se do spoznaje da se oni mogu koristiti i u kreiranju KŽP-a za dijalizu. Baker i sur. (Phoenix, SAD) su 1976. godine prvi objavili seriju od 72 bolesnika u kojih je korišten graft of ekspaniranog politetrafluoroetilena (ePTFE) za kreiranje KŽP-a za dijalizu (88).

Daljnijim razvojem tehnologije i proširenjem indikacija HD je postala dostupna većem broju bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a diljem svijeta. Iako je prošlo pola stoljeća od kreiranja prvog AVF-a, on je i danas najbolji izbor KŽP-a u bolesnika kojima je HD izbor nadomještanja izgubljene ekskrecijske bubrene funkcije.

### *1.3.2. Važnost krvožilnog pristupa za hemodijalizu*

KŽP za HD omogućuje odvođenje bolesnikove krvi prema dijalizatoru te vraćanje iste krvi nakon filtracije u krvožilni sustav bolesnika. Glavna njegova osobina treba biti funkcionalnost. Funkcionalan KŽP mora biti lako dostupan za kanulaciju i osiguravati dobar protok tijekom HD-a kako bi se ona mogla kvalitetno obaviti. Iznimno je bitan bolesnicima

kojima se HD-om nadomješta izgubljena ekskrecijska bubrežna funkcija i u engleskom govornom području se često naziva „*life line*“ jer im omogućuje spoj na dijalizni uređaj, tj. po život spasonosnu terapiju. Istodobno se on naziva i Ahilovom petom jer njegovo loše funkcioniranje izravno ugrožava bolesnikov život (55,89). Tri su osnovna modaliteta KŽP-a za dijalizu: AVF, arterijskovenski graft (AVG) i SVK. Svaki od ovih oblika ima svoje indikacije i kontraindikacije, svoje prednosti i mane. Nažalost, ne postoji idealan pristup krvožilnom sustavu za potrebe HD-a koji bi trebao imati sljedeća obilježja: jednostavno kreiranje, brza uporaba nakon kreiranja, laka dostupnost uz dobar protok koji omogućuje učinkovitu dijalizu, dugotrajnost uz što manji broj komplikacija koje zahtijevaju dodatne procedure i što je moguće niža cijena. Vrlo je bitno poznavati sve modalitete KŽP-a kako bi se svakom bolesniku pružilo najbolje moguće rješenje. Individualni pristup se često spominje kao ključni čimbenik uspjeha kreiranja funkcionalnog KŽP-a. Smjernice i preporuke ne mogu uzeti sve okolnosti u obzir te se kod svakog pojedinog bolesnika trebaju procijeniti mogućnosti kreiranja pojedinog modaliteta ovisno o individualnim osobitostima bolesnika (89,90). U pripremi, kreiranju i praćenju KŽP-a za dijalizu trebaju sudjelovati liječnici raznih specijalnosti (nefrolog, kirurg, ultrasoničar, intervencijski radiolog, koordinator tima, ponekad i psiholog) a iznimna je važnost i medicinskih sestara i tehničara. Takav se multidisciplinarni pristup pokazao značajnim čimbenikom u postizanju boljih rezultata (49,91).

U kreiranje pristupa za HD uključeni su kirurzi raznih specijalizacija (opći i vaskularni kirurzi, kardiorakalni i transplantacijski kirurzi, urolozi). Nefrolozi najčešće postavljaju SVK, a u nedostatku kirurga ili loše suradnje s njima, često i sami pristupaju kreiranju pristupnog krvožilnog puta za potrebe HD-a. U Italiji nefrolozi obavljaju oko 85 % postupaka vezanih za KŽP i istovremeno u toj zemlji bolesnici najkraće, oko 4 do 5 dana, čekaju na kreiranje pristupa krvožilju za potrebe HD-a (92). Bez obzira tko je uključen u kreiranje KŽP-a, bitan je ozbiljan pristup. Naime, nije rijetko da poneki kirurzi ove operacije smatraju manje bitnima te ih ostavljaju za kraj radnog vremena kada više nema dovoljno koncentracije a te operacije zahtijevaju strpljenje i minucioznu operacijsku tehniku. Potrebno je naglasiti da cilj angiokirurškog kreiranja pristupa za HD nije sam operativni zahvat, već kreiranje pristupa krvožilju koji će što skorije postati funkcionalan tj. omogućiti učinkovit HD. Iznimno je važna dobra priprema bolesnika i kirurga za kirurški zahvat (anamneza, fizikalni pregled, prijeoperacijski ultrazvučni pregled (UZV) krvnih žila koje dolaze u obzir za kreiranje KŽP, razgovor i upute bolesniku). Predviđanje uspjeha operacije je važno kako bi se u što većeg

broja bolesnika uspio kreirati funkcionalni pristup krvožilju u prvom pokušaju (93). Postoje i prediktivni modeli koji mogu pomoći kirurgu u procjeni uspjeha (94,95,96,97), no i dalje je intraoperacijska kirurška procjena najvažnija u donošenju konačne odluke o modalitetu i mjestu formiranja KŽP-a (98). Upravo se iskustvo kirurga pokazalo vrlo značajnim čimbenikom uspješnosti angiokirurškog kreiranja pristupa za dijalizu (99). Prema smjernicama uvijek treba pokušati kreirati nativni AVF, jer je trenutno najbolji izbor KŽP-a (44,100,101). Ove se preporuke temelje na mnogim istraživanjima koja su potvrdila da nativni AVF traje dulje i da bolesnici kojima se HD odvija putem AVF-a žive dulje u odnosu na bolesnike u kojih se koriste ostali pristupi krvožilju (102,103). Najlošije rezultate pokazuje SVK, jer je opterećen najkraćim preživljenjem, najvećim brojem komplikacija, neadekvatnom dijalizom zbog slabijeg protoka, a bolesnici sa SVK-om imaju 2 do 3 puta veću smrtnost u odnosu na bolesnike koje se dijaliziraju putem AVF-a i AVG-a (104). Ravani i sur. su proveli veliko istraživanje koje je obuhvatilo 62 studije s ukupno 586 337 ispitanika te su zaključili da bolesnici koji koriste SVK imaju najveći rizik infekcije, neželjenih srčanožilnih događaja i smrtnog ishoda u usporedbi s ostalim modalitetima pristupa krvožilju. Bolesnici s funkcionalnim AVF-om imaju najmanji rizik neželjenih zbivanja i najmanji rizik od smrtnog ishoda (105). Pretpostavlja se da oko 25 % bolesnika koji zahtijevaju NBF umire zbog neadekvatnog KŽP-a ili komplikacija vezanih uz njega (106).

Važnost se KŽP-a ogleda i u činjenici što se oko 17 % ukupnih sredstava koja se troše za bolesnike na HD-u godišnje potroši na rješavanje komplikacija vezanih za pristup krvožilnom sustavu (107,108). U SAD-u su izračunali i godišnju potrošnju ovisno o tipu KŽP-a. Tako se 2007. godine za bolesnike s AVF-om godišnje trošilo u prosjeku 59 588 američkih dolara, za bolesnike s AVG-om 72 729, a bolesnike sa SVK-om čak 79 364 američkih dolara godišnje (62). AVF je najbolji izbor za bolesnike na HD-u a istovremeno i najracionalniji. Zbog tih činjenica su se diljem svijeta pojavile inicijative za povećanje broja bolesnika u kojih se AVF koristi kao pristup krvožilnom sustavu. Najpoznatija je američka inicijativa „*Fistula First*“ koja je 2003. godine objedinila napore stručnih društava i osiguravajućih kuća na nacionalnoj razini s ciljem promocije i većeg korištenja AVF-a kao najboljeg pristupa krvožilju (109). Tijekom nekoliko godina provođenja ove inicijative u SAD-u je došlo do značajnog porasta korištenja AVF-a i smanjenja korištenja SVK. Nativni AVF se 2003. godine koristio u 32,4 % bolesnika na HD-u da bi se taj udio povećao na 52,9 % u 2009. godini (110), a 2013. godine je dosegao 62,5 % . U tom desetogodišnjem razdoblju

udio AVG-a se značajno smanjio s 40 % na 19 %, a korištenje SVK se smanjilo s 27 % na 19 % u prevalentnih bolesnika na kroničnom HD-u (25). Istraživanja su pokazala da implementacija programa za poboljšanje kakvoće kreiranja KŽP-a dovodi do većeg udjela funkcionalnih AVF-a i smanjenja korištenja SVK-a (111,112). Neki autori navode prednosti kreiranja KŽP-a u središtima za kreiranje KŽP-a za dijalizu (engl. *Vascular Access Center-VAC*). To su središta koja mogu biti u sklopu bolnica ili udaljeni od njih. U takvim ustanovama postoji educiran i motiviran multidisciplinarni tim koji je posvećen ovom poslu i objavljeni su radovi koji ukazuju na dobre rezultate u takvim ustanovama (113).

Bolesnici koji zahtijevaju NBF često imaju već ograničene mogućnosti kreiranja pristupa krvožilnom sustavu i stoga je iznimno bitno već u prvom pokušaju kreirati funkcionalni KŽP. Nakon neuspjelih pokušaja bolesnici često gube povjerenje i strpljenje te odbijaju daljnje operacije i provode HD putem SVK-a. Zbog toga je praćenje kakvoće u ovom segmentu kirurgije jako važno i postoje preporuke da se bolesnike upućuje kirurgu ili timu koji ima dobre rezultate u kreiranju pristupa za HD (114,115,116).

### *1.3.3. Arterijskovenska fistula*

AVF za potrebe dijalize kreira se namjernim spajanjem arterije i jedne od površnih vena na tijelu s ciljem povećanja protoka kroz venu. Nakon određenog vremena (najčešće 4 do 6 tjedana) dolazi do zadebljanja stijenke vene i povećanja protoka kroz venu i taj se proces naziva maturacija fistule. Tek nakon postizanja dovoljnog protoka kroz AVF moguća je kanulacija vene na dva mjesta kako bi se krv usmjerila prema dijalizatoru te nakon HD-a vratila u krvožilni sustav bolesnika. Kako se kod ovog oblika pristupa krvožilnom sustavu bolesnika ne koristi strani materijal, već krvne žile bolesnika, ona se često naziva nativnom ili autolognom. Najčešće je mjesto kreiranja AVF-a ruka bolesnika jer se tu nalaze površne vene koje su pristupačne za kanulaciju. Prema svim je smjericama AVF trenutno najbolji izbor KŽP-a zbog najmanjeg postotka komplikacija, duljeg trajanja i manjih ukupnih troškova u usporedbi s AVG-om i SVK-om (44,100,101). Nažalost, niti AVF nije idealan pristup krvožilnom sustavu bolesnika zbog velikog postotka neuspješnih kreiranja, nemogućnosti korištenja do završetka maturacije, potrebe za intervencijama kako bi se održala prohodnost, preopterećenja srca i potrebe za kanulacijom vene pri svakom HD-u. U nekim istraživanjima postotak neuspješnih kreiranja AVF-a se kretao čak 50 do 70 % (94,117).



Provedena su mnoga istraživanja te napisani brojni članci o prediktivnim čimbenicima uspjeha kreiranja nativnog AVF-a. Često su rezultati raznih istraživanja kontradiktorni. Većina se istraživača ipak slaže da su osobitosti krvnih žila najvažnije. Promjer arterije i vene izravno utječe na protok kroz AVF, jer prema Poiseuilleovu zakonu ukupni je volumni protok razmjeran četvrtoj potenciji polumjera cijevi, a obrnuto je razmjeran njezinoj duljini i viskoznosti krvi (118). Većina najpoznatijih smjernica odredila je donje granice promjera krvnih žila koje se preporučuju pri formiranju AVF-a. Uglavnom se preporučuje promjer arterije od  $\geq 2$  mm i promjer vene  $\geq 2,5$  mm, jer su istraživanja pokazala visok postotak neuspjeha pri korištenju krvnih žila manjeg promjera (98,119). Neki autori navode da je bolje koristiti vene promjera  $\geq 3$  mm, jer se tako povećava mogućnost uspješne maturacije fistule (120). Promjer arterije i vene su vrlo bitni čimbenici, no nisu dovoljni za uspješno kreiranje funkcionalne fistule. Naime, potrebno je naglasiti da cilj kirurškog zahvata nije samo kreiranje spoja između arterije i vene već je krajnji cilj funkcionalan AVF, tj. fistula koja nakon maturacije omogućuje učinkovit HD. Sposobnost dilatacije i arterije i vene je preduvjet povećanja protoka kroz AVF i postizanje dovoljnog protoka za kanulaciju vene i dovoljnog protoka na dijaliznoj pumpi (121,122). Bazični je protok kroz arteriju radijalis na podlaktici oko 25 ml/min a kroz arteriju brahijalis oko 50 ml/min. Nakon maturacije fistule protoci kroz navedene arterije se povećavaju 10 do 20 puta (123). Samo se kroz arterije koje nisu aterosklerotski promijenjene može povećati protok, jer se stijenka arterije mora dilatirati, povećava se promjer, a posljedično i protok. Indeks rezistencije (IR) se koristi u praksi za predviđanje mogućnosti arterije za dilatacijom. On se utvrđuje pri ultrazvučnom pregledu krvnih žila nakon stiska šake od 3 minute što izaziva prolaznu ishemiju šake. Nakon otpuštanja stiska nastaje reaktivna hiperemija i od najviše se sistoličke brzine oduzme najniža dijastolička brzina i podjeli s najvišom sistoličkom brzinom (124). U nekim se radovima IR  $\geq 7$  pokazao predskazateljem neuspješnosti formiranja funkcionalne fistule (125). Postoje i radovi koji nisu našli tu povezanost (119,126). Sposobnost vene za dilatacijom još je teže utvrditi prijeoperativno. Planken i sur. su pokazali da postoje i dnevna odstupanja u promjeru vena ovisno o uvjetima okoline, uzimanju određenih lijekova, pušenja, konzumacije čaja i kave (127). Najčešće se sposobnost vene za dilatacijom utvrđuje ultrazvučnim mjerenjem promjera vene prije dilatacije te nakon dvominutne opstrukcije povescim proksimalno od predmnijevanog mjesta određenog za kreiranje AVF-a. Malovrh je dokazao da se u skupini

uspješno kreiranih AVF vena dilatirala u prosjeku za 48 %, dok je u skupini neuspješno kreiranih AVF dilatacija iznosila u prosjeku 11,8 % (128).

Osim karakteristika krvnih žila u radovima se spominju i drugi predskazatelji uspjeha kreiranja funkcionalne fistule za potrebe dijalize. Često se starija životna dob pokazala statistički značajnim čimbenikom neuspjeha (94,119). Postoje i radovi koji nisu našli tu povezanost (129,130). Ženski se spol također pokazao u nekim istraživanjima povezan uz loš ishod operacije (119,120), ali ima i oprečnih rezultata (130,131). Od pridruženih se bolesti najčešće spominje šećerna bolest kao negativni čimbenik u mogućnosti kreiranja pristupa krvožilnom sustavu bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a (132,133). Isto tako, i u ovom slučaju postoje radovi koji nisu našli statističku povezanost neuspjeha kreiranja AVF-a i šećerne bolesti (134,135). Svakako je potrebno u starijih ljudi, osobito žena koje boluju od šećerne bolesti, dobro razmisliti o mjestu kreiranja KŽP-a, i neki autori navode da je u te skupine bolesnika možda bolje umetnuti AVG (136,137). S ciljem izbjegavanja neuspjelih pokušaja sve smjernice preporučuju rutinski prijeoperacijski ultrazvučni (UZV) pregled krvnih žila i njihovo označavanje (44,100,101). Potrebno je pregledati arterije i vene koje sudjeluju u protoku te utvrditi njihovu prohodnost (odsutnost suženja), promjer, protok i sposobnost dilatacije (124). To podrazumijeva iskusnog ultrasoničara, koji često nije dostupan, a čekanje na pregled može produžiti vrijeme kreiranja KŽP-a. Prema istraživanju u kojem je sudjelovalo 37 europskih zemalja u 23 zemlje se prijeoperacijski UZV pregled ne čini u više od 50 % bolesnika (138). Neki autori smatraju da se u 70 do 80 % bolesnika može predvidjeti uspjeh operacije samo na osnovi fizikalnog pregleda (133).

Iako se nativni AVF može kreirati na bilo kojem dijelu tijela, najčešće se to čini na ruci. Ako to osobitosti krvnih žila dopuštaju, potrebno ju je kreirati što je distalnije moguće, i to prvo na nedominantnoj ruci. Naime, svaki AVF ima svoj vijek trajanja i izgledno je da će bolesnicima biti potrebno kreirati i sljedeće pristupe krvožilnom sustavu kada prvi AVF prestane prikladno funkcionirati ili trombozira. Ako kreiranje uspije u distalnom dijelu podlaktice, tada proširena vena ima dulji segment pogodan za kanulaciju. Mjesta kanulacije se mogu mijenjati, što pridonosi duljem trajanju fistule.

#### *1.3.4. Arterijskovenski graft*

AVG za potrebe HD-a označava umetnutu umjetnu cjevčicu, najčešće od ePTFE materijala, promjera 5 - 7 mm koja se spaja na arteriju i venu. AVG se može postaviti na bilo

kojem dijelu tijela ali se najčešće postavlja neposredno ispod kože na ruci bolesnika. Kao i kod AVF-a, potrebna je arterija promjera od najmanje 2 mm na koju se spaja arterijski dio grafta kako bi se osigurao dobar dotok krvi u graft te vena na koju se spaja venski dio grafta. Preporučeni promjer vene za pripoj grafta je najmanje 4 mm, jer se na tom spoju vrlo brzo stvara novi sloj stanica (tzv. neointimalna hiperplazija) koji sužuje pripoj te može dovesti do slabog protoka kroz graft i do tromboze (139). AVG se može konstruirati kao ravni pripoj između arterije i vene (engl. *straight graft*) ili u obliku više ili manje zatvorenog slova U (engl. *loop graft*).

Prema vodećim svjetskim smjernicama KŽP treba konstruirati graftom ako nema mogućnosti kreiranja autolognog AVF-a i bolja je opcija od SVK-a (44,100,101). U nekim slučajevima AVG može biti i prvi izbor. U starijih ljudi koji imaju slabe krvne žile i gdje se predviđa velika šansa neuspjeha nativnog AVF-a bolje je odmah kreirati KŽP umetanjem AVG-a (136). Kreiranje KŽP-a uz pomoć proteze uglavnom nije prvi izbor zbog većeg broja komplikacija u usporedbi s AVF-om. Prije svega, puno češće dolazi do infekcija grafta, jer on predstavlja strano tijelo u organizmu. Istraživanje skandinavskih autora je utvrdilo pet puta veći rizik infekcija u bolesnika koji se dijaliziraju putem AVG-a u usporedbi s bolesnicima u kojih se koristi autologni AVF (140). Nakon provedene meta-analize Murad i sur. su zaključili da se rizik infekcije smanjuje 5 puta ako se graft zamijeni nativnim AVF-om (141). AVG ima znatno kraći vijek trajanja, češće su komplikacije koje zahtijevaju intervencije, češći je razvoj sindroma krađe krvi te je u konačnici i skuplji kada se usporedi s AVF-om (139). Postoje i neke prednosti, prije svega kraće vrijeme od operativnog zahvata i mogućnosti kanuliranja, veći segment dostupan kanulaciji, razne mogućnosti konfiguracija grafta s obzirom na mjesta pripoja (106). AVG se može punktirati vrlo brzo nakon umetanja, veći prvi dan nakon operacije. To se uglavnom izbjegava, jer postoji oteklina nakon operacije i graft se još nije ukorporirao u okolno tkivo, što može dovesti do jačeg krvarenja nakon punkcije. Uglavnom se preporučuje odgoda kanulacije 2 do 3 tjedna. Postoje i novi graftovi koji se sastoje od tri sloja, što znatno smanjuje mogućnost krvarenja nakon punkcije koje se susreće kod jednoslojnih graftova. Potrebno je naglasiti da se kod AVG-a mora dobro paziti koju tehniku kanuliranja odabrati. Učestale punkcije na manjem arealu (engl. *area technique*) su kod grafta zabranjene zbog mogućnosti uništenja stijenke grafta i fatalnog krvarenja. Mjesta kanulacije se moraju pri svakoj dijalizi mijenjati, koristeći što veći mogući segment proteze (engl. *rope-ladder technique*). Također je važna i orijentacija igala, jer tzv. venska

igla mora uvijek biti usmjerena niz krvni tok i dovoljno daleko od tzv. arterijske igle kako bi se izbjegla recirkulacija (55).

Preživljenje i prohodnost graftova je znatno kraće u odnosu na nativni AVF. U istraživanju Kima i sur. prohodnost je AVF-a nakon 1, 3 i 5 godina bila 84 %, 67 % i 51 % a prohodnost AVG-a 51 %, 22 % i 9 % u istim razdobljima. Isto tako, preživljenje bolesnika s AVG-om je kraće nego u bolesnika koji se dijaliziraju putem nativnog AVF-a, ali dulje u usporedbi s bolesnicima u kojih se koristi SVK (105). Zbog ovih je razloga AVG indiciran u slučajevima kada nema mogućnosti kreiranja nativnog AVF-a, u bolesnika s kraćim očekivanim životnim vijekom. Ponekad se AVG može koristiti kao zamjena za SVK u bolesnika koji su se javili u uznapredovalom stupnju bolesti i zahtijevaju liječenje HD-om.

Za idealnim se graftom još traga, a on bi trebao imati sljedeća obilježja: nepropusnost, netrombogeničnost, biokompatibilnost, dugotrajnost uz otpornost na infekciju, dostupnost te što prihvatljiviju cijenu (139). Teško je očekivati da će se pronaći neki sintetički materijal koji će zadovoljiti ove kriterije. Razni su se materijali upotrebljavani, uz dodatke, no i dalje se najčešće koriste graftovi od ePTFE. Postoje i biološki graftovi od obrađenih bioloških materijala kao što su: denaturirani homologni venski alograft, krioprezervirana vena safena magna, goveđi heterograftovi, umbilikalna vena, ovčji kolageni graftovi. Oni se nisu pokazali pouzdanima jer su skloni dezintegraciji uslijed učestalih punkcija i postoji mogućnost od fatalnog krvarenja (139). Genetički inženjering i kultivacija stanica mogli bi dovesti u budućnosti do konstruiranja umjetnog grafta od stanica primatelja (142).

#### *1.3.5. Središnji venski kateter*

SVK za potrebe HD-a se postavlja u jednu od dubokih vena bolesnika. SVK ima mnogobrojne primjene a jedna od njih je i KŽP za HD. Prema vremenu korištenja SVK može biti netuneliran (prethodno nazvan „privremenim“) ili tuneliran (prethodno „trajan“). Netunelirani se SVK postavljaju u bolesnika koji zahtijevaju hitnu dijalizu iz bilo kojeg razloga i u bolesnika u kojih se predmnijeva kraće trajanje HD-a (do 3 tjedna). Tunelirani se SVK za potrebe HD-a postavljaju u bolesnika u kojih su iscrpljene sve druge mogućnosti KŽP-a ili postoji kontraindikacija za AVF ili AVG zbog srčanožilnog stanja i mogućeg preopterećenja srca ili sindroma krađe krvi. Oni se postavljaju uz kreiranje potkožnog tunela kako bi se smanjila mogućnost infekcija ulaznog mjesta katetera (143).

Prema svim važećim smjernicama tunelirani SVK treba biti zadnja opcija KŽP-a, jer je opterećen s najvećim brojem komplikacija (44,100,101). Bolesnici koji koriste SVK za HD najviše su ugroženi od fatalnih infekcija i srčanožilnih događaja, učestalih hospitalizacija, a i smrtnost je najveća u ovoj skupini bolesnika (105). Relativni rizik od smrti je 2 do 3 puta veći u bolesnika koji započinju dijalizu koristeći SVK u odnosu na one koji koriste AVF (144). Uporaba tuneliranih katetera u bilo koje vrijeme donosi povišen rizik od smrti, a on se povećava s trajanjem korištenja SVK-a (103).

Inicijative za povećanje udjela bolesnika koji se dijaliziraju putem nativnog AVF-a u SAD-u rezultirale su smanjenjem korištenja tuneliranih SVK-a kao prvog izbora KŽP-a. U siječnju 2007. godine udio bolesnika koji su koristili tunelirani SVK kao primarni KŽP je bio 29 % da bi se smanjio na 24 % u travnju 2010. godine (145). Nažalost, još uvijek oko 80 % bolesnika u SAD-u započinje HD putem SVK-a (25). U bolesnika koji imaju SVK potrebno je što je prije moguće kreirati AVF ili, u slučajevima kad to nije moguće, kreirati KŽP graftom. Što je kraće vrijeme korištenja SVK-a, manja je mogućnost razvoja infekcija. Najčešće kolonizacija bakterijama počinje na ulaznom mjestu katetera, širi se kroz tunel te zahvaća cijelu dužinu katetera. Istraživanja su pokazala da već 10 dana nakon postavljanja SVK-a dolazi do kolonizacije bakterijama. Ovisno o imunosnom stanju bolesnika te količini i vrsti bakterija može se razviti bakterijemija i u najtežim slučajevima sepsa (143). Zbog ovih činjenica neki autori navode da SVK ne bi trebalo koristiti dulje od dva tjedna (146). Prema američkim smjernicama netunelirani kateteri trebali bi se koristiti manje od tjedan dana, a onda, ako je potreban nastavak dijalize, potrebno je postaviti tunelirani dvoluminalni SVK (44). Druga bitna limitiranost SVK-a je brz razvoj fibrinskog sloja unutar lumena katetera što smanjuje njegov promjer i protok krvi. To može rezultirati neadekvatnom dijalizom. Neki autori smatraju da protok manji od 300 ml/min nije dovoljan za kvalitetan HD (147). Griffiths i sur. su na uzorku od 3 364 bolesnika koji su dijalizirani putem SVK-a pronašli da je prosječno vrijeme do prve epizode disfunkcije katetera bilo 95 dana. Svaki mjesec 67 % bolesnika je imalo barem jednu epizodu disfunkcije katetera a 30 % više od jedne (148).

Prema američkim smjernicama svaki bi bolesnik koji je predviđen za kronični HD trebao imati upotrebljiv AVF ili AVG 90 dana nakon započetog HD-a (44).

Bez obzira na loše strane SVK-a postoje stanja kod kojih su oni jedino moguće rješenje i najbolja opcija za bolesnika. Indikacije za tunelirani SVK su sljedeće: oštećenja srčane funkcije bilo kojeg uzroka kod kojih je dodatno opterećenje srca zbog povišenog

minutnog volumena nedopustivo, izrazitija ishemija udova uzrokovana kreiranjem KŽP-a, kraće očekivano trajanje života, najčešće u bolesnika s uznapredovalom malignom bolesti (100).

Postupak pri postavljanju katetera mora biti strogo aseptičan i preporučuje se uporaba ultrazvučno vođenih postupaka (102). Prema jednom istraživanju najučinkovitija dezinfekcija kože pri umetanju i kasnije pri čišćenju kože oko katetera se postiže 2 % klorheksidinom (149).

Postoje različiti oblici SVK-a, jednoluminalni i višeluminalni. Kod tuneliranih SVK-a najčešće se koriste dvoluminalni kateteri uz različito dizajnirane vrhove katetera kako bi se spriječila recirkulacija i neadekvatna dijaliza. Mjesto umetanja SVK-a je također bitno i prvi izbor je desna unutarnja jugularna vena, zatim lijeva unutarnja jugularna vena, vanjske jugularne vene i femoralne vene u nepokretnih bolesnika (150). Vrlo često korištena potključna vena trebala bi biti korištena samo u iznimnim slučajevima. Naime, nakon postavljanja SVK-a u potključnu venu u oko 50 % slučajeva se razvija stenoza ili potpuna okluzija, što može onemogućiti kasnije kreiranje AVF-a ili AVG-a na ipsilateralnoj ruci (151).

Potrebno je uložiti velike napore kako bi se SVK što manje koristio za potrebe HD-a. Pravovremena edukacija bolesnika je neophodna (102,103). Ako se HD započne putem katetera, potrebno ga je što prije zamijeniti drugim modalitetom pristupa krvožilju, najbolje nativnim AVF-om, jer se tako značajno smanjuje postotak komplikacija i smrtnost (144).

#### **1.4. Svrha istraživanja i očekivani znanstveni doprinos**

Svrha je ovog istraživanja utvrditi intraoperacijske čimbenike uspjeha kreiranja KŽP-a za HD. Također je važno naglasiti da je svrsishodno utvrditi prediktivnu snagu pojedinog čimbenika te međusobne korelacije čimbenika koji utječu na uspjeh. Krajnja je svrha ovog rada omogućiti intraoperacijsku procjenu mogućnosti uspjeha operacije kako bi, u što većem broju, prvi pokušaj kreiranja AVF-a rezultirao funkcionalnim KŽP-om za potrebe HD-a.

Očekivani je znanstveni doprinos ovog rada otkrivanje novog prediktivnog čimbenika u intraoperacijskoj procjeni uspjeha kreiranja funkcionalnog AVF-a za potrebe HD-a. Uvidom u literaturu u ovom se radu prvi put istražuje prediktivni potencijal promjera vene nakon intraoperacijske dilatacije žilnim sondama.

## 2. HIPOTEZA

Intraoperacijskom procjenom sposobnosti vene za dilatacijom (mjenjem promjera vene nakon dilatacije), uz poznavanje promjera arterije i promjera vene prije dilatacije, može se predvidjeti uspjeh kirurškog zahvata te funkcionalnost AVF-a za potrebe HD-a, pod pretpostavkom da je veći promjer vene nakon dilatacije praćen boljim uspjehom kreiranja AVF-a.

## 3. CILJEVI RADA

OPĆI CILJ: Utvrditi prediktivni potencijal promjera vene nakon intraoperacijske dilatacije žilnim sondama na uspjeh kreiranja KŽP-a.

SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Utvrditi rani uspjeh AVF (prvih mjesec dana) nakon intraoperacijske dilatacije žilnim sondama.
2. Utvrditi postotak maturacije i doživljenja AVF-a nakon intraoperacijske dilatacije žilnim sondama.
3. Utvrditi odnose promjera arterije i vene te promjera vene nakon intraoperacijske dilatacije vene žilnim sondama pri predviđanju uspješnosti kreiranja funkcionalnog AVF-a.
4. Utvrditi prediktivne mogućnosti promjera arterije, promjera vene i promjera vene nakon dilatacije žilnim sondama pri predviđanju uspješnosti funkcionalnog AVF-a.
5. Definirati bodovni zbroj (skor, od engl. *score*) koristeći promjer arterije i vene i promjer vene nakon intraoperacijske dilatacije koji će se moći koristiti za predviđanje uspjeha kreiranja KŽP-a za HD.

## 4. ISPITANICI I POSTUPCI

### 4.1. Ispitanici i kriteriji za uključivanje u istraživanje

U istraživanje su bili uključeni bolesnici u kojih je u razdoblju od 1.2.2006. do 31.1.2009. kreiran AVF za potrebe HD-a u Općoj bolnici Bjelovar. Ukupno je uključeno 118 ispitanika, a nakon isključenja bolesnika koji nisu ispunjavali uvjete za sudjelovanje u istraživanju preostalo je 93 ispitanika čiji su podatci obrađivani. U istraživanje su uključeni svi bolesnici u kojih je arterija bila promjera 1 mm ili veća te vena promjera 1,5 mm ili veća. Operacija nije niti pokušana kod manjih promjera krvnih žila. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici u kojih je AVF učinjen na brahijalnoj arteriji (n = 9), koji su izgubljeni iz praćenja (n = 5), bolesnici koji su umrli prije početka korištenja AVF-a (n = 5), ispitanici u kojih KŽP nije nikad korišten (n = 3) i bolesnici u kojih je fistula učinjena na već arterijaliziranoj veni (n = 3). Podatci su prikupljeni prospektivno. Praćenje ispitanika je trajalo najmanje 48 mjeseci, kako bi se utvrdili rani i kasni rezultati operacije.

Najveći je broj bolesnika bio hospitaliziran na Internom odjelu Opće bolnice Bjelovar te je AVF učinjen nakon završetka internističke obrade. U jednog dijela bolesnika AVF je učinjen kada je već postavljen privremeni SVK radi hitne dijalize. Manji dio bolesnika bio je hospitaliziran na Kirurškom odjelu.

Svi su ispitanici dali pisani pristanak za operaciju i korištenje podataka te je Etičko povjerenstvo Opće bolnice Bjelovar dalo dopusnicu za istraživanje. Osim učestalijeg praćenja bolesnika, uobičajeni se postupak nije razlikovao u ispitivanoj skupini. Kirurg - operater je učinio prijeoperacijski pregled u svih ispitanika. Bilježila su se sljedeća obilježja: krvni tlak na obje ruke, pulsacije arterije radijalis i ulnaris te nadlaktične arterije, Allenov test (ispitivanje prohodnosti palmarnog luka), vidljivost i prohodnost površnih vena ruke koje su podobne za kreiranje AVF-a. Prijeoperacijski UZV krvnih žila je u tom razdoblju učinjen samo u pojedinim slučajevima kada se prijeoperacijskim pregledom nije našlo prikladnih krvnih žila potrebnih za kreiranje AVF-a. Također su se bilježili demografska i medicinska obilježja: dob, spol, indeks tjelesne mase (ITM), prisutnost ostalih bolesti, uzrok KBB-a, pušenje, konzumacija alkohola, laboratorijska obilježja.



## 4.2. Operacijska tehnika

Sve su operacije učinjene u lokalnoj anesteziji uz praćenje krvnog tlaka. Ako je došlo do porasta tlaka ordinirani su antihipertenzivi. U slučaju nižeg krvnog tlaka bolesnik je dobio infuziju plazma ekspandera. Inicijalno mjesto za AVF uglavnom je bila nedominantna ruka u predjelu neposredno iznad ručnog zgloba. Korištena je operacijska tehnika najbliža onoj opisanoj od Konnera (135). Arterija i vena su eksponirane kroz uzdužne incizije na koži. Ako je rez bio učinjen u distalnom dijelu arterije radijalis, tada se takva AVF nazivala distalnom radijalnom arterijskovenskom fistulom (DRAVF). Ako je korišten proksimalni dio radijalne arterije, takva se fistula označavala kao proksimalna radijalna arterijskovenska fistula (PRAVF). Vena je eksponirana vodeći računa o najmanjoj mogućoj razini manipulacije (engl. *minimal touch technique*) i za venu nikad nije korištena žilna stezaljka. Nakon učinjene venotomije slijedilo je mjerenje promjera vene prije dilatacije te nakon dilatacije (bilježen je najveći promjer sonde). Dilatacija vene je bila postupna, od najmanjeg promjera sonde od 1,5 mm te svaka iduća za 0,5 mm većeg promjera. Prije i nakon dilatacije vena je ispirana toplom fiziološkom otopinom kako bi se izbjegao spazam. Iz istog razloga su i dilatatori grijani u toploj hepariniziranoj fiziološkoj otopini. Bolesnici su tijekom zahvata dobili 1000 do 2000 i.j. heparina. Ako je vena bila zadovoljavajuća slijedilo je prepariranje arterije. Nakon arteriotomije i mjerenja promjera učinjena je laterolateralna arterijskovenska anastomoza. Arteriotomija kod PRAVF-a je iznosila 6 - 8 mm a kod DRAVF-a 8 - 10 mm. Distalni je ogranak vene podvezan te se u funkcionalnom smislu dobio lateroterminalni AVF. Podvezane su i sve kolateralne vene dostupne iz učinjenog reza. Za vrijeme operacije je bilježen i krvni tlak te trajanje operacije. Nakon učinjenog AVF-a bilježili su se strujanje (engl. *thrill*), šum ili puls na anastomoziranoj veni kao znakovi protoka kroz fistulu. Ako se nije našlo navedenih posrednih znakova protoka kroz AVF, u istom je aktu učinjen novi, najčešće proksimalnije na istoj ruci.

## 4.3. Praćenje ispitanika i bilježenje rezultata istraživanja

U poslijeoperacijskom se praćenju nakon 24 sata bilježila prisutnost strujanja i šuma, krvnog tlaka, krvnog podljeva ili drugih komplikacija. Kada je nalaz ukazivao na prohodan AVF, bolesnik je otpušten kući uz preporuke kontrole za 2 i 4 tjedna nakon zahvata, a tada su se bilježili ista obilježja kao na prvoj kontroli. U slučaju prohodnog AVF-a, daljnje praćenje

bolesnika i procjenu o pogodnosti AVF-a za kanulaciju, tj. prvi HD, davao je nefrolog. Datum prvog HD-a, protok te moguće komplikacije uneseni su u dnevnik HD-a za svakog ispitanika. AVF je proglašen funkcionalnim ako je protok pri prvom HD-u iznosio najmanje 250 ml/min te je prikladan HD učinjen u vremenskom intervalu ne duljem od 4 sata. Ako je došlo do tromboze ili nemogućnosti HD-a zbog slabog protoka, bolesnici su upućeni kirurgu radi kreiranja novog AVF-a. Neposrednim je neuspjehom označena tromboza AVF-a u prva 24 sata. Rani neuspjeh označava trombozu unutar 4 tjedna od operacije. Primarna prohodnost AVF-a uključuje razdoblje od kreiranja fistule do tromboze ili prve intervencije kako bi se prohodnost ponovno uspostavila. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine ovisno o funkcionalnosti AVF-a: skupina u kojoj je fistula bila funkcionalna te skupina s nefunkcionalnim AVF-om. Bolesnici su praćeni najmanje 48 mjeseci nakon operacije radi uvida u primarnu prohodnost, postotak komplikacija te doživljenje AVF-a.

S ciljem ispitivanja prediktorskih obilježja u skupini bolesnika s manjim promjerom vene formirana je skupina ispitanika kod kojih je promjer vene bio 2 mm ili manji.

#### **4.4. Statistička obrada podataka**

Svi skupljeni podatci su bili uneseni u tablicu podataka u Microsoft Excelu. Podatci su opisani uobičajenim postupcima deskriptivne statistike, a raspodjela numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov Smirnovljevim testom na njihovu normalnost. Uspjeh operacije je procijenjen analizom doživljenja AVF-a primjenom funkcija doživljenja odnosno funkcija hazarda. U univarijatnu i multivarijatnu analizu uključena su obilježja koja se spominju u literaturi (44,100,119,120,129-133) kao mogući čimbenici uspješnog kreiranja funkcionalnog AVF-a: dob, spol, ITM, šećerna bolest, povišeni krvni tlak, prisutnost SVK, prvo kreiranje KŽP-a, mjesto kreiranja KŽP-a te promjer vene i promjer arterije. Također je analiziran i novi čimbenik: promjer vene nakon intraoperacijske dilatacije. Za definiranje bodovnog zbroja primjerene uspješnosti kreiranja KŽP-a za HD primijenjena je i faktorska analiza pod modelom glavnih komponenti. Međuodnosi promjera arterije, vene i promjera vene nakon dilatacije žilnim sondama analizirani su modificiranim postupkom multidimenzionalnog skaliranja – CoPlot postupkom vizualizacije multivarijatnih odnosa varijabli (152). U odnosu na klasično višedimenzionalno skaliranje ovaj postupak ukazuje i na međuodnose obilježja (varijabla) te procjenjuje povezanost između obilježja i pojedinih opažanja, odnosno

konkretnih ispitanika. Ovaj postupak uključuje dva grafička prikaza u istoj slici, gdje jedan predstavlja udaljenosti između opažanja (ispitanika), dok drugi prikazuje vektorski prostor odnosa među obilježjima. Na taj se način dobiva informacija o međuodnosima opažanja vrijednosti za pojedine ispitanike i definirana obilježja. Zbroj apsolutnih devijacija definira udaljenost između pojedinih opažanja, i ta je metrika poznata pod nazivom „udaljenost gradskih blokova“ (engl. *city-block distance*). Kako bi se dobio dvodimenzionalni prikaz svih opažanja primjenjuje se ne-metrička metoda temeljena na analizi najmanjeg prostora (153,154). Koeficijent otuđenja (engl. *coefficient of alienation*) se koristi za procjenu relativnog gubitka informacija koji se javlja kada se višedimenzionalni podaci transformiraju u dvodimenzionalne (154). Za analizu predviđanja uspješnosti funkcionalnog AVF-a primijenjena je multivarijatna logistička regresija. Obilježja za kreiranje bodovnog zbroja su odabrana prema značajnosti na koju je ukazala statistička obrada prikupljenih podataka te prema dosadašnjim spoznajama tj. smjernicama (44,100,101). Za analizu podataka korištena je programska podrška The SAS System for Windows Release 9.2, Enterprise Guide Release 4.2, programsko okruženje za statističku analizu R, te program za CoPlot vizualizaciju.

Za validaciju bodovnog zbroja korištena je skupina od 100 bolesnika operiranih od 1.1.2011. do 31.12.2015. Iz te su skupine isključeni ispitanici s neposrednim neuspjehom jer on može biti rezultat tehničke greške pri operaciji. Navedeni se bodovni zbroj ispitivao u ispitanika kod kojih je promjer arterije i vene bio jednak ili veći od 2 mm a promjer vene nakon dilatacije jednak ili veći od 2,5 mm. Naime, to su bili kriteriji za kreiranje AVF-a u toj skupini bolesnika temeljeni na ranijim spoznajama te preporukama iz smjernica (44,100,101).

## 5. REZULTATI

Nakon isključenja ispitanika koji nisu zadovoljili kriterije za uključivanje u studiju na uzorku od 93 ispitanika učinjena je analiza podataka.

### 5.1. Osnovna obilježja ispitivane skupine

Osnovna obilježja ispitanika prikazana su u tablici 2.

Tablica 2. Osnovna obilježja ispitanika (N = 93)

| Obilježje                                 | Aritmetička sredina | Standardna devijacija |
|---|---------------------|-----------------------|
| Dob (godine)                              | 64,1                | 12,8                  |
| Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> ) | 25,3                | 3,7                   |
| Promjeri krvnih žila (mm)                 |                     |                       |
| Promjer vene                              | 2,11                | 0,4                   |
| Promjer vene nakon dilatacije             | 3,38                | 0,7                   |
| Promjer arterije                          | 2,20                | 0,5                   |
|   | N                   | %                     |
| Spol                                      |                     |                       |
| Žene                                      | 42                  | 45                    |
| Muškarci                                  | 51                  | 55                    |
| Prateće bolesti                           |                     |                       |
| Šećerna bolest                            | 37                  | 40                    |
| Povišeni krvni tlak                       | 80                  | 86                    |
| Privremeni SVK                            | 42                  | 45                    |
| Prva AVF                                  | 54                  | 58                    |
| Druga AVF                                 | 26                  | 28                    |
| Treća AVF                                 | 10                  | 11                    |
| Četvrta AVF                               | 3                   | 3                     |
| Mjesto formiranja AVF                     |                     |                       |
| DRAVF                                     | 62                  | 67                    |
| PRAVF                                     | 31                  | 33                    |

SVK - središnji venski kateter  
 AVF - arterijskovenska fistula  
 DRAVF - distalna radijalna AVF  
 PRAVF - proksimalna radijalna AVF

Vidljivo je da su muškarci bili zastupljeni u nešto većem broju (55%) od žena (45%). Velik udio bolesnika (86 %) je imao arterijsku hipertenziju, a 40 % ispitanika je bolovalo od šećerne bolesti. U skoro 50 % bolesnika KŽP je kreiran kada su već započeli HD putem privremenog SVK-a. U dvije trećine ispitanika fistula je kreirana u distalnom dijelu podlaktice, a u preostalih je korišten proksimalni dio radijalne arterije. U gotovo 60 % bolesnika se radilo o prvom pokušaju kreiranja KŽP-a. Kad god je bilo moguće korištena je bolesnikova nedominantna ruka i to u 75 % slučajeva. Tijekom četverogodišnjeg praćenja umrla je četvrtina ispitanika, a u 12 % ih je postavljen tunelirani SVK.

S obzirom na uspjeh operacije ispitanici su podjeljeni u dvije skupine: skupina ispitanika s funkcionalnim AVF-om i skupina ispitanika se nefunkcionalnim AVF-om. Neposredni neuspjeh kreiranja krvožilnog pristupa je zabilježen u 15 bolesnika (16 %), rani neuspjeh u 19 (20 %), a u 65 (70 %) ispitanika AVF je zadovoljio kriterije funkcionalnog pristupa krvožilnom sustavu.

## **5.2. Analiza mogućih prediktora uspješnog formiranja krvožilnog pristupa**

### *5.2.1. Univarijatna analiza mogućih prediktora uspješnog formiranja krvožilnog pristupa*

Kako bi se dobio uvid u svojstva mogućih prediktora, početno je napravljena univarijatna analiza, odnosno usporedba pojedinih mogućih prediktora između skupine s funkcionalnim AVF-om i skupine s nefunkcionalnim AVF-om pomoću neparametrijskog Mann-Whitney testa. Korišten je neparametrijski pristup jer većina obilježja nije slijedila normalnu raspodjelu. Osim obilježja koja se navode u literaturi kao mogući prediktori funkcionalnosti AVF-a u analizu je uvršten i novi čimbenik – promjer vene nakon intraoperacijske dilatacije žilnim sondama. (Tablica 3).

Tablica 3. Univarijatna analiza mogućih prediktivnih čimbenika uspješnog kreiranja AVF-a  
(N=93)

| Obilježje                     | Skupine          |     |                    |     | P                |
|-------------------------------|------------------|-----|--------------------|-----|------------------|
|                               | Funkcionalan AVF |     | Nefunkcionalan AVF |     |                  |
|                               | Medijan          | IQR | Medijan            | IQR |                  |
| Dob (godine)                  | 68               | 16  | 68                 | 18  | 0,645            |
| ITM (kg/m <sup>2</sup> )      | 24,5             | 5,5 | 26,2               | 4,9 | <b>0,041</b>     |
| Promjeri krvnih žila (mm)     |                  |     |                    |     |                  |
| Promjer vene                  | 2,00             | 0,4 | 2,00               | 0,4 | <b>0,004</b>     |
| Promjer vene nakon dilatacije | 3,50             | 2,0 | 3,00               | 1,0 | <b>0,002</b>     |
| Promjer arterije              | 2,10             | 0,6 | 1,80               | 0,6 | <b>&lt;0,001</b> |
|                               |                  |     |                    |     |                  |
|                               | N                | %   | N                  | %   |                  |
| Žene                          | 28               | 67  | 14                 | 33  |                  |
| Muškarci                      | 37               | 73  | 14                 | 27  | 0,538            |
| Prateće bolesti               |                  |     |                    |     |                  |
| Šećerna bolest                | 24               | 65  | 13                 | 35  | 0,390            |
| Povišeni krvni tlak           | 59               | 74  | 21                 | 26  | 0,056            |
| Privremeni SVK                | 29               | 69  | 13                 | 31  | 0,872            |
| Prvi AVF                      | 39               | 72  | 15                 | 28  | n/a              |
| Mjesto kreiranja AVF-a        |                  |     |                    |     |                  |
| DRAVF                         | 41               | 66  | 21                 | 34  |                  |
| PRAVF                         | 24               | 77  | 7                  | 23  | 0,263            |

ITM – indeks tjelesne mase; SVK - središnji venski kateter; AVF - arterijskovenska fistula; DRAVF - distalna radijalna AVF; PRAVF - proksimalna radijalna AVF, n/a – nedostupno analizi, IQR – od engl. *interquartile range* - interkvartilni raspon, P- od engl. *probability* – vjerojatnost

Prema ovoj analizi kao prediktori uspješnog kreiranja AVF-a za potrebe HD-a pokazali su se promjer arterije ( $P < 0,001$ , Mann-Whitneyev test), promjer vene prije dilatacije ( $P = 0,004$ , Mann-Whitneyev test), promjer vene nakon dilatacije ( $P = 0,002$ , Mann-Whitneyev test) te ITM ( $P = 0,041$ , Mann-Whitneyev test).

5.2.2. *Multivarijatna analiza mogućih prediktivnih čimbenika uspješnog kreiranja arterijskovenske fistule*

Za multivarijatnu analizu pomoću logističke regresije odabrani su svi čimbenici koji su se pokazali značajnim prema univarijatnoj analizi: ITM, promjer vene, promjer vene nakon dilatacije, te promjer arterije. Osim tih čimbenika uključeni su i oni čimbenici koji se prema literaturnim navodima smatraju značajnim prediktorima uspješnog kreiranja KŽP-a za HD: dob, spol, šećerna bolest, podatak o povišenom krvnom tlaku, podatak o postavljenom SVK-u, prvo kreiranje KŽP-a za HD te mjesto formiranja AVF-a. (Tablica 4).

Tablica 4. Multivarijatna analiza mogućih prediktivnih čimbenika uspješnog kreiranja AVF-a (N=93).

| Obilježje                          | OR     | 95% CI        |                | P            |
|------------------------------------|--------|---------------|----------------|--------------|
|                                    |        | Donja granica | Gornja granica |              |
| Dob (godine)                       | 1,012  | 0,958         | 1,069          | 0,666        |
| ITM (kg/m <sup>2</sup> )           | 0,808  | 0,660         | 0,988          | <b>0,038</b> |
| Spol                               | 1,037  | 0,286         | 3,759          | 0,956        |
| Šećerna bolest                     | 0,534  | 0,109         | 2,615          | 0,439        |
| Povišeni krvni tlak                | 0,401  | 0,074         | 2,160          | 0,287        |
| Privremeni SVK                     | 1,622  | 0,424         | 6,207          | 0,480        |
| Prva AVF                           | n/a    | n/a           | n/a            | 0,317        |
| Mjesto formiranja AVF              | 0,275  | 0,044         | 1,703          | 0,165        |
| Promjer vene (mm)                  | 2,905  | 0,351         | 24,045         | 0,323        |
| Promjer vene nakon dilatacije (mm) | 4,667  | 1,301         | 16,743         | <b>0,018</b> |
| Promjer arterije (mm)              | 17,047 | 2,995         | 97,037         | <b>0,001</b> |

ITM - indeks tjelesne mase; SVK - središnji venski kateter; AVF - arterijskovenska fistula; DRAVF - distalna radijalna AVF; PRAVF - proksimalna radijalna AVF, CI - od engl. *confidence interval* - raspon pouzdanosti, P – od engl. *probability* – vjerojatnost, OR – od engl. *odds ratio* - omjer izgleda, n/a – nedostupno analizi

Multivarijatni model je bio značajan ( $-2 \log \text{likelihood} = 53,085$ ,  $P < 0,001$ ), s točnošću klasifikacije 78,7 %. Prema ovoj analizi promjer arterije se pokazao statistički

značajan ( $P < 0,001$ ) kao i promjer vene nakon dilatacije ( $P=0,018$ ), dok promjer vene prema ovom modelu nije bio statistički značajan. ITM se prema ovom modelu pokazao statistički značajan ( $P=0,038$ ).

### 5.3. Analiza podskupine ispitanika koji su imali promjer vene prije dilatacije manji ili jednak 2 mm

Prema navodima u literaturi granična se vrijednost promjera vene prije dilatacije koja se može koristiti za kreiranje AVF-a kreće od 1,6 mm do 2 mm. Zbog toga je pažnja usmjerena na ispitanike s manjim promjerom vene. Definirana je podskupina ispitanika ( $n=56$ ) koji su imali promjer vene prije dilatacije 2 mm ili manji. Obzirom na funkcionalnost AVF-a definirane su skupine s funkcionalnim i nefunkcionalnim AVF-om. U ovoj podskupini ispitanika 22 fistule su bile nefunkcionalne, a 34 je bilo funkcionalnih.

#### 5.3.1. Univarijatna analiza mogućih prediktivnih čimbenika uspješnog kreiranja arterijskovenske fistule u podskupini ispitanika koji su imali promjer vene prije dilatacije manji ili jednak 2 mm

U skupini bolesnika ( $n = 56$ ) koji su imali promjer vene prije dilatacije  $\leq 2$  mm učinjena je univarijatna analiza, odnosno uspoređena su obilježja krvnih žila između skupina s funkcionalnim i nefunkcionalnim AVF-om. (Tablica 5).

Tablica 5. Univarijatna analiza mogućih prediktivnih čimbenika uspješnog kreiranja AVF-a u skupini ispitanika s promjerom vene  $\leq 2$  mm ( $n = 56$ ).

| Obilježje                          | AVF skupine  |     |                |     | P            |
|------------------------------------|--------------|-----|----------------|-----|--------------|
|                                    | Funkcionalna |     | Nefunkcionalna |     |              |
|                                    | Medijan      | IQR | Medijan        | IQR |              |
| Promjer vene (mm)                  | 2,00         | 0,2 | 1,85           | 0,4 | 0,176        |
| Promjer vene nakon dilatacije (mm) | 3,50         | 0,6 | 2,75           | 1,1 | <b>0,004</b> |
| Promjer arterije (mm)              | 2,00         | 0,1 | 1,90           | 0,5 | 0,055        |

AVF - arterijskovenska fistula, IQR – od engl. *interquartile range* - interkvartilni raspon, P – od engl. *probability* – vjerojatnost



Prema ovoj analizi u ovoj se skupini ispitanika između ispitivanih čimbenika samo promjer vene nakon dilatacije pokazao kao bitan mogući prediktor uspješnog kreiranja funkcionalnog AVF-a.

### 5.3.2. Multivarijatna analiza mogućih prediktivnih čimbenika uspješnog kreiranja arterijskovenske fistule u podskupini ispitanika koji su imali promjer vene prije dilatacije manji ili jednak 2 mm

Tablica 6. Multivarijatna analiza mogućih prediktivnih čimbenika uspješnog kreiranja AVF-a u skupini ispitanika s promjerom vene  $\leq 2$  mm (n = 56).

| Obilježje                          | B      | OR    | 95% CI        |                | P            |
|------------------------------------|--------|-------|---------------|----------------|--------------|
|                                    |        |       | Donja granica | Gornja granica |              |
| Promjer vene (mm)                  | -1,246 | 0,288 | 0,010         | 8,024          | 0,463        |
| Promjer vene nakon dilatacije (mm) | 1,892  | 6,633 | 1,806         | 24,363         | <b>0,004</b> |
| Promjer arterije (mm)              | 1,265  | 3,543 | 0,513         | 24,472         | 0,200        |
| Konstanta                          | -5,707 | 0,003 |               |                | 0,103        |

Multivarijatna analiza korištenjem logističke regresije potvrdila je rezultat univarijatne analize. U skupini ispitanika s promjerom vene 2 mm ili manjim značajnim se prediktorom pokazao samo promjer vene nakon dilatacije.

## 5.4. Kreiranje modela za predviđanje funkcionalnosti arteriovenske fistule

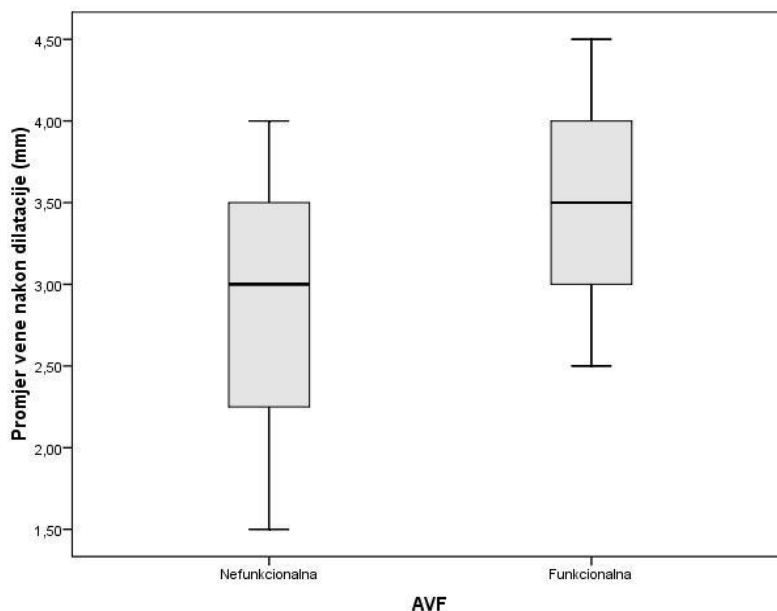
Za izvođenje modela predviđanja funkcionalnosti AVF-a odabrana su tri prediktora koji se prema rezultatima analize i prema smjernicama mogu smatrati najvažnijim. To su: promjer arterije, promjer vene i promjer vene nakon dilatacije.

### 5.4.1. Slikovni prikaz odnosa ispitivanih čimbenika između skupina s funkcionalnom i nefunkcionalnom arterijskovenskom fistulom

Slikovni prikaz odnosa ispitivanih čimbenika između skupina s funkcionalnim i nefunkcionalnim AVF-om prikazuju slike 1-3.

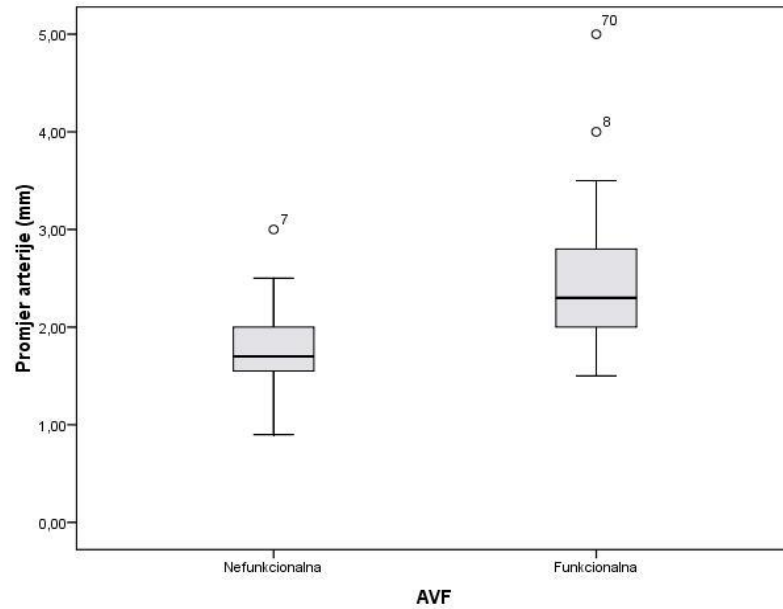
Na slici 1 može se uočiti odnos promjera vene nakon dilatacije između skupine s funkcionalnim i nefunkcionalnim AVF-om. Kod skupine s funkcionalnim AVF-om prosječni promjer vene nakon dilatacije je veći od prosječnog promjera vene nakon dilatacije u skupini s nefunkcionalnim AVF-om, dok je varijabilnost promjera vene nakon dilatacije veća u skupini s nefunkcionalnim AVF-om. Iako su vrijednosti promjera vene nakon dilatacije u skupini s funkcionalnim AVF-om veće, može se uočiti stanovito preklapanje s mogućim vrijednostima veličine promjera vene nakon dilatacije u skupini s nefunkcionalnim AVF-om. Slika 2 prikazuje odnos promjera arterija između skupine funkcionalnih i nefunkcionalnih fistula. Može se uočiti sličan obrazac kao i kod usporedbe promjera vene nakon dilatacije, s neznatno većom razlikom izmjerenih vrijednosti promjera arterije. Medijan u skupini ispitanika s funkcionalnim AVF-om je bio iznad 2 mm dok je u skupini s nefunkcionalnom fistulom bio ispod 2 mm.

Slika 1. Odnos promjera vene nakon dilatacije između skupine s funkcionalnim i nefunkcionalnim AVF-om.



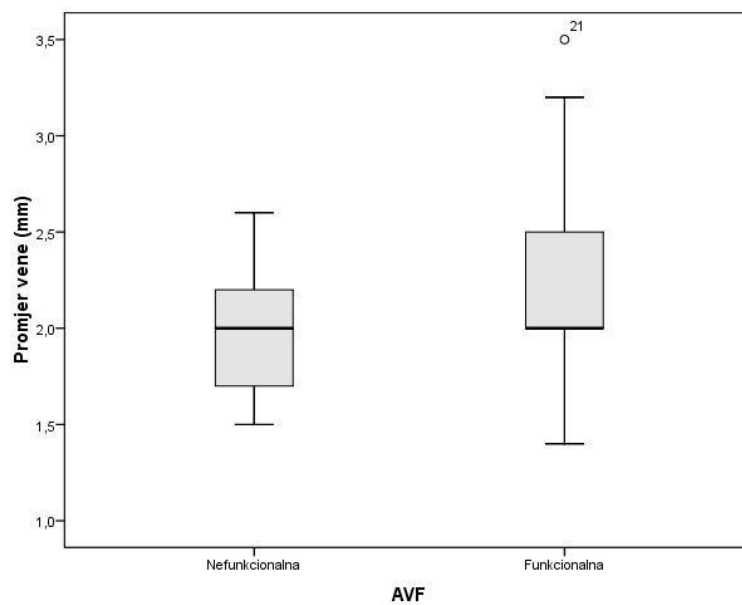
AVF - arterijskovenska fistula

Slika 2. Odnos promjera arterija između skupine s funkcionalnim i nefunkcionalnim AVF-om.



AVF - arterijskovenska fistula

Slika 3. Odnos promjera vene prije dilatacije između skupine s funkcionalnim i nefunkcionalnim AVF-om.



AVF - arterijskovenska fistula

Slika 3 prikazuje odnos promjera vene prije dilatacije u AVF skupinama. I ovdje se može uočiti sličan obrazac kao i kod promjera vene nakon dilatacije, te kod promjera arterije, ali su razlike između ispitivanih skupina ipak nešto manje. Medijan se značajnije ne razlikuje u skupinama dok je varijabilnost u skupini funkcionalnih fistula znatno širi.

#### 5.4.2. Faktorska analiza odabranih prediktora funkcionalnosti arterijskovenske fistule

Uzimajući u obzir da su sva tri odabrana čimbenika, odnosno moguća prediktora pokazala svoja dobra svojstva za moguće predviđanje uspjeha kreiranja funkcionalnog KŽP-a za HD postavilo se pitanje da li su oni nužni kao nezavisni prediktori ili postoji nekakvo stanovito međusobno preklapanje pri donošenju informacija potrebnih za izvođenje modela predviđanja uspješnosti operacije. Kako bi se došlo do odgovora na to pitanje učinjena je faktorska analiza s ciljem da se iz sustava sa stanovitom redundancijom izvede jednostavniji sustav kod kojega bi se ta zalihost smanjila, odnosno uklonila, te procijenila prediktivna sposobnost takvog novog, odnosno izvedenog prediktora. Konkretno je cilj ovoga postupka bio da se iz tri prediktora izvede jedan složeni prediktor.

Primjenom faktorske analize tri prediktora izveden je regresijski faktorski bodovni zbroj za svakog pojedinog ispitanika. Izvedena je latentna varijabla sa svojstvenom vrijednošću 1,788 i ukupno je zadržano 59,602 % originalne varijance. Tablica 7 prikazuje komunalitete originalnih varijanci. Tablica 8 prikazuje obilježja vrijednosti faktorskih koeficijenata, a slika 4 slikovni prikaz odnosa regresijskog faktorskog bodovnog zbroja s obzirom na funkcionalnost AVF-a.

Tablica 7. Komunaliteti originalnih varijanci

| Obilježja                     | Komunaliteti |                  |
|-------------------------------|--------------|------------------|
|                               | Početni      | Nakon izdvajanja |
| Promjer vene                  | 1,000        | 0,807            |
| Promjer arterije              | 1,000        | 0,612            |
| Promjer vene nakon dilatacije | 1,000        | 0,369            |

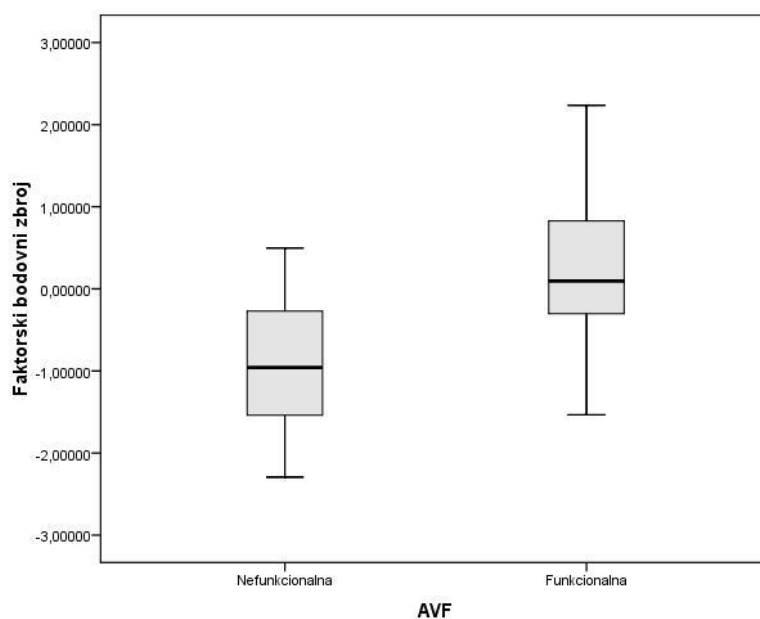
Tablica 8. Obilježja faktorskog bodovnog zbroja prema funkcionalnosti AVF-a

| AVF skupine    | Faktorski bodovni zbroj |       |        |       |       |
|----------------|-------------------------|-------|--------|-------|-------|
|                | Medijan                 | IQR   | Min    | Max   | SD    |
| Funkcionalna   | 0,094                   | 1,160 | -1,533 | 2,235 | 0,909 |
| Nefunkcionalna | -0,957                  | 1,346 | -2,293 | 0,495 | 0,814 |

IQR – od engl. *interquartile range* - interkvartilni raspon, SD – standardna devijacija

AVF - arterijskovenska fistula

Slika 4. Slikovni prikaz regresijskog faktorskog bodovnog zbroja s obzirom na funkcionalnost AVF-a.



AVF - arterijskovenska fistula

Iz slike 4 vidljivo je da postoje razlike u vrijednostima faktorskog bodovnog zbroja između skupina s funkcionalnim i nefunkcionalnim AVF-om. Iako su vrijednosti sa sličnim varijabilnostima, uočavaju se razlike kod prosječnih vrijednosti, a vidljivo je i stanovito preklapanje tih izvedenih vrijednosti faktorskog bodovnog zbroja.

### 5.4.3. CoPlot analiza odabranih prediktora funkcionalnosti arterijskovenske fistule

Kako bi se došlo do odluke treba li za izvođenje modela predviđanja uspjeha formiranja funkcionalnog AVF-a koristiti tri odvojena, a ujedno i ne potpuno nezavisna prediktora ili izvedeni faktorski bodovni zbroj učinjena je i CoPlot analiza.

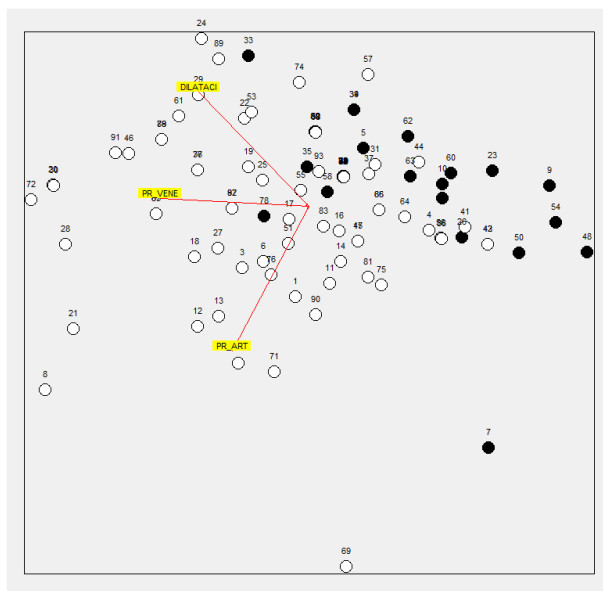
Udaljenosti pojedinih opažanja s obzirom na funkcionalnost i nefunkcionalnost AVF-a i međudjelovanja obilježja krvnih žila kao potencijalnih prediktora funkcionalnosti AVF-a prikazana su CoPlot-om. Slika 5. Opažanja odnosno vrijednosti po pojedinim ispitanicima su prikazani krugovima, a međuodnosi obilježja vektorima, odnosno strelicama na slikovnom prikazu. Bijeli krugovi predstavljaju ispitanike s funkcionalnim AVF-om dok crni krugovi predstavljaju ispitanike s nefunkcionalnim AVF-om. Ispitanici sličnih obilježja su na CoPlot slikovnom prikazu pozicionirani jedan blizu drugoga. Vektori prikazuju značajke krvnih žila: promjer vene prije dilatacije, promjer vene nakon dilatacije te promjer arterije. Duljina vektora ukazuje na važnost pojedinog obilježja u sustavu koji se analizira dok orijentacija vektora u istom smjeru ukazuje na njihovu međusobnu povezanost. Numeričke vrijednosti korištene za slikovni prikaz su prikazane u tablici 9.

Tablica 9. Orijentacija i pripadajuće korelacije triju značajki krvnih žila

| Značajka                      | Orijentacija | Korelacija |
|-------------------------------|--------------|------------|
| Promjer vene                  | 177          | 0.89       |
| Promjer vene nakon dilatacije | 135          | 0.93       |
| Promjer arterije              | -119         | 0.95       |

Pri vrednovanju primijenjenog postupka dobiven je koeficijent otuđenja 0,112, srednja korelacija 0,92, što ukazuje na primjerenost višedimenzionalnog slikovnog prikaza u dvije dimenzije, kao i na primjerenost vrijednosti korištenih prediktorskih obilježja.

Slika 5. CoPlot - prikaz međudjelovanja triju značajki krvnih žila u odnosu funkcionalnog i nefunkcionalnog AVF-a.



Funkcionalan AVF – bijeli kružići, nefunkcionalan AVF – crni kružići

CoPlot analiza je ukazala na relativno nezavisnu značajnost sva tri obilježja krvnih žila (promjer vene, promjer arterije i promjer vene nakon dilatacije), s obzirom na to da prikazani vektori imaju svoje specifične orijentacije. To ukazuje da je od pristupa za izvođenje modela predviđanja uspjeha formiranja uspješnog AVF-a korištenjem jedinstvene složene izvedene varijable primjereniji pristup koji se temelji na tri prediktora.

#### 5.4.4. Kreiranje modela za predviđanje funkcionalnosti arterijskovenske fistule upotrebom multivarijatne logističke regresije

Kako bi se kreirao model za predviđanje funkcionalnosti AVF-a, a uzimajući u obzir dobivene rezultate, primijenjena je multivarijatna logistička regresija. Korištena su sva tri odabrana prediktorska obilježja: promjer vene, promjer arterije i promjer vene nakon dilatacije. Rezultati multivarijatne logističke regresije su prikazani u tablici 10.

Tablica 10. Multivarijatna logistička analiza čimbenika odabranih za kreiranje bodovnog zbroja

| Obilježje                          | B       | OR     | 95% CI |         | P            |
|------------------------------------|---------|--------|--------|---------|--------------|
|                                    |         |        | donji  | gornji  |              |
| Promjer vene (mm)                  | -1,123  | 0,300  | 0,400  | 2,281   | 0,245        |
| Promjer vene nakon dilatacije (mm) | 2,321   | 10,191 | 2,313  | 44,897  | <b>0,002</b> |
| Promjer arterije (mm)              | 3,757   | 42,817 | 5,005  | 366,291 | <b>0,001</b> |
| Konstanta                          | -11,503 | 0,000  |        |         | 0,000        |

OR – od engl. *odds ratio* - omjer izgleda, CI - od engl. *confidence interval* - raspon pouzdanosti, P – od engl. *probability* – vjerojatnost

Temeljem rezultata multivarijatne logističke regresije izvedena je formula za predviđanje uspjeha operacije odnosno vjerojatnosti kreiranja funkcionalnog AVF-a.

$$\text{Logit}(p) = -11,503 + 3,757 \times PA + 2,321 \times PVND - 1,203 \times PV$$

$$P = e^{\text{logit}(p)} / 1 + e^{\text{logit}(p)}$$

$$P = \frac{e^{-11,503 + 3,757 \times PA + 2,321 \times PVND - 1,203 \times PV}}{1 + e^{-11,503 + 3,757 \times PA + 2,321 \times PVND - 1,203 \times PV}}$$

P – vjerojatnost, PA – promjer arterije, PVND – promjer vene nakon dilatacije, PV – promjer vene

U cilju jednostavnije primjene u svakodnevnom radu izvedena i pojednostavljena formula za predviđanje uspjeha kreiranja funkcionalnog AVF-a.

*Formula pojednostavljenog bodovnog zbroja : (promjer arterije x 3) + (promjer vene nakon dilatacije x 2) +(promjer vene prije dilatacije x 1).*

#### 5.4.5. Validacija formule predviđanja funkcionalnosti arterijskovenske fistule

Izvedena formula predviđanja funkcionalnosti AVF-a validirana je na 100 novih ispitanika koji su činili validacijsku skupinu, te su uspoređene realne i predviđene



funkcionalnosti s pragom predviđenog uspjeha AVF-a od 70%. Rezultati validacije su prikazani u tablici 11.

Tablica 11 . Validacija formule predviđanja funkcionalnosti AVF-a.

| Predviđena funkcionalnost AVF-a | Stvarna funkcionalnost AVF-a |    |              |    |
|---------------------------------|------------------------------|----|--------------|----|
|                                 | Nefunkcionalna               |    | Funkcionalna |    |
|                                 | N                            | %  | N            | %  |
| Nefunkcionalno                  | 20                           | 20 | 1            | 1  |
| Funkcionalno                    | 4                            | 4  | 75           | 75 |

AVF - arterijskovenska fistula

Iz rezultata je vidljivo da je uspjeh primjereno predviđen kod 95 ispitanika od njih 100 (95%), a da je krivo predviđen u 5 od 100 (5%). Predviđena je jedna nefunkcionalna fistula koja je u realnosti bila funkcionalna, te 4 funkcionalne fistule koje su u realnosti bile nefunkcionalne. Ukupna apsolutna prediktivna točnost formule predviđanja funkcionalnosti AVF-a je 95%.

U tablici 12 prikazani su rezultati validacije formule pojednostavljenog bodovnog zbroja.

Tablica 12. Vjerojatnost uspjeha operacije prema pojednostavljenom bodovnom zbroju

| Bodovni zbroj | Vjerojatnost uspjeha operacije (%) |
|---------------|------------------------------------|
| < 13,0        | 0                                  |
| 13,0 – 13,9   | 7                                  |
| 14,0 – 14,9   | 69                                 |
| ≥ 15,0        | 94                                 |

Primjenom ovog bodovnog zbroja može se dobiti najmanja vrijednost 13 (minimalni promjeri arterije i vene od 2 mm i promjera vene nakon dilatacije od 2,5 mm). Što je veći bodovni zbroj veća je vjerojatnost uspjeha operacije. Bodovni zbroj od 14 -14,9 već ukazuje na 69% postotnu vjerojatnost uspješnog kreiranja AVF-a dok bodovni zbroj od 15 i više ukazuje na vrlo visoku vjerojatnost kreiranja funkcionalne fistule za potrebe HD-a. (Tablica 12).

## 6. RASPRAVA

### 6.1. Uvod

Ovo je istraživanje osmišljeno s ciljem da se otkriju najvažniji predskazatelji uspješnosti kreiranja funkcionalnog AVF-a za potrebe HD-a. Prema dostupnim izvorima u literaturi, do sada nije zabilježeno istraživanje prediktivnog potencijala promjera vene nakon intraoperacijske dilatacije žilnim sondama. Sve smjernice ukazuju da je AVF najbolji KŽP kod bolesnika koji su predviđeni za liječenje HD-om. Slijedi AVG, dok je SVK samo krajnja opcija jer ima najlošije rezultate. Kreiranje KŽP-a je iznimno bitna operacija za bolesnika koji je kandidat za HD. Nažalost, postotak neuspješnih kreiranja je dosta visok. U mnogobrojnim su istraživanjima utvrđeni udjeli loših ishoda operacija koji se kreću od 20 % do 60 % (117,157,158). Pretpostavlja se da oko 25% ljudi sa završnim stadijem KBB-a umire zbog neadekvatnog pristupa za HD ili zbog komplikacija vezanih uz njega (106). Svaki neuspjeh operacije smanjuje povjerenje bolesnika i njegovog nefrologa u kirurga koji je učinio operaciju. To može dovesti do odbijanja novog pokušaja što dovodi do većeg udjela pacijenata koji se dijaliziraju putem SVK-a. Svaki kirurg koji se bavi kreiranjem KŽP-a trebao bi znati sve mogućnosti njegovog kreiranja, raspolagati adekvatnim teorijskim znanjem i praktičnim iskustvom, pridržavati se smjernica i imati afirmativan stav prema ovoj vrsti kirurgije i prema ovoj skupini bolesnika.

Kako bi se smanjio udio neuspješnih operacija potrebna je odgovarajuća priprema bolesnika i dobra procjena kirurga o mogućnostima kreiranja funkcionalnog KŽP-a već u prvom pokušaju.

### 6.2. Analiza rezultata istraživanja i usporedba s navodima u literaturi

Postoje mnogobrojni radovi koji su ukazali na razne čimbenike koji utječu na konačan uspjeh. Ponekad su rezultati istraživanja zbunjujući i kontradiktorni. Dob se često spominje kao negativni predskazatelj uspjeha (94,119,159), no u ovom istraživanju ona nije pokazala statistički značajan utjecaj. Prosječna je dob ispitanika bila slična kao i u nekim drugim istraživanjima (98,155,156.) Isto se tako ženski spol (119,120,160) i šećerna bolest (132,133) u nekim radovima navode kao rizični čimbenici. U našoj skupini ispitanika ova dva obilježja

nisu imala statistički značajan utjecaj na uspjeh kreiranja funkcionalnog AVF-a. I drugi istraživači nisu našli statistički značajan utjecaj dobi (129,130), spola (130,131) i šećerne bolesti (134,135) na uspjeh formiranja KŽP-a. ITM se prema univarijantnoj i multivarijantnoj analizi pokazao tek granično značajan. (Tablica 3 i 4). U jednom se istraživanju viši ITM pokazao statistički značajnim prediktorom negativnog uspjeha operacije (121), dok se u drugom radu kod ispitanika s višim ITM-om ( $ITM \geq 25$ ) registrirao bolji protok u komparaciji s grupom ispitanika s nižim ITM-om (161). U većini istraživanja ITM se nije pokazao značajnim rizičnim čimbenikom uspješnosti kreiranja funkcionalnog KŽP-a (119,162,163).

#### *6.2.1. Promjer krvnih žila kao prediktor uspješnog kreiranja krvožilnog pristupa za hemodijalizu*

Uglavnom se većina istraživača slaže da su obilježja krvnih žila (promjer i sposobnost za dilatacijom) vrlo značajna za uspjeh operacije (98,119,122). Ovo istraživanje podupire tu tvrdnju jer su se obilježja krvnih žila pokazala kao najznačajniji čimbenici koji utječu na rezultat operacije i prema univarijantnoj i prema multivarijantnoj analizi. (Tablica 3 i 4). Promjer arterije se pokazao najznačajnijim čimbenikom uspjeha formiranja funkcionalnog AVF-a. (Tablica 3 i 4). Iz slike 2 je razvidno da je u skupini ispitanika kod kojih je AVF postao funkcionalan prosječni promjer arterije značajno veći u odnosu na skupinu s nefunkcionalnim AVF-om. Objavljeni su radovi koji su također ukazali na vrlo velik značaj promjera arterije (164,165). Korten i sur. su došli do saznanja da je najveća primarna prohodnost AVF-a nakon jedne godine zabilježena u skupini bolesnika kod kojih je promjer radijalne arterije bio  $\geq 2,1$  mm a  $\leq 2,5$  mm. U istom se radu nije našla povezanost promjera vene i uspjeha operacije, iako je kod 29% ispitanika ona bila manjeg promjera od 2 mm (130). U istraživanju nizozemskih autora promjer se vene pokazao značajnim a promjer arterije nije pokazao statistički značajan utjecaj na uspjeh operacije. Autori to objašnjavaju činjenicom da su postojale male varijacije u promjerima arterija (134). Koristeći multivarijantnu logističku regresiju Lauvao i sur. su došli do zaključka da je promjer vene najznačajniji prediktivni faktor uspjeha maturacije (162). Kheda i sur. nisu našli povezanost između promjera arterije i vene i neuspjeha formiranja AVF-a, no u njihovoj ispitivanoj skupini promjeri arterija i vena su bili iznad preporučenih vrijednosti (121).

### 6.2.2. *Sposobnost vene za dilatacijom kao prediktor uspjeha kreiranja funkcionalne arterijskovenske fistule za potrebe hemodijalize*

Promjer vene nakon intraoperacijske dilatacije je indirektni pokazatelj sposobnosti vene za dilatacijom što je preduvjet uspješne maturacije. Ovo se obilježje pokazalo statistički značajnim i u univarijatnoj i u multivarijatnoj analizi. (Tablica 3 i 4). Nasuprot tome, promjer vene se pokazao statistički značajan samo u univarijatnoj analizi. Još se veći utjecaj pokazao u skupini ispitanika s promjerom vene  $\leq 2$  mm. Od svih obilježja krvnih žila u toj skupini, promjer vene nakon dilatacije pokazao se jedini statistički značajan. (Tablica 5 i 6). Iz ovih se rezultata može zaključiti da je inicijalni promjer vene manje bitan, puno je važnija sposobnost vene za dilatacijom koju odražava promjer vene nakon dilatacije.

Neki su istraživači došli do istog zaključka koristeći druge metode ispitivanja. Van der Linden i sur. su primjenom pletizmografije prije operacije mjerili sposobnost vene za dilatacijom. Zaključili su da je ovo obilježje vene bolji prediktivni čimbenik uspješne maturacije od samog promjera vene (166). Malovrh je, koristeći UZV, mjerio promjer vene prije i nakon proksimalne opstrukcije poveskom. U skupini bolesnika kod kojih se razvila funkcionalna fistula, povećanje promjera vene nakon proksimalne opstrukcije bilo je u prosjeku 48%, dok je u skupini ispitanika s nefunkcionalnom fistulom to povećanje promjera iznosilo samo 11,8%. Inicijalni promjeri vene u obje skupine nisu se značajnije razlikovali, dok su promjeri vene nakon proksimalne opstrukcije pokazali značajnu statističku razliku. Prema ovim rezultatima zaključeno je da potencijalna sposobnost vene za dilatacijom puno važnija od samog promjera vene (125).

Prijeoperacijsko UZV mjerenje promjera krvnih žila i ispitivanje sposobnosti vene za dilatacijom se još uvijek ne radi rutinski. Prema navodima Wang i sur. u većini sjevernoameričkih centara se prijeoperacijski UZV pregled krvnih žila ne radi rutinski (167). Van der Veer i sur. su proveli istraživanje koje je uključilo 37 europskih zemalja te su došli do zaključka da se prijeoperacijski UZV pregled krvnih žila kod bolesnika koji se pripremaju za formiranje KŽP-a ne čini u više od 50% slučajeva u 23 zemlje (138). Bez obzira na prijeoperacijski nalaz, kirurg za vrijeme operacije donosi konačnu odluku o mjestu i načinu kreiranja KŽP-a za HD. Intraoperacijska dilatacija vene žilnim sondama je jednostavna metoda koja se brzo usvaja, ne zahtijeva dodatna novčana sredstva i ne troši previše vremena. Ona može vrlo brzo dati kirurgu informaciju o prohodnosti vene i njenoj sposobnosti za

dilatacijom. Ti podatci mogu biti ključni za odabir mjesta i postupka kreiranja KŽP-a i znatno doprinijeti smanjenju neuspjelih pokušaja.

### **6.3. Važnost predviđanja uspjeha formiranja funkcionalnog krvožilnog pristupa**

Važnost predviđanja uspjeha formiranja funkcionalnog KŽP-a za HD je prepoznata od mnogih autora (168-170). Razvijeni su već razni prediktivni modeli. Kanadski su autori razvili tzv. “failure to mature” prediktivni model koji je uključio četiri klinička rizična čimbenika: dob, koronarnu bolest, perifernu vaskularnu bolest i rasu (94). CAVeA2T2 prediktivni model je konstruiran kako bi se predvidjela mogućnost HD putem podlaktičnog AVF-a. Autori su identificirali pet značajnih čimbenika: dob >73 godine, promjer vene <2.2 mm, istostrani SVK, prethodnu angioplastiku na donjim ekstremitetima i odsutnost intraoperativnog strujanja krvi na veni nakon kreiranja anastomoze (95). Istraživači okupljeni u tzv. ARCH projektni konzorcij razvili su složeni kompjutorski model predviđanja radi poboljšanja ishoda kreiranja KŽP-a. Oni su uključili mnoge prognostičke parametre: anatomske, fiziološke i kliničke značajke bolesnika kao i njihovu moguću interakciju (96). AVF. SIM prediktivni model je moguće koristiti na internetu unoseći tražene podatke te pokrećući model za simulaciju i evaluaciju rezultata (97). Prva dva modela su jednostavnija, ali ne uključuje sve značajke krvnih žila. Druga dva modela su komplicirana jer je potrebna detaljna prijeoperacijska obrada, prije svega složen UZV pregled, i stoga su ovi modeli primjenjivi samo u specijaliziranim središtima.

### **6.4. Model predviđanja uspjeha formiranja funkcionalne arterijskovenske fistule za potrebe hemodijalize**

Idealan bi model predviđanja uspjeha trebao biti jednostavan, lako primjenjiv te da ne oduzima previše vremena. U ovom se istraživanju promjer arterije i promjer vene nakon dilatacije pokazao statistički značajnim i prema univarijantnoj i prema multivarijantnoj analizi. Promjer vene prije dilatacije se pokazao statistički značajnim samo prema univarijantnoj analizi, no uvršten je u bodovni zbroj jer sve poznate smjernice naglašavaju promjer vene ( $\geq 2$  mm) kao značajan čimbenik uspješnog kreiranja funkcionalnog KŽP-a (44,100,101). ITM se pokazao granično značajan u ovom radu (tablica 3 i 4) dok u većini istraživanja nije pokazao

utjecaj na funkcionalnost AVF-a te nije uvršten u bodovni zbroj (119,162,163). Postoji više mogućnosti kreiranja bodovnog zbroja. Iz slike 4 se može zaključiti da je regresijski faktorski zbroj primjeren za procjenu funkcionalnosti AVF-a. Nakon faktorske analize učinjena je i CoPlot analiza koja je ukazala na značajnost triju obilježja krvnih žila (promjer arterije i vene te promjer vene nakon intraoperacijske dilatacije). (Slika 5). To je iskorišteno za formiranje bodovnog zbroja koristeći multivarijatnu logističku regresiju jer je ona pokazala bolju mogućnost predviđanja utjecaja pojedinog obilježja na ishod operacije. (Tablica 10). Učinjena je i validacija na drugoj skupini bolesnika operiranih u razdoblju od 2011. do 2015. godine. (Tablica 11 i 12). U toj su skupini (N=100) isključeni neposredni neuspjesi jer oni mogu biti rezultat tehničke greške. Kod svih bolesnika u toj skupini promjer arterije i vene je bio 2 mm ili veći kao što je preporučeno u smjernicama (44,100,101). Također je promjer vene nakon dilatacije bio jednak ili veći od 2,5 mm. Dakle, kreirani bodovni zbroj se može koristiti u slučajevima kada su promjeri arterije i vene jednaki ili veći od 2 mm te promjer vene nakon intraoperacijske dilatacije jednak ili veći od 2,5 mm. Prema ovom bodovnom zbroju kirurg može intraoperacijski procijeniti mogućnost kreiranja funkcionalnog AVF-a. To je naročito bitno ako nije dostupan prijeoperacijski UZV pregled krvnih žila. Primjenom bodovnog zbroja tj. predviđanjem uspjeha operacije može se znatno smanjiti broj neuspješnih pokušaja kreiranja AVF-a za HD. Na taj se način izbjegava ili skraćuje korištenje SVK-a što ima izravne posljedice na preživljenje i kvalitetu života bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a.

## 7. ZAKLJUČAK

Istraživanje je potvrdilo hipotezu da je mjerenjem promjera vene nakon intraoperacijske dilatacije, uz poznavanje promjera arterije i promjera vene prije dilatacije, moguće predvidjeti funkcionalnost AVF-a za potrebe HD-a.

Dostignut je glavni cilj istraživanja. Dokazan je statistički značajan prediktivni potencijal promjera vene nakon intraoperacijske dilatacije žilnim sondama na uspjeh kreiranja KŽP-a za HD. Istraživanje je pokazalo i značajan prediktivni potencijal promjera arterije. Prema rezultatima ovog rada promjer vene prije dilatacije je manje značajan u odnosu na promjer vene nakon intraoperacijske dilatacije. Ta činjenica upućuje na zaključak da je sposobnost vene za dilatacijom značajnija od inicijalnog promjera vene.

Od svih čimbenika koji mogu utjecati na uspjeh formiranja funkcionalnog AVF-a za potrebe HD-a karakteristike krvnih žila pokazale su najjaču prediktivnu snagu. Koristeći promjer vene, promjer arterije i promjer vene nakon intraoperacijske dilatacije konstruiran je bodovni zbroj čijim se korištenjem može predvidjeti uspjeh operacije.

## 8. SAŽETAK

U ovom se radu istraživala prediktivna vrijednost promjera vene nakon intraoperacijske dilatacije žilnim sondama. To je novi čimbenik koji upućuje na sposobnost vene za dilatacijom, što je jedan od glavnih preduvjeta za razvoj funkcionalnog AVF-a za potrebe HD-a. Osim ovog glavnog cilja, istraživala se i prediktivna snaga ostalih čimbenika koji mogu utjecati na uspješnost kreiranja AVF-a. Također se ispitala njihova moguća interkorelacija i mogućnost stvaranja bodovnog zbroja čijim bi se korištenjem mogli intraoperacijski procijeniti izgledi za kreiranje funkcionalnog AVF-a.

U razdoblju od 1.2.2006. do 31.1.2009. godine u Općoj bolnici Bjelovar ukupno je učinjeno 118 AVF-a za potrebe HD-a. Za statističku obradu podataka preostalo je 93 ispitanika. Ispitivana je prediktivna vrijednost sljedećih značajki: dob, spol, ITM, prisutnost šećerne bolesti i visokog krvnog tlaka, lokalizacija AVF-a, prisutnost SVK-a, prvi pokušaj kreiranja AVF-a, promjer vene, promjer arterije te promjer vene nakon intraoperacijske dilatacije. Praćenje je trajalo 48 mjeseci nakon operacije.

Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, ovisno o funkcionalnosti AVF-a: skupina ispitanika kod koje je fistula bila funkcionalna te skupina s nefunkcionalnim AVF-om. Neposredni neuspjeh operacije je zabilježen kod 16 % slučajeva, rani neuspjeh kod 20 %, a kod 70 % ispitanika AVF je zadovoljio kriterije funkcionalnog pristupa krvožilnom sustavu. Primjenom univarijatne analize kao prediktivni čimbenici pokazali su se: promjer vene ( $P = 0,004$ ), promjer arterije ( $P < 0,001$ ), promjer vene nakon intraoperacijske dilatacije ( $P = 0,002$ ) i granično ITM ( $P = 0,041$ ). Multivarijatna je analiza uzela u obzir interakcije svih čimbenika koji su se pokazali utjecajnim na funkciju AVF-a prema univarijatnom modelu. Nakon isključenja svih nesignifikantnih prediktora iz multivarijatnog logističkog modela, promjer arterije se pokazao signifikantnim ( $P = 0,001$ ), zatim promjer vene nakon dilatacije ( $P = 0,018$ ), ITM se pokazao granično signifikantan ( $P = 0,038$ ) dok se promjer vene nije pokazao značajnim prema ovom modelu. U skupini pacijenata koji su imali promjer vene prije dilatacije  $\leq 2$  mm primjenom univarijante i multivarijatne analize samo je promjer vene nakon intraoperacijske dilatacije ( $P = 0,004$ ) pokazao statistički značajan utjecaj na ishod operacije.

Ovo je istraživanje pokazalo da je promjer vene nakon intraoperacijske dilatacije vrlo značajan prediktivni faktor uspjeha formiranja funkcionalnog AVF-a, naročito kod manjih



promjera vene. To upućuje na zaključak da je sposobnost vene za dilatacijom važnija od samog inicijalnog promjera vene. Uzimajući u obzir promjer arterije, promjer vene i promjer vene nakon dilatacije kreiran je bodovni zbroj koji može znatno pomoći pri predviđanju uspješnog formiranja AVF-a za HD.

## 9. SUMMARY

### **Vein diameter after intraoperative dilatation as a predictor of success of hemodialysis arteriovenous fistulas**

Branko Fila

Zagreb, 2017

*Introduction:* Vascular access is “the life line” for patients on chronic hemodialysis. The autogenous arteriovenous fistula provides the best access to the circulation because of low complication rate, long-term use, and lower cost, compared to arteriovenous graft and central venous catheter. Vessel characteristics are the most important factors affecting success in angioaccess surgery. Vein diameter after intraoperative dilatation is a new predictor and has never been investigated.

*Objectives:* The primary objective of this prospective study was to investigate the predictive value of vein diameter after intraoperative dilatation with vessel probes on hemodialysis fistula maturation.

*Methods:* From February 1, 2006 to January 31, 2009 ninety-three fistulas were investigated. Following characteristics were included in statistical analysis: age, gender, body-mass index, diabetes, hypertension, central venous catheter, first fistula construction, location of access, vein diameter, artery diameter and vein diameter after intraoperative dilatation.

*Results:* Early failure occurred in 20 % of fistulas and 70 % matured sufficiently for cannulation. Variables with significant impact on the failure to mature by univariate analysis were: body-mass index ( $P = 0,041$ ), artery diameter ( $P < 0,001$ ), vein diameter ( $P = 0,004$ ), and vein diameter after dilatation ( $P = 0,002$ ). However, multivariate analysis showed that only body-mass index ( $P = 0,038$ ), artery diameter ( $P = 0.001$ ), and the diameter of the vein after dilatation ( $P = 0,018$ ) significantly affected maturation. In a group of patients with vein diameter before dilatation  $\leq 2$  mm, among vessel characteristics found by multivariate analysis, only vein diameter after dilatation ( $P = 0,004$ ) significantly affected function.

*Conclusion:* Vein diameter after intraoperative dilatation with vessel probes and artery diameter were the main predictors of fistula function.

*Keywords:* Arteriovenous fistula, Vein dilatation, Vascular probe

## 10. POPIS LITERATURE

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1–150. Dostupno na: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf). Pristupljeno 7.8.2016.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1–266. Dostupno na: [https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/ckd\\_evaluation\\_classification\\_stratification.pdf](https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf). Pristupljeno 7.8.2016.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D i sur. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305.
4. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S i sur. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1069–77.
5. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF i sur. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777–82.
6. Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol* 2008;167:1226–34.
7. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073–81.
8. Vassalotti JA, Li S, McCullough PA i sur. Kidney early evaluation program: a community-based screening approach to address disparities in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2010;30:66–73.
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA i sur. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89.

10. Bilous R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? *Diabet Med* 2008;25(2): 25–9.
11. Klahr S. The kidney in hypertension—villain and victim. *N Engl J Med* 1989;320:731–3.
12. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K i sur. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–23.
13. McClellan WM, Langston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1912–9.
14. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J i sur. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med* 2007;167:1130–6.
15. Fox CS, Muntner P, Chen AY i sur. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry. *Circulation* 2010;121:357–65.
16. Chen N, Hsu CC, Yamagata K i sur. Challenging chronic kidney disease: experience from chronic kidney disease prevention programs in Shanghai, Japan, Taiwan and Australia. *Nephrology (Carlton)* 2010;15(2):31–6.
17. Hwang SJ, Tsai JC, Chen HC. Epidemiology, impact and preventive care of chronic kidney disease in Taiwan. *Nephrology (Carlton)* 2010;15(2):3–9.
18. Mani MK. Prevention of chronic renal failure at the community level. *Kidney Int Suppl* 2003:86–9.
19. Kes P. Što znamo o kroničnoj bolesti bubrega početkom 21.stoljeća? *Acta Med Croatica* 2014;68:75-7.
20. ESRD Patients in 2013. A global perspective. Dostupno na [www. vision-fmc.com](http://www.vision-fmc.com). Pristupljeno 10.8.2016.
21. Kramer A, Pippias M, Stel VS. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2013 ERA-EDTA Registry Annual Report with a focus on diabetes mellitus. *Clin Kidney J* 2016;9(3):457–69.

22. Čala S. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije. Zagreb: Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju HLZ, 2012. Dostupno na: <http://www.hdndt.org/registar/hrn12.html>. Pristupljeno 12.8.2016.
23. Roberts SD, Maxwell DR, Gross TL i sur. Cost-effective care of end-stage renal disease: a billion dolar question. *Ann Intern Med* 1980;92:243-8.
24. Collins AJ, Foley RN, Herzog C i sur. US Renal Data System 2010 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(1):1-526.
25. United States Renal Data System. 2015USRDS annual data report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2015. Dostupno na: <https://www.usrds.org/adr.aspx>. Pristupljeno 15.8.2016.
26. Hallan SI, Orth SR. The KDOQI 2002 classification of chronic kidney disease: for whom the bell tolls. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:2832–6.
27. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:117.
28. El Nahas M. The global challenge of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68: 2918–29.
29. Amato D, Alvarez-Aquilar C, Castaneda-Limones R i sur. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int Suppl* 2005;97:11–7.
30. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011;80(12):1258-70.
31. Barsoum RS. Chronic kidney disease in the developing world. *N Engl J Med* 2006; 354: 997–9.
32. Levey AS, Atkins R, Coresh J i sur. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007;72:247–59.
33. Collins AJ, Foley RN, Herzog C i sur. United States Renal Data System 2008 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2009;53:1–374.
34. Sakhuja V, Sud K. End-stage renal disease in India and Pakistan: burden of disease and management issues. *Kidney Int Suppl* 2003;83:115-8.

35. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A i sur. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423–9.
36. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375: 2073–81.
37. Tonelli M, Wiebe N, Culeton B i sur. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034–47.
38. Grimm Jr RH, Svendsen KH, Kasiske B i sur. Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Kidney Int Suppl* 1997;63:10–4.
39. Moura A, Madureira J, Alija P i sur. Type of vascular access and location in online hemodiafiltration and its association with patient's perception of health-related quality of life. *J Vasc Access* 2014;15(3):175-82.
40. Wasse H, Kutner N, Zhang R, Huang Y. Association of initial hemodialysis vascular access with patient-reported health status and quality of life. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(4):708-14.
41. Chadban S, Howell M, Twigg i sur. Cost-effectiveness and socioeconomic implications of prevention and management of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Nephrology* 2010;15:195–203.
42. Mendelssohn DC, Mujais SK, Soroka SD i sur. A prospective evaluation of renal replacement therapy modality eligibility. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:555–61.
43. Mackenzie TA, Zawada ET Jr, Stacy WK. Hemodialysis. Basic principles and practice. *Postgrad Med* 1985;77(1):95-101.
44. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: Hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006;48:1–322.
45. Mendelssohn D, Beaulieu M, Kiaii M i sur. Report of the Canadian Society of Nephrology Vascular Access Working Group. *Semin Dial* 2012;25:22–5.

46. Lacson E Jr, Wang W, DeVries C i sur. Effects of a nationwide predialysis educational program on modality choice, vascular access, and patient outcomes. *Am J Kidney Dis* 2011;58(2):235–42.
47. Oliver MJ, Rothwell DM, Fung K, Hux JE, Lok CE. Late creation of vascular access for hemodialysis and increased risk of sepsis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1936–42.
48. Avorn J, Winkelmayr WC, Bohn RL i sur. Delayed nephrologist referral and inadequate vascular access in patients with advanced chronic kidney failure. *J Clin Epidemiol* 2002;55:711–6.
49. Graham J, Hiremath S, Magner PO, Knoll GA, Burns KD. Factors influencing the prevalence of central venous catheter use in a Canadian haemodialysis centre. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(11):3585-91.
50. Sowinski KM, Churchwell MD. Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. U: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC i sur, ur. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 8th Edition, McGraw-Hill Education; 2011. Dostupno na: <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx>. Pristupljeno 20.8.2016.
51. Barth C, Boer W, Garzoni D i sur. Characteristics of hypotension-prone haemodialysis patients: is there a critical relative blood volume? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(7):1353-60.
52. Kuhlmann U, Goldau R, Samadi N i sur. Accuracy and safety of online clearance monitoring based on conductivity variation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(5):1053-8.
53. National Kidney Foundation. DOQI clinical practice guidelines. Hemodialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 1997;30(2):32–7.
54. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK i sur. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *New Engl J Med* 2002;347:2010–9.
55. Parisotto MT, Schoder VU, Miriunis C i sur. Cannulation technique influences arteriovenous fistula and graft survival. *Kidney Int* 2014;86:790–7.
56. Zeraati A, Beladi Mousavi SS, Beladi Mousavi M. A review article: access recirculation among end stage renal disease patients undergoing maintenance hemodialysis. *Nephrourol Mon* 2013;5(2):728-32.

57. Blake PG, Daugirdas JT. Physiology of Peritoneal Dialysis. U: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, ur. Handbook of Dialysis. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, str. 323-38.
58. Heimbürger O, Blake PG. Apparatus for Peritoneal Dialysis. U: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, ur. Handbook of Dialysis. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, str. 339-55.
59. Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Pagé D. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(7):1285-92.
60. Swartz RD. Exit-site and catheter care: Review of important issues. *Adv Perit Dial* 1999;15:201-4.
61. Shahab I, Khanna R, Nolph KD. Peritoneal dialysis or hemodialysis? A dilemma for the nephrologist. *Adv Perit Dial* 2006;22:180-5.
62. United States Renal Data System. *USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2009. Dostupno na: <https://www.usrds.org/atlas09.aspx>. Pristupljeno 1.9.2016.
63. Ravani P, Marinangeli G, Stacchiotti L, Malberti F. Structured pre-dialysis programs: more than just timely referral? *J Nephrol* 2003;16:862-9.
64. Shetty A, Oreopoulos G. Peritoneal dialysis: Its indications and contraindications. *Dialysis & Transplantation* 2000;29(2):71-7.
65. Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. Global Trends in Rates of Peritoneal Dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(3): 533–44.
66. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ i sur. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(2):471-80.
67. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL i sur. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341(23):1725-30.



68. Murray JE. Ronald Lee Herrick memorial: June 15, 1931-December 27, 2010. *Am J Transplant* 2011;11(3):419.
69. Shimmura H, Tanabe K, Ishida H i sur. Lack of correlation between results of ABO-incompatible living kidney transplantation and anti-ABO blood type antibody titers under our current immunosuppression. *Transplantation* 2005;80(7):985-8.
70. Peng A, Vo A, Jordan SC. Transplantation of the highly human leukocyte antigen-sensitized patient: long-term outcomes and future directions. *Transplant Rev* 2006;20(3):46-156.
71. Warren DS, Montgomery RA. Incompatible kidney transplantation: lessons from a decade of desensitization and paired kidney exchange. *Immunol Res* 2010;47(1-3):257-64.
72. Garcia Garcia G, Harden P, Chapman J. World Kidney Day Steering Committee 2012. The global role of kidney transplantation. *J Nephrol* 2012;25(1):1-6.
73. Eurotransplant. Annual report 2013. Eurotransplant International Foundation. Dostupno na: <https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR20135.pdf>. Pristupljeno 5.9.2016.
74. Rizvi SA, Naqvi SA, Zafar MN i sur. A renal transplantation model for developing countries. *Am J Transplant* 2011;11(11):2302-7.
75. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002;74(10):1377-81.
76. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(5):1358-64.
77. Graham T. The Bakerian lecture: Osmotic force. *Philos Trans R Soc Lond* 1854;144:177-228. Dostupno na: <http://rstl.royalsocietypublishing.org/content/144/177.full.pdf+html>. Pristupljeno 7.9.2016.
78. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis. *J Pharmacol Exp Ther* 1914;5(6):611-23. Dostupno na: <http://jpet.aspetjournals.org/content/5/6/611>. Pristupljeno 7.9.2016.

79. Hess CL, Mc Guigan H. The condition of the sugar in the blood. *J Pharmacol Exp Ther* 1914;6(1):45-55. Dostupno na:<http://jpet.aspetjournals.org/content/6/1/45.short>. Pristupljeno 7.9.2016.
80. Haas G. Versuche der Blutauswaschung am Lebenden mit Hilfe der Dialyse. *KlinWochenschr* 1925;4(1):13-4. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01745400>. Pristupljeno 8.9.2016.
81. Kolff W, Berk H, Welle NM, van der Ley A, van Dijk E, van Noordwijk J. The Artificial Kidney: a dialyser with a great area. *Acta Med Scand* 1944;117(2):121-34. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0954-6820.1944.tb03951.x>. Pristupljeno 8.9.2016.
82. Quinton WE, Dillard D, Scribner BH. Cannulation of blood vessels for prolonged haemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960;6:104–13.
83. Aubaniac R. A new route for venous injection or puncture: the subclavicular route, subclavian vein, brachiocephalic trunk. *Sem Hop* 1952;28(85):3445-7.
84. Shaldon S, Chiandussi L, Higgs B. Haemodialysis by percutaneous catheterization of the femoral artery and vein with regional heparinization. *Lancet* 1961;2:857–9.
85. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venepuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966;275:1089–92.
86. Gracz KC, Ing TS, Soung L-S, Armbruster KFW, Seim SK, Merkel FK. Proximal forearm fistula for maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1977;11:71–4.
87. Konner K. Primary vascular access in diabetic patients: an audit. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1317–25.
88. Baker LD Jr, Johnson JM, Goldfarb D. Expanded polytetrafluoroethylene (PTFE) subcutaneous arteriovenous conduit: an improved vascular access for chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1976;22: 382–7.
89. Roy-Chaudhury P, Lee TC, Munda R. Predicting dialysis vascular access blood flow and diameter: too much, too little, or just right. *Kidney Int* 2013;84(6):1076–8.
90. Besarab A, Asif A, Roy-Chaudhury P, Spergel LM, Ravani P. The native arteriovenous fistula in 2007. Surveillance and monitoring. *J Nephrol* 2007;20(6):656–7.

91. Huijbregts HJTAM, Blankenstijn PJ. Dialysis access—guidelines for current practice. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:284–7.
92. Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ i sur. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the dialysis outcomes and practice patterns study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3219–26.
93. Fila B, Magaš S, Pavić P, Ivanac R, Ajduk M, Malovrh M. The importance of success prediction in angioaccess surgery. *Int Urol Nephrol* 2016;48(9):1469-75.
94. Lok CE, Allon M, Moist L, Oliver MJ, Shah H, Zimmerman D. Risk equation determining unsuccessful cannulation events and failure to maturation in arteriovenous fistulas (REDUCE FTM I). *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3204–12.
95. Bosanquet DC, Rubasingham J, Imam M, Woolgar JD, Davies CG. Predicting outcomes in native AV forearm radiocephalic fistulae; the CAVeA2T2 scoring system. *J Vasc Access* 2014;16(1):19–25.
96. Bode A, Caroli A, Huberts W i sur. Clinical study protocol for the ARCH project—computational modeling for improvement of outcome after vascular access creation. *J Vasc Access* 2011;12(4):369–76.
97. Remuzzi A, Manini S. Computational model for prediction of fistula outcome. *J Vasc Access* 2014;15(7):64–9.
98. Saucy F, Haesler E, Haller C i sur. Is intra-operative blood flow predictive for early failure of radiocephalic arteriovenous fistula? *Nephrol Dial Transplant* 2010;25: 862–7.
99. Fila B, Ibeas J, Roca-Tey R, Lovčić V, Zibar L. Arteriovenous fistula for haemodialysis: The role of surgical experience and vascular access education. *Nefrologia* 2016;36(2):89-94.
100. Tordoir J, Canaud B, Haage P i sur. EBPG on vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:88–117.
101. Vascular Access Society. Clinical algorithms on vascular access for hemodialysis. Dostupno na: [www.vascularaccesssociety.com](http://www.vascularaccesssociety.com). Pristupljeno 10.9.2016.
102. Gallieni M, Martina V, Rizzo MA i sur. Central venous catheter: legal issues. *J Vasc Access* 2011;12:273–9.

103. Gruss E, Portolés J, Tato A, Hernández T, López-Sánchez P, Velayos P. Clinical and economic repercussions of the use of tunneled haemodialysis catheters in a health area. *Nefrologia* 2009;29:123–9.
104. Rehman R, Schmidt RJ, Moss AH. Ethical and legal obligation to avoid long-term tunneled catheter access. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:456–60.
105. Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ i sur. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(3):465-73.
106. Schild AF. Maintaining vascular access: the management of hemodialysis arteriovenous grafts. *J Vasc Access* 2010;11(2):92-9.
107. United States Renal Data System. *USRDS 1999 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in The United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases;1999. Dostupno na: <https://www.usrds.org/atlas99.aspx>. Pristupljeno 10.9.2016.
108. Hakim R, Himmelfarb J. Hemodialysis access failure: a call to action. *Kidney Int* 1998;54:1029-40.
109. Centers for Medicare and Medicaid Services: End-Stage Renal Disease (ESRD) Quality Initiative: Overview. Dostupno na: <http://www.cms.hhs.gov/ESRDQualityImproveInit/>. Pristupljeno 12.9.2016.
110. Fistula First National Vascular Access Improvements Initiative. Dostupno na: <http://www.fistulafirst.org/>. Pristupljeno 12.9.2016.
111. Van Loon M, van der Mark W, Beukers N i sur. Implementation of a vascular access quality programme improves vascular access care. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1628–32.
112. Flu H, Breslau PJ, Krol-van Straaten JM, Hamming JF, Lardenoye JW. The effect of implementation of an optimized care protocol on the outcome of arteriovenous hemodialysis access surgery. *J Vasc Surg* 2008;48:659–68.
113. Mishler R, Sands JJ, Ofsthun NJ, Teng M, Schon D, Lazarus JM. Dedicated outpatient vascular access center decreases hospitalization and missed outpatient dialysis treatments. *Kidney Int* 2006;69:393–8.

114. McGill RL, Marcus RJ, Sandroni SE. Fistula culture and no-excuses nephrology. *J Vasc Access* 2005;6:62–3.
115. Nguyen VD, Griffith CN, Reus J i sur. Successful AV fistula creation does not lead to higher catheter use: the experience by the Northwest Renal Network16 Vascular Access Quality Improvement Program. Four years follow-up. *J Vasc Access* 2008;9:260–8.
116. Huijbregts HJ, Bots ML, Moll FL, Blankestijn PJ, on behalf of the CIMINO Members. Accelerated increase of arteriovenous fistula use in haemodialysis centres: results of the multicentre CIMINO initiative. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2595–600.
117. Asif A, Roy-Chaudhury P, Beathard GA. Early arteriovenous fistula failure: a logical proposal for when and how to intervene. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(2):332–9.
118. McGrogan DG, Maxwell AP, Khawaja AZ, Inston NG. Current tools for prediction of arteriovenous fistula outcomes. *Clin Kidney J* 2015;8(3):282–9.
119. Peterson WJ, Barker J, Allon M. Disparities in fistula maturation persist despite preoperative vascular mapping. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:437–41.
120. Huber TS, Ozaki CK, Flynn TC i sur. Prospective validation of an algorithm to maximize native arteriovenous fistulae for chronic hemodialysis access. *J Vasc Surg* 2002;36:452–59.
121. Kheda MF, Brenner LE, Patel MJ i sur. Influence of arterial elasticity an vessel dilatation on arteriovenous fistula maturation: a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:525–31.
122. Roy-Chaudhury P, Spergel LM, Besarab A i sur. Biology of arteriovenous fistula failure. *J Nephrol* 2007;20:150–63.
123. Joannides R, Bakkali EH, Le Roy F i sur. Altered flow-dependent vasodilatation of conduit arteries in maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2623–8.
124. Wiese P, Nonnast-Daniel B. Colour Doppler ultrasound in dialysis access. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1956–63.
125. Malovrh M. Native arteriovenous fistula: preoperative evaluation. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1218–25.

126. Lockhart ME, Robbin ML, Allon M. Preoperative sonographic radial artery evaluation and correlation with subsequent radiocephalic fistula outcome. *J Ultrasound Med* 2004;23:161–8.
127. Planken RN, Keuter XH, Hoeks AP i sur. 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.
128. Malovrh M. The role of sonography in the planning of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Semin Dial* 2003;16:299–303.
129. Rooijens PP, Tordoir JH, Stijnen T, Burgmans JP, Smet de AA, Yo TI. Radiocephalic wrist arteriovenous fistula for hemodialysis: meta-analysis indicates a high primary failure rate. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:583–9.
130. Korten E, Toonder IM, Schrama YC, Hop WC, van der Ham AC, Wittens CH. Dialysis fistulae patency and preoperative diameter ultrasound measurements. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:467–71.
131. Patel ST, Hughes J, Mills JL Sr. Failure of arteriovenous fistula maturation: an unintended consequence of exceeding Dialysis Outcome Quality Initiative guidelines for hemodialysis access. *J Vasc Surg* 2003;38:439–45.
132. Kalman PG, Pope M, Bhola C, Richardson R, Sniderman KW. A practical approach to vascular access for hemodialysis and predictors of success. *J Vasc Surg* 1999;30:727–33.
133. Ravani P, Marcelli D, Malberti F. Vascular access surgery managed by renal physicians: the choice of native arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1264–76.
134. Tordoir JH, Rooyens P, Dammers R, van der Sande FM, de Haan M, Yo TI. Prospective evaluation of failure modes in autogenous radiocephalic wrist access for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:378–83.
135. Konner K, Hulbert-Shearon TE, Roys EC, Port FK. Tailoring the initial vascular access for dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:329–38.
136. Rooijens PP, Burgmans JP, Yo TI i sur. Autogenous radial-cephalic or prosthetic brachial-antecubital forearm loop AVF in patients with compromised

- vessels? A randomized, multicenter study of the patency of primary hemodialysis access. *J Vasc Surg* 2005;42(3):481–7.
137. McGrogan DG, Field MA, Maxwell AP, Marie Y, Inston NG. Patient survival following arteriovenous fistula formation. *J Vasc Access* 2015;16(3):195–9.
138. van der Veer SN, Ravani P, Coentrão L i sur. Barriers to adopting a fistula-first policy in Europe: an international survey among national experts. *J Vasc Access* 2015;16(2):113-9.
139. Akoh JA. Prosthetic arteriovenous grafts for hemodialysis. *J Vasc Access* 2009;10:137–47.
140. Fong IW, Capella JM, Simbul M, Angel J. Infection of arteriovenous fistulas created for chronic haemodialysis. *Scand J Infect Dis* 1993;25:215-20.
141. Murad MH, Elamin MB, Sidawy AN i sur. Autogenous vs prosthetic vascular access for hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2008;48:34-47.
142. L’Heureux N, McAllister TN, de la Fuente LM. Tissue-engineered blood vessel for adult arterial revascularization. *N Engl J Med* 2007;357:1451–3.
143. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis* 2007;7(10):645-57.
144. Allon M, Daugirdas J, Depner TA, Greene T, Ornt D, Schwab SJ. Effect of change in vascular access on patient mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006;47:469–77.
145. Lynch JR, Wasse H, Armistead NC i sur. Achieving the goal of the Fistula First breakthrough initiative for prevalent maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010;57:78-89.
146. Willicombe MK, Vernon K, Davenport A. Embolic complications from central venous hemodialysis catheters used with hypertonic citrate locking solution. *Am J Kidney Dis* 2010;55(2):348-51.
147. Kamper L, Piroth W, Haage P. Endovascular treatment of dysfunctional hemodialysis catheters. *J Vasc Access* 2010;11:263-8.
148. Griffiths RI, Newsome BB, Block GA i sur. Patterns of hemodialysis catheter dysfunction defined according to National Kidney Foundation guidelines as blood flow < 300 mL/min. *Intern J Neph* 2011;2011:1-7.

149. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991;338(8763):339-43.
150. Rodríguez CR, Bardón Otero E, Vila Paz ML. Access for starting kidney replacement therapy: vascular and peritoneal temporal access in pre-dialysis. *Nefrologia* 2008;28(3):105-12.
151. Koo Seen Lin LC, Burnapp L. Contemporary vascular access surgery for chronic haemodialysis. *J R Coll Surg Edinb* 1996;41:164–9.
152. Bravata DM, Shojania KG, Olkin I, Raveh A. CoPlot: A tool for visualizing multivariate data in medicine. *Statist Med* 2008;27:2234-57.
153. Guttman L. A general non-metric technique for finding the smallest coordinate space for a configuration of points. *Psychometrika* 1968;33:469-506.
154. Raveh A. On measures of monotone association. *Am Stat* 1986;40:117-23.
155. Kimball TA, Barz K, Dimond KR, Edwards JM, Nehler MR. Efficiency of the kidney disease outcomes quality initiative guidelines for preemptive vascular access in an academic setting. *J Vasc Surg* 2011;54(3):760-5.
156. Schinstock CA, Albright RC, Williams AW i sur. Outcomes of arteriovenous fistula creation after the Fistula First Initiative. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(8):1996-2002.
157. Dixon BS. Why don't fistulas mature? *Kidney Int* 2006;70:1413–22.
158. Dember LM, Beck GJ, Allon M i sur. Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *J Am Med Assoc* 2008;299:2164–71.
159. Miller PE, Tolwani A, Luscly CP i sur. Predictors of adequacy of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;56:275-28.
160. Biuckians A, Scott EC, Meier GH, Panneton JM, Glickman MH. The natural history of autologous fistulas as first-time dialysis access in the KDOQI era. *J Vasc Surg* 2008;47:415-21.
161. Tonelli M, Hirsch DJ, Chan CT i sur. Factors associated with access blood flow in native vessel arteriovenous fistulae. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(10):2559-63.



162. Lauvao LS, Ilnat DM, Goshima KR, Chavez LA, Gruessner AC, Mills JL. Vein diameter is the major predictor of fistula maturation. *J Vasc Surg* 2009;49:1499-504.
163. Vassalotti JA, Falk A, Cohl ED i sur. Obese and non-obese hemodialysis patients have a similar prevalence of functioning arteriovenous fistula using pre-operative vein mapping. *Clin Nephrol* 2002;58:211-4.
164. 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;33:113-5.
165. Malovrh M. Noninvasive evaluation of vessels by duplex sonography prior to construction of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:125-9.
166. Van der Linden J, Lameris TW, van den Meiracker AH i sur. Forearm venous distensibility predicts successful arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:1013-9.
167. Wang W, Murphy B, Yilmaz S, Tonelli M, MacRae 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.
168. Voormolen EH, Jahrome AK, Bartels LW, Moll FL, Mali WP, Blankestijn PJ. Nonmaturation of arm arteriovenous fistulas for hemodialysis access: a systematic review of risk factors and results of early treatment. *J Vasc Surg* 2009;49(5):1325-36.
169. Mendes RR, Farber MA, Marston WA, Dinwiddie LC, Keagy BA, Burnham SJ. Prediction of wrist arteriovenous fistula maturation with preoperative vein mapping with ultrasonography. *J Vasc Surg* 2002;36:460-3.
170. Planken RN, Tordoir JH, Duijm LE, de Haan MW, Leiner T. Current techniques for assessment of upper extremity vasculature prior to hemodialysis vascular access creation. *Eur Radiol* 2007;17:3001-11.

## 11. ŽIVOTOPIS I POPIS OBJAVLJENIH RADOVA

Branko Fila je rođen 30.08.1964. godine u Pakracu. Osnovnu i srednju školu završio je u Daruvaru. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 17. siječnja 1990. godine uz prosjek ocjena 4,41. Nakon stažiranja u bolnici u Pakracu položio je stručni ispit te kratko vrijeme radio kao sekundarni liječnik na internom odjelu bolnice u Pakracu te u općoj praksi. Nakon sedmomjesečnog sudjelovanja u Domovinskom ratu zaposlio se u tadašnjem Medicinskom centru Bjelovar i radio dvije godine u područnoj ambulanti Rovišće kao liječnik opće medicine. Nakon toga je 6 mjeseci radio u Hitnoj medicinskoj pomoći Bjelovar, a od 1.4.1995. do 19.7.2015. godine je bio zaposlen na kirurškom odjelu Opće bolnice Bjelovar. Specijalizaciju iz opće kirurgije završio je 24. travnja 2001. godine. U lipnju 2006. obranio je stručni magistarski rad, a 30.3.2010. položio ispit iz uže specijalnosti - vaskularne kirurgije. Povjerenstvo za priznavanje naziva primarijus 6.10.2014. godine dodijelilo mu je naziv primarijus. Osnivač je Odjela vaskularne kirurgije u Općoj bolnici Bjelovar. Od 20.7.2015. godine radi na Odjelu za vaskularnu kirurgiju Kliničke bolnice Dubrava. Sudjelovao je na više međunarodnih i domaćih kongresa kao autor i koautor znanstvenih i stručnih radova.

### Popis objavljenih radova

*Radovi u časopisima koji su indeksirani u bazi podataka Current Contents:*

1. Fila B, Lovčić V, Sonicki Z, Magaš S, Sudar-Magaš Z, Malovrh M. Vein diameter after intraoperative dilatation with vessel probes as a predictor of success of hemodialysis arteriovenous fistulas. *Med Sci Monit* 2014;20:191-8.

2. Fila B, Ibeas J, Roca-Tey R, Lovčić V, Zibar L. Arteriovenous fistula for haemodialysis: The role of surgical experience and vascular access education. *Nefrologia* 2016;36(2):89-94.

3. Fila B, Magaš S, Pavić P, Ivanac R, Ajduk M, Malovrh M. The importance of success prediction in angioaccess surgery. *Int Urol Nephrol* 2016;48(9):1469-75.

4. Fila B, Mijic A, Sonicki Z, Diklic D, Klobucic M, Jukic Z. Laparoscopic cholecystectomy in an ambulatory setting - initial experience in Croatia. *Hepatogastroenterology* 2008;55(86-87):1537-40.

*Kongresna priopćenja:*

1. Fila B, Roca-Tey R, Malik J, Malovrh M. Guideline recommendations regarding quality assessment in vascular access procedures for hemodialysis. *J Vasc Access* 2017;18(2):S30.
2. Fila B, Šarlija M, Ajduk M, Pelegrin VZ, Šalamon T, Šitum A. The use of vascular dilators in vascular access procedures for haemodialysis. *J Cardiovasc Surg.* 2016;57(2):92-3.
3. Koprek D, Lovrić J, Koščak D, Allouch A, Fila B, Obran N, Vujčić D. Superficial Venous Aneurysms of the lower extremity – 22 year experience in Surgical Department of General Hospital in Bjelovar. *European Surgery* 2010;42(235):94-5.
4. Kučić Ž, Koščak D, Allouch A, Fila B, Koprek D, Vujčić D, Obran N. Evaluation of the results of transtibial amputation in patients with obliterative arterial diseases (2001-2009). *European Surgery* 2010;42(235):108.
5. Begić J, Bobonj-Hižak D, Fila B, Leniček T, Krušlin B. Alveolar Rhabdomyosarcoma of Foot: Case Report. *Acta Clin Croat* 2010;49:211-243.

*Poglavlje u knjizi:*

1. Fila B. Opće smjernice u liječenju kroničnih rana. U: Šitum M, Soldo-Belić A, ur. *Kronične rane*. Zagreb: Slap; 2006, str. 85-90.