

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје
Медицински факултет
Универзитетска клиника за нефрологија

Владимир Пушевски

**ПРЕДИКТИВНИ ФАКТОРИ ЗА РАНО ОТКАЖУВАЊЕ
НА АРТЕРИО – ВЕНСКИТЕ ФИСТУЛИ КАЈ
ПАЦИЕНТИ СО ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ СО
ПОСЕБЕН ОСВРТ НА НЕОИНТИМАЛНАТА ВЕНСКА
ХИПЕРПЛАЗИЈА**

- Докторска дисертација -

Скопје, 2016 година.

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје
Медицински факултет
Универзитетска клиника за нефрологија

Владимир Пушевски

**ПРЕДИКТИВНИ ФАКТОРИ ЗА РАНО ОТКАЖУВАЊЕ
НА АРТЕРИО – ВЕНСКИТЕ ФИСТУЛИ КАЈ
ПАЦИЕНТИ СО ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ СО
ПОСЕБЕН ОСВРТ НА НЕОИНТИМАЛНАТА ВЕНСКА
ХИПЕРПЛАЗИЈА**

Ментор: Проф. д-р Нинослав Ивановски

2016 година

Голема благодарност му изразувам на менторот Проф. д-р Нинослав Ивановски на несебичната поддршка околу изработката на докторската дисертација.

Посебна благодарност и изразувам на мојата фамилијата за подршката и трпението при изработката на докторската дисертација.

СОДРЖИНА

1	Вовед	6
1.1	Артерио-венска фистула (atrium vitae...atrium mortis)	6
1.2	Видови васкуларни пристапи – технички аспекти	7
1.2.1	Артериовенска фистула	7
1.2.2	Артериовенски графт	10
1.2.3	Централни венски катетери	11
1.3	Поим за рано и доцно откажување	12
1.4	Можни патогенетски фактори на рано откажување	12
2	Мотив и цели	21
3	Материјал и методи	22
4	Резултати	29
5	Дискусија	83
6	Заклучок	106
7	Литература	107

1 ВОВЕД

1.1. Артерио-венска фистула (atrium vitae...atrium mortis)

Хроничната бубрежна болест (ХББ) според актуелните збиднувања во светот и кај нас со право го носи епитетот современа епидемија. Методите за нејзино лекување и одржување на болните во задоволителна здравствена состојба се скапи и комплицирани, но и доволно ефикасни за да овозможат лекување на повеќе од 2 милиони луѓе кои се наоѓаат во терминална фаза на хронична бубрежна болест во која е неопходна ренална заместителна терапија. И покрај тоа што е неоспорен развитокот на бубрежната трансплантација како и на перитонеалната дијализа, сепак хемодијализата останува златен стандард во лекувањето на пациентите со хроничната бубрежна болест. Откако Скрибнер, Чимино и Бреша ги креираа првите перманентни крвни пристапи во почетокот на 60 години од минатиот век, хемодијализата стана прифатлива и апликативна метода која овозможи преживување на илјадници пациенти. Артерио-венската фистула (АВФ) стана симбол на хемодијализата која ја гарантираше успешноста на третманот и овозможи повеќедецениско преживување на болните ширум светот. Во исто време новите болни во терминална фаза на хроничната бубрежна болест се прифаќаа според прифатени препораки и шеми со што бројот на болните постојано се прошируваше, а со тоа и креирањето на привремените и трајните васкуларни пристапи. Како бројот на дијализните болни се зголеми еноормно, а нивното долго и квалитетно преживување стана реалност, проблемот со крвниот пристап за хемодијализа стана се поактуелен и погорлив. Така, денес патологијата на крвниот пристап вклучувајќи ја секако и артерио-венската фистула стана доминантен фактор на морбидитетот и морталитетот на дијализните болни (1-4). Артерио-венска фистула, Артерио-венски графт (АВГ), тунелизираните и привремените венски катетери едноставно значеа и живот за болните во терминална фаза на хронична бубрежна болест. Недоволно функционалниот крвен пристап ја намалува ефикасноста на дијализната

терапија, а со тоа доведува до реактивирање на уремичниот клинички синдром со потреба од хоспитализации и смрт на болните (2,3). Оттаму значењето на ефикасен крвен пристап, а тоа е секогаш добра, ефикасна, лесно употреблива и навреме креирана АВФ е услов без кој нема и ефикасна и адекватна дијализна терапија и долго преживување на болниот.

1.2. Видови васкуларни пристапи – технички аспекти

Според трајноста васкуларните пристапи за хемодијализа се делат на привремени и трајни. Во трајни пристапи за хемодијализа спаѓаат АВФ, АВГ и трајните катетери, додека во привремените пристапи спаѓаат привремените катетери.

1.2.1 Артериовенска фистула

Според актуелните KDOQI препораки пациентите треба да бидат запознаени со видовите на траен васкуларен пристап кога ХББ е во 4 стадиум, а при вредности на ГФР од <25мл/мин веќе да имаат обезбедено траен васкуларен пристап, пред се АВФ како најдобар избор (3-9). Во тој период, пациентите треба да консултираат нефролог/хирург кој би одредил на која рака би се креирала АВФ и таа рака повеќе да не се користи за венепункции за да се зачуваат вените. Пред самото креирање се прави физикален преглед на крвите садови, се испитуваат пулсации, се прави Аленовиот тест, потоа се прави мапирање со УЗ Доплер за мерење на дијаметарот, проодност и евентуални флебитични промени на крвните садови. По потреба се снима и венографија.

Артерио-венска фистула се креира преку директно поврзување на нативна артерија и вена на пациентот.

При креирање на АВФ, напишано правило е секогаш прво да се креира најдистално на раката за да се зачуваат места за понатамошни креирања на АВФ во иднина. Па така, во идеални услови, прво се креира фистула на базата на палецот, потоа се креира типичната Чимино - Бреша фистула на рачниот зглоб, потоа во средната третина на подлактицата.

Доколку не може да се креира фистула на подлактицата, се креира антекубитална АВФ на лакотниот зглоб, и конечно како последен избор транспонирана АВФ на надлактицата (при што базиличната вена се пренесува „транспонира“ во близина на брахијалната артерија).

Веднаш по креирањето крвниот проток нагло се зголемува за 10-20 пати (10-13) и во артеријата и во вената. Ова доведува до дилатација како на вената, така (во помал степен) и на артеријата. Покрај тоа, поради зголемениот притисок во вената настапува ремоделирање на нејзиниот сид, т.е. задебелување на медијата, т.н. артеријализација на вената (14-18).

Според KDOQI препораките функционална, матурирана АВФ е онаа каде дијаметарот на вената е >6мм, со проток >600мл/мин и длабочина под кожата од приближно 0,6мм, т.н. правило на шестка (19- 24).

При секоја хемодијализна сеанса, потребно е да се контролира АВФ од страна на медицинскиот персонал, и тоа, инспекција за евентуален локален оток, хематом, аневризма, знаци за инфекција и присуство на стеноза. Сомнението за стеноза може да се доиследи со аускултација и палпација, а подоцна и преку мерење со УЗ Доплер или ангиографија. Повремено, потребно е да се прават динамички испитувања, т.е. мерење на уреа клиренс, венски притисок и проток (25, 26).

Артерио-венската фистула претставува прв избор за васкуларен пристап за хемодијализа во однос на останатите пристапи поради поголемиот број на предности во однос на недостатоци. И тоа:

- Фистулите имаат најмал процент на тромбоза (27) и бараат најмалку реинтервенции со што имаат најдолго преживување – дури 3 до 7 пати подолго во однос на графтовите (27,28)
- Како резултат на тоа, тие се најевтин пристап и за постаување и одржување.
- Тие имаат најмал степен на инфекции, многу помал од графтовите, кои пак имаат помал стрепен во однос на катетерите (29).
- Тие се поврзани со поголемо преживување и помалку хоспитализации (30).

Можни компликации предизвикани од АВФ се:

- Нејзина стеноза.
- Хиперкинетичка фистула поради зголемениот проток, поради што може да настане оптоварување на срцето со појава на аритмии, диспнеја до појава на срцева слабост (10, 31).
- Дистално на дланката може да се јави исхемија, дури и појава на гангрена на прстите.
- На самата фистула може да се јави инфекција, аневризма, венска хипертензија (4, 32).

Радиоцефалична (на рачниот зглоб) и брахиоцефалична (на лакотот) фистула се пристап на избор поради следниве неколку карактеристики: одлично преживување по нивното креирање, помал број на компликации во однос на останатите пристапи, и тоа инфекции, стенози и steal синдром (27).

Потенцијални недостатоци на овие пристапи се : можноста за недоволен проток низ вената, т.е. недоволно развиена АВФ, релативно подолгото време на матурација (1-4 месеци), што бара обезбедување на друг васкуларен пристап во меѓувреме или нејзино креирање неколку месеци пред претпоставеното започнување со хемодијализа, кај некои пациенти потешко се пунктира вената во однос на АВГ, зголемената вена кај некои пациенти може да претставува козметички дефект.

Радиоцефаличната фистула е метод на избор поради тоа што е релативно лесна за конструкција, ги чува пропроксималните места за понатамошни пристапи и има помалку компликации. Единствен недостаток е помалиот проток во однос на останатите пристапи.

Како втор избор се препорачува брахиоцефаличната фистула поради тоа што има поголем проток во однос на радиоцефаличната, и тоа што кубитално, цефаличната вена е подостапна за пункција. Недостатоците на овој пристап се тоа што нејзиното креирање е нешто потешко, може да предизвика отекување на раката, поголема е инциденцата на steal синдром и стеноза во однос на радиоцефаличната вена (33,34).

Инсистирањето на „fistula first“, т.е. креирање на фистула по секоја цена може да не е остварливо кај сите пациенти. Целта треба да биде креирање на функционална фистула, а не креирање на фистула по секоја цена.

1.2.2 Артериовенски графт

Доколку не може да се креира АВФ, тогаш може да се постави артериовенски графт (АВФ), или на подлактицата или надлактицата, и тоа во форма на јамка, прав или закривен. Ако се исцрпат можностите за креирање на пристап на раката, тогаш бил можел да се постави на надколеницата или евентуално на предниот дел на градниот кош (35,26). Тие можат да бидат изработени од природни или вештачки материјали. Најчесто се користат оние изработени од поли-тетра-флуоро-етилен (ПТФЕ), меѓутоа и други материјали можат да се користат. Биолошки материји од кои можат да бидат изработени се најчесто преработени вени од анимално потекло. Тие се имплантираат под кожа, при што едниот крај се поврзува со артеријата, а другиот со вената. При изведување на хемодијализа се боцка самиот графт.

Предностите на графтоот се:

- Релативно голема површина која може да се пунктира
- Полесно за пунктирање
- Пократок период за матурација, идеално 3-6 недели, но може да се користи и по 14 дена
- Поголем број места за поставување
- Релативно лесно поставување и корекција, било оперативно или ендоваскуларно.

Недостатоците веќе беа опишани: рокот на траење на графтоот е 3-5 години, поголема стапка на инфекции, стенози и тромбози.

1.2.3 Централни венски катетери

Како последен избор за васкуларен пристап се користа централните венски катетери. Според траењето се делат на привремени (без cuff) и трајни (со cuff) кои обично поткожно се тунелизираат. Можат да бидат еднолуменски и дволуменски. Предности на трајните венски катетери во однос на останатите трајни васкуларни пристапи се:

- Можат да се постават на неколку места, релативно едноставно
- Нема потреба од матурација, т.е. се користат веднаш
- Не е потребно боцкање на кожата за изведување на дијализа
- Не предизвикуваат хемодинамиски пореметувања, т.е. промени во срцевиот аутпут или миокардно оптоварување
- Поефтини се за поставување и замена во однос на графтовите.

Недостатоци се:

- Висок морбидитет поради стеноза и тромбоза (37)
- Повисок ризик за трајна централна венска стеноза и тромбоза
- Очекуван пократок рок на траење во однос на останатите пристапи
- Помал проток на крвта, со што се зголемува потребата од бројот и должината на дијализите
- Козметички дискомфорт.

Препорачливо место за поставување е десната внатрешна југуларна вена бидејќи овозможува подиректен пат кон десната преткомора како и помал процент на компликации во однос на другите места (38). Поставување на катетерот во левата внатрешна југуларна вена е поврзано со помал проток и поголема стапка на стеноза и тромбоза. Поставување на катетерот во феморалната вена е поврзано со поголема стапка на инфекција во однос на останатите пристапи, додека поставување во субклависката вена треба да се избегнува поради многу поголемиот ризик за трајна стеноза што целосно ја исклучува можноста за креирање на фистула или графт на таа рака (39).

1.3 Поим за рано и доцно откажување

И покрај тоа што артерио-венската фистула сигурно претставува третман на избор кај болните кандидати за хемодијализна терапија сепак нејзината успешност како перманентен, ефикасен и едноставен крвен пристап изнесува нешто повеќе од 50% од креираните фистули. Артерио-венските фистули откажуваат во голем процент и ова откажување може да биде рано или доцно, зависно од тоа кога се случува. Раното откажување според дефиницијата претставува фистула која не е развиена за адекватна дијализа во тек на 90 дена од нејзиното креирање или фистула која е афункционална во истиот период (40-42). Откажувањето на фистулата значи намален проток на крв низ анастомозата кој е недоволен за да може дијализната процедура да биде ефикасна или тромбоза и афункционалност на истата. Доцното откажување може да настапи било кога во долгиот век на болниот на хемодијализа и не е предмет на ова изучување. Раното откажување на фистулата се јавува во различен процент (24-46%) и претставува значаен проблем кој влијае врз вкупниот морбидитет, ја зголемува потребата од хоспитализации (3-5,11,43). Во исто време неопходни се реинтервенции, користење на алтернативни крвни пристапи (тунелизирани и привремени катетери) со последични инфекции и неадекватни дијализни сеанси и третмани.

1.4 . Можни патогенетски фактори на рано откажување

Механизмот за рано откажување на АВФ не е доволно познат, а и причините кои доведуваат до нејзино појавување се мултифакторијални. Така, постојат општи причини: возраст – познато е дека кај постарите пациенти поголем е процентот на откажани АВФ, пол – кај жените поголем е бројот на откажани фистули, самата ХББ и причините кои довеле до нејзино развивање и коморбидни состојби т.е. дијабетес мелитус, артериска хипертензија, хиперлипидемија, анемија, хиперпаратиродизам, периферна васкуларна болест (6,15,16, 44-47).

Како причини кои доведуваат до нејзино јавување се споменуваат малиот дијаметар на артериите (<1,5-2мм) и вените (<2,0-2,5мм), хируршката

техника и манипулација на крвните садови, претходни венепункции, присуство на акцесорни вени кои ја пренасочуваат крвта од фистулната вена, хемодинамски стресогени фактори (подоцна подетално опишани) и можна генетска предиспозиција за неоинтимална хиперплазија и вазоконстрикција поради повреда на ендотелот и мазните мускулни клетки (3). Сеуште не е јасно дали васкуларната констрикција или неоинтимална хиперплазија, или обете, е одговорна за рано откажување на АВФ.

Изучувањето на генетските фактори воглавно се усмерени кон оние познати чинители кои доведуваат до патолошки промени во целокупната кардиоваскуларна патологија и патологијата на периферната циркулација. Поголемиот број на студии кои ги изучуваат васкуларните болести се однесуваат на коронарната артериска болест (КАБ) и периферните васкуларни болести (ПВБ), а многу малку ги испитуваат васкуларните проблеми кај дијализната популација. Од нив, повеќето ја испитуваат неоинтималната хиперплазија при што опишуваат четири механизми на настанување: инфламација, ендотелна дисфункција, оксидативен стрес и пролиферација на васкуларните мазни мускулни клетки.

- Инфламација

Улогата на инфламацијата во појава на атеросклероза и кардиоваскуларни настани при ХББ е позната и добро документирана (48-50). Истовремено, се претпоставува дека има улога во развојот на ендотелната дисфункција и неоинтималната хиперплазија (26). Најдена е висока експресија на инфламаторни цитокини во стенолитичните лезии на откажаните АВФ (51). Тука пред се, се мисли на $TNF\ \alpha$, $TGF\ \beta$ како и на IGF.

Трансформирачкиот фактор на раст бета ($TGF\ \beta$) претставува група на регулаторни протеини кои се вклучени во регулација на раст и диференцијата на бројни клетки. Ова дејство го остваруваат врзувајќи се за клеточни рецептори. $TGF\ \beta$ делува на атерогенезата преку неколку

начини. Ја поттикнува биосинтезата на матриксот, а има и антиинфламаторни и имуносупресивно дејство (48). Ин виво, го зголемува интималното задебелување.

Инсулин налик факторите на раст (IGF) се меѓу најмоќните и најтесно контролираните фактори на раст во плазмата. Нивното дејство вклучува: клеточна пролиферација, инхибиција на апоптозата и стимулација на клеточната миграција. Во една студија (49) најдено е дека тие делуваат на атерогенезата преку индукција на васкуларните мазни мускулни клетки (VSMC), стимулација на миграција на макрофагите и индукција на синтеза на колагенот. Експресијата на овие маркери силно корелира со неоинтималниот раст и е поврзан со локален инфламаторен процес предизвикан од макрофаги и лимфоцити. Се смета дека локалната инфламација и IGF посредувана пролиферација на VSMC се рани механизми во развојот на стеноза на АВФ. Тие предизвикуваат неадекватно висок одговор на TGF β кои и покрај неговото антиинфламаторно и антипролиферативно дејство предизвикува иреверзибилно таложење на екстраклеточен матрикс, а со тоа и стеноза на фистулната вена.

- Ендотелна дисфункција

Се смета дека самото присуство на уремија кај овие пациенти предиспонира кон појава на ендотелна дисфункција (26). Па така, покажано е дека вените создаваат помала количина на простаглицлини и азотен оксид во однос на артериите, што би можело да доведе до развој на ендотелна дисфункција и васкуларни стенози во овие крвни садови (52).

Азотниот оксид (НО) се смета за моќен регулатор на ендотелната васкуларна функција. Во една студија најдена е поврзаност помеѓу одреден генотип на ендотелната азот оксид синтетаза (eНОС) и значајно намалената примарна функционалност на АВФ (53). И покачени нивоа на хомоцистеин се смета дека се ризик фактор за атеросклероза, КАБ,

мозочен удар и венска тромбоза (54). Најдена е поврзаност на одредени генотипови со развој на стеноза на АВФ.

Во последно време постои зголемен интерес за испитување на поврзаноста на генските мутации на Klotho генот и појавата на атеросклероза, ендотелна дисфункција и тромбоза. Како и кај претходно опишаните генски мутации и тука е најдена поврзаност помеѓу одредени генски алели и развој на тромбоза (55).

- Оксидативен стрес

Оксидативен стрес се дефинира како пореметување на рамнотежата помеѓу прооксидансите и антиоксидансите, со зголемено ниво на прооксиданси што доведува до појава на ткивно оштетување (56). Студии на експериментални модели на васкуларно оштетување покажуваат дека делувајќи преку слободните кислородни радикали, зголемување на оксидативниот стрес доведува до зголемување на васкуларната стеноза (57). Тука треба да се споменат Хем оксигеназа 1 (HO1) и матрикс металопроотеиназите (ММП). Хем оксигеназа 1 претставува ензим кој се смета дека има огромна улога во активација на тромбоцитите, оксидативниот стрес, пролиферација на васкуларните мазни мускулни клетки како и на неointималната хиперплазија преку ослободување на јагледорен моноксид (58). Одредени студии (59,60) сметаат дека под дејство на хроничното зголемено ослободување на NO настанува активирање на одредени фракции на ММП со што настанува миграција на клетки од адвентицијата и медијата во интимата и ремоделирање на сидот на крвните садови.

- Пролиферација на васкуларните мазни мускулни клетки

Пролиферација на васкуларните мазните мускулни клетки, клаточна миграција и синтеза на екстрацелуларен матрикс претставуваат важни процеси во развојот на неointималната хиперплазија (17). Полиморфизам во гените кои ја регулираат пролиферацијата на

васкуларните мазни мускулни клетки можеби има влијание во развојот на истата.

Патогенезата на доцното откажување на АВФ и АВГ е слична и подобро објаснета како каскада на настани кои можат да се поделат на upstream и downstream настани.

Во првата група спаѓаат фактори кои предизвикуваат ендотелна повреда и повреда на мазните мускулни клетки што подоцна активира одредени клетки, цитокини и медијатори (downstream настани) кои предизвикуваат неointимална хиперплазија.

Upstream настаните вклучуваат: (а) хемодинамиски стрес на место на анастомозата помеѓу крвните садови под дејство на низок shear стрес, турбуленција и несоодветна комплајанса помеѓу споените артерија/графт и вена (61,62), (б) хируршка повреда во моментот на креирање на анастомозата, особено предизвикано од манипулација и влечење на вената, (в) повторувачкото боцкање на крвниот сад од иглите за дијализа и (г) самото присуство на уремјата како независен фактор за ендотелна дисфункција (63) и predisпозиција за неointимална хиперплазија дури и пред креирање на АВФ.

Втората група настани всушност претставува одговор на ендотелната повреда и повреда на мазните мускулни клетки под дејство на претходно опишаните настани. Според „традиционалната“ теорија, настанува миграција на миофибробласти и мазни мускулни клетки од медијата во интимата каде тие пролиферираат и ја формираат лезијата на неointимална хиперплазија. Овој процес е под дејство на голем број на медијатори, вклучително регулатори на клеточниот циклус, цитокини, хемокини, вазоактивни молекули, адхезивни молекули и останати молекули како на пр. матрикс металопротеинази, аполипопротеин Е, остеопонтин (64). Сепак, треба да се напомене дека повеќето од овие информации се добиени од моделите на артерии, а не на вени.

На клиничко ниво, АВФ и АВГ развиваат стенози и тромбози многу побрзо и поагресивно во споредба со артериските графтови, па дури и венските графтови кои се користат при коронарно-артерискиот байпас. На анатомско ниво, вените имаат помала интимална еластична ламина

што може да предиспонира за миграција на мазните мускулни клетки и миофибробластите од медијата кон интимата, од друга страна, вените продуцираат многу помалку НО и простаглицлини што може да предиспонира за развој на ендотелна повреда (52).

Постојат студии кои по експериментално поставување на графт од вена сафена покажале дека постои миграција на фибробласти од адвентицијата преку медијата кон интимата, каде добиваат фенотип и се трансформираат во миофибробласти и придонесуваат за формирање на неointималната хиперплазија (19, 65,66). Во една студија (67) најдено е дека дури 50% од неointималните клетки во фистулите и ПТФЕ графтовите се фибробласти и миофибробласти, а не контрактилни мазни мускулни клетки. Иако постои можност овие клетки да потекнуваат од додиференцирање на контрактилните мазни мускулни клетки, присуството на фибробластите сугерира дека сепак постои активна миграција на клетки од адвентицијата преку медијата кон интимата.

Диао и соработниците (25) идентификувале клетки со потекло од коскената срцевина кои добиле фенотип на мазни мускулни клетки при нивиот глумчешки модел на венска неointимална хиперплазија. Во друга студија (68) најдено е дека 60% од ендотелните и мазните мускулни клетки кои се присутни во лезијата при интимална хиперплазија се со потекло од коскената срцевина.

Еднотелни прогениторски клетки (ЕПК) претставуваат циркулирачки клетки со потекло од коскениот мозок кои имаат маркери и како хематопоезиски и како ендотелни клетки (69). Покрај забрзување на ангиогенезата, тие имаат важна улога при епителизација на васкуларна повреда (70). Па така, инфузија на ЕПК при поставување на васкуларен графт или при ангиопластика резултира со намалена ендотелизација и редукција на неointималната хиперплазија (71). Постојат бројни агенси кои можат да ја зголемат мобилизацијата на ЕПК од коскениот мозок (статици, еритропоетин, матрикс метопроотеиназа 9) (70).

Овие нови податоци сугерираа дека терапија која превенира реакција од адвентицијата на повреда и оптимизира баланс помеѓу мазно мускулните прогениторски клетки (што помалку тоа подобро) и ендотелно прогениторски клетки (што повеќе подобро) има најдобра

шанса за инхибирање на стеноза како резултат на неоинтимална хиперплазија. Овие концепти сугерираат дека при развој на терапевтски интервенции традиционалната терапија која делува само на миграција на клетките од медијата кон интимата можеби не е доволно ефикасна во превенција на неоинтималната хиперплазија, потребно е да се обрне внимание и на адвентицијата и да се таргетираат не само еден тип туку поголем број клетки (фибробласти, миофибробласти, мазни мускулни клетки).

Самата интимална хиперплазија не е доволна за откажување на АВФ. Како додатен механизам кој доведува до афункционалност на АВФ се смета и недоволната и неадекватна дилатација на вената (12,14,15, 40,72). Па така, во нормални услови, под дејство на зголемениот венски притисок и проток како компензаторен механизам настанува дилатација на вената, како и задебелување на сидот. Доколку постои нелинеарна, ексцентрична хипертрофија на сидот оваа дилатација е недоволна и настанува стеноза. Таа се гледа при неоинтимална хипертрофија, пролиферација на мазните мускулни клетки и депозиција на екстрацелуларен матрикс.

Неколку автори ги испитувале промените на фистулните вени пред креирање на АВФ, при што нашле зголемен степен на фиброза во сите слоеви на сидот на вената, веројатно како последица на траума, стареење или веројатен површен тромбозит (24, 72-74).

При креирање на АВФ, директниот проток на артериската крв во фистулната вена драматично ја менува нејзината хемодинамика. Три главни механички стресови поврзани со протокот влијаат на клетките на васкуларниот сид: 1. Крвниот притисок делува перпендикуларно на сидот на крвниот сад додека крвта поминува низ крвните садови. 2. Циркумферентен стрес на сидот предизвикан од транслуминарниот притисочен градиент кој го шири крвниот сад. 3. Хемодинамски wall shear stress (WSS) кој се дефинира како сила на фрикција на единица површина која ја предизвикува крвта на сидот на крвниот сад. Тој зависи од бројни фактори. Па така, тој се зголемува при зголемена вискозност и брзина на крвта и при намалување на радиусот на крвниот сад (75).

Големите артерии имаат WSS од 10-70 dyn/cm², додека големите вени имаат десет пати помал 1-5 dyn/cm² (76). Креирањето на АВФ и последователно шантирање на артериска крв во вената резултира со значајно зголемување на WSS на венскиот сид. Меѓутоа, иако постојат бројни податоци во литературата за влијанието на WSS врз ремоделирањето на артерискиот сид и функцијата на клетките во самиот сид, такви податоци за вените сеуште се оскудни. На пример, во артериите, атеросклеротични промени обично се јавуваат во региони на низок и/или осцилирачки WSS (77); во релативно правите артерии протокот е ламинарен, хронично зголемен проток и WSS резултира со хронично зголемен дијаметар на луменот (78). Овие адаптивни механизми сугерираат дека површината на садот реагира на тој начин што ги враќа нивоата на WSS на почетните вредности (79). Дали слични релации постојат помеѓу WSS и дијаметарот на луменот на вената останува да се утврди експериментално.

Неколку студии ја потврдуваат улогата на крвниот проток и матурацијата на АВФ (55). Па така, најдено е дека крвиот проток пред креирање на анастомозата корелира со последователната успешност на матурацијата, при што е најдено дека крвниот проток бил значајно понизок во групата АВФ кои не биле матурирани, во однос на матурираните (450 ± 214 vs ± 348 мл/мин, $p=0,003$) (80). Од неколкуте типови на хемодинамиски стресови, WSS изгледа дека има најголемо влијание врз сидот на крвниот сад. Во друга студија, и високи и ниски вредности на WSS се поврзани со појава на стеноза, што доведува до нематурирање на АВФ (81).

Веднаш по креирање на АВФ, во идеални услови, настанува нагол пораст на крвниот проток и во доводната артерија и во фистулната вена, со последователен пораст на WSS во обата крвни садови (82,83). Овој пораст на крвниот проток предизвикува акутни и хронични промени како во артеријата така и во вената. Како одговор на овој зголемен проток, во обата крвни садови настанува дилатација за да се одржи основното ниво на WSS. Тоа се случува преку ослободување на НО и останатите ендотел зависни вазодилататори (81). Иако се смета дека високи вредности на WSS се поврзани со поголем дијаметар на вената и недостаток на неointимална хиперплазија, а ниските осцилаторни WSS

нивоа со недоволна васкуларна дилатација и неоинтимална хиперплазија, со тек на време нивоата на WSS се намалуваат (81).

Ендотел зависната вазодилатација е значајно пореметена кај пациенти со ХББ ст 5 (83). Васкуларната дисфункција поради ХББ може да се подели на четири категории: а. Зголемена стапка на атеросклероза, б. зголемена крутост на артериите, в. Зголемено создавање на васкуларни калцификати, г. Пореметено васкуларно опоравување и зголемено создавање на неоинтимална хиперплазија (84). Уремијата е поврзана со голем број на токсини, и тоа: гванидини, напредни продукти на гликолизација (АГЕ), п-кресил сулфат, тромбоцитни дијаденозин полисулфати и индоксил сулфат (84). Овие токсини се поврзани со зголемена васкуларна крутост, калцификација, пореметен одговор на васкуларна повреда и неоинтимална хиперплазија, потоа тие доведуваат до намалување на азотен оксид, со што се намалува васкуларната дилатација (84). Тоа би значело дека различни пациенти со ХБИ различно би реагирале на ист артериовенски проток во зависност од ендотелното оштетување предизвикано од уремијата.

Причините и механизмот на раното откажување на АВФ се комплексни и мултифакторијални. Меѓутоа, досегашните испитувања се фокусирани на една причина или механизам. Потоа, повеќето испитувања се во една точка, т.е. или пред креирање на АВФ, или по нивно откажување. Многу малку и со мал број на испитаници се испитувани промените кои настануваат со тек на времето. Сето тоа е причина за изведување на едно посеопфатно испитување во кое би се следеле поголем број на пациенти во одреден временски период со цел да се видат промените кои би настанале во тој период и евентуално би биле причина за рано откажување на АВФ.

2 МОТИВ И ЦЕЛИ

Мотив за овој труд е големиот процент на пациенти со рано откажани АВФ и проблемите кои ги носат, како и недоволно разјаснетиот механизам и причините кои доведуваат до рано откажување на АВФ.

Цели на овој труд се:

- Утврдување на улогата на локалната инфламација и оксидативниот стрес во појавата на стеноза и дисфункција на АВФ.
- Утврдување на улогата на ендотелната дисфункција и неоинтималната пролиферација како клучен механизам во настанување на раното откажување на АВФ.
- Утврдување на улогата на одделни сегменти на ендотелот (интима, медија и адвентиција) во оформувањето на интималната хиперплазија.
- Дефинирање на улогата на општите фактори во раното откажување на АВФ.
- Следење на промените кои настануваат во крвните садови поврзани со креирање на АВФ кои можат да предизвикаат нејзино рано откажување.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

3.1. Тип на студијата

Отворена, проспективна и опсервациона

3.2 Испитувана популација

Во проспективна, отворена студија беа вклучени 89 пациенти со хронична бубрежна болест стадиум 4/5 кај кои е планирано креирање на превентивна артериовенска фистула. Периодот на истражување беше од 03.2013 до 09.2014г.

Артериовенските фистули беа креирани на УК за нефрологија во Скопје од страна на еден оператор, а обработката на податоците се изврши на Институтот за патологија при Медицинскиот факултет во Скопје од страна на еден патолог.

- Критериуми за вклучување
 - Пациенти со ХББ ст. 4/5 кои не се на хронична хемодијализа
 - Возраст > 14 години
 - Поврзани со вената:
 - Дијаметар на луменот над 2,5мм
 - Проодна
 - Релативно права должина
 - Површна
 - Продолжува со проодни проксимални централни вени
 - Поврзани со артеријата:
 - Лумен над 2,0мм

- Прооден палмарен лак
- Критериуми за исклучување
 - Болни со системски заболувања
 - Болни со малигни заболувања
 - Болни со претходен бубрежен графт
 - Болни со клинички манифестна ренална остеодистрофија
 - Болни со хронична декомпензирана кардиомиопатија
 - Болни со преегзистирачка стеноза на венскиот систем локално
 - Болни со претходно креирани тромбозирани а-в фистули

3.3 План и динамика на истражувањето

3.3.1 Прва фаза – креирање на АВФ – Опсервациона точка 1.

- Предоперативни иследувања
 - Лабораториски наоди
 - Коагулационен статус
 - ГФР
 - ЕКГ
 - Ехокардиограм
 - Клиничка проценка локална
 - Мапирање на крвните садови со ултразвук и Доплер
 - Анализа на демографските карактеристики

При првиот контакт со пациентот се зема детална анамнеза, со посебен осврт на основната болест и присутни коморбидни состојби. Пред се, тука се мисли на пациенти со болести на централниот кардиоваскуларниот систем и периферната циркулација, дијабетес мелитус, претходна или актуелна употреба на антикоагулантни лекови.

Потоа, се започнува со физикален преглед. Од венскиот систем се испитува положбата, дали е палпабилна вената т.е. дали е поткожна или подлабока, нејзиниот дијаметар, тек, дали продолжува кон проксимално по релативно права линија и се надоврзува на проксималните вени, дали има акцесорни или колатерални вени. На артерискиот систем се проверува периферниот пулс и неговите карактеристики, се изведува Аленовиот тест и се мери крвниот притисок.

Потоа се изведува васкуларно мапирање со помош на УЗ Доплер на обете раце. На нашата клиника се користи моделот Миндереј . Како прифатливи дијаметри на вената беа земени вредности над 2,5мм, а за артеријата 2,0мм (според препораките на Маловрх⁸⁶). Испитувањето на артериите вклучува испитување на карактеристиките на пулсот, процена на карактеристиките на крвниот проток и притисок, палмарниот лак и присуство на артериски калцификати. Испитувањето на венскиот систем вклучува испитување на континуитет со проксималните централни вени, присуство на акцесорни вени и евентуално присуство на опструкција.

- **Непосредно креирање на АВФ - Хируршка процедура и земање примерок**

Артериовенска фистула се креира преку формирање на директна анастомоза помеѓу артерија (во овој случај артерија радијалис) и вена (вена цефалика) кај 89 пациенти. Интервенцијата се изведува во оперативна сала, со запазување на сите услови на антисепска и асепса. Креирањето на АВФ е под локална анестезија. Како анестетик се користи 2% Лидокаин. Откако со помош на УЗ Доплер ќе се утврди местото на вената, над нејзе поткожно се инфилтрира анестетикот, по што се засекува кожата и поткожата. По ослободување на вената од околното сврзно ткиво и по лигирање на евентуално присутните акцесорни вени истата се сече. Дисталниот крај се подврзува, додека проксималниот крај служи како дел од анастомозата. Потоа, се ослободува артеријата, се клемува и се засекува 6-7мм надолжен рез. На овој дел се сошива проксималниот дел од вената, откако ќе биде проверена нејзината

проодност преку прошприцување со физиолошки раствор помешан со Хепарин. Пред да се поврзат, дел од вената во должина од 7-8мм се пресекува, фиксира во пуфериран формалин, се обележува и се испраќа на Институтот за патологија при Медицинскиот факултет во Скопје за понатамошна обработка.

- **Хистолошка и имунохистохемиска анализа**

На Институтот за патологија при Медицинскиот факултет во Скопје примероците се сечат на помали парчиња, фиксираат со парафин и се обработуваат за морфометриска анализа. Потоа, примероците се бојат со Hematoxilin Eosin, Azan и Van Gieson и како маркер за фибробласти и миофибробласти се испитува Vimentin; TGF β како маркер за оксидативен стрес и атерогенеза и KI67 како маркер за клеточна пролиферација.

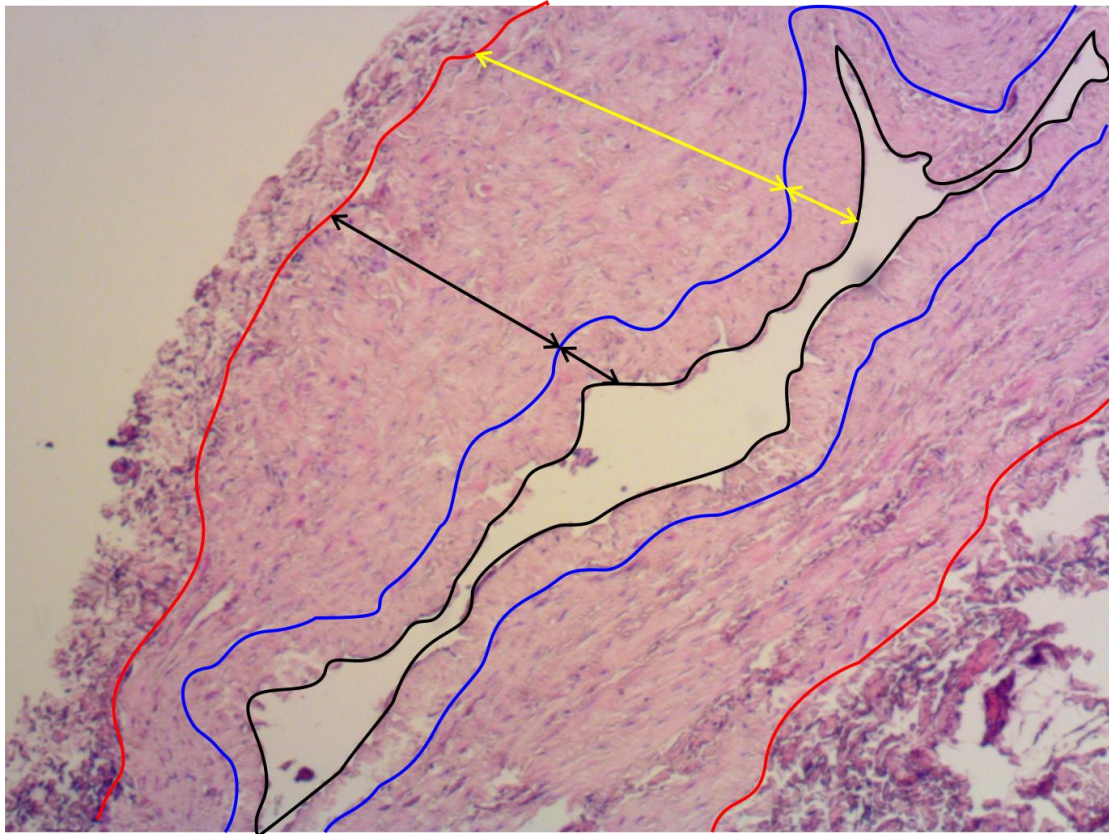
За испитување на клеточната фенотипизација се користи семиквантитативен скор со вредности од 0 до 4+ во зависност од процентот на вкупни клетки позитивни за одреден маркер (0 значи 0-10% позитивни клетки; 1+ 11-25% позитивни; 2+ 26-50% позитивни; 3+ 51-75% позитивни; 4+ 76-100% позитивни). Експресијата на секој маркер се испитува за секој слој од ендотелот посебно. Потоа, средни вредности за секој маркер се изведени кај секој пациент во тек на првото и второто креирање на АВФ.

- **Морфометриска анализа**

За морфометриската анализа се користи Image J програмот. Се користат слики на венските сегменти обоени со Hematoxylin Eosin, Azan и van Gieson. Се врши мерење на површина на луменот (Л), околу него површината на интимата (И), и околу површината на медијата (М). Степенот на стеноза на луменот се пресметува од формулата $(1 - \text{Л}/\text{М}) \times 100$. Односот на површината на интимата во однос на медијата се пресметува со формулата $(\text{И}-\text{Л})/(\text{М}-\text{И})$. Потоа се земаат средни

вредности за резултатите од овие параметри за сите ткивни примероци од секој примерок за да се добие средна вредност за степенот на стенозата на луменот и односот интима – медија за секој пациент.

Потоа, во центарот на луменот се обележува точка од која ќе биде цртана линија кон сите четири квадранти (0° , 90° , 180° , 270°). Од точката каде линијата ја допира границата меѓу луменот и интимата се црта нова линија под прав агол кон местото каде интимата се спојува со медијата. Ова се користи за мерење на дебелината на интимата. Оттаму, се црта нова линија до границата на медијата, за мерење на дебелината на медијата. Ова се прави за да се измери односот на дебелината на интима и медија. Потоа, се мери линија на секој квадрант на делот каде постои најголема дебелина на интимата и медијата, соодветно. Ова се прави со цел да се одреди односот максимална дебелина на интима и медија. Споредба на средната дебелина на интимата и медија во однос на максималната дебелина на интимата и медијата ни овозможува проценка на ексцентричната неоинтимална дистрибуција за секој сегмент. Ова се прави за секој квадрант посебно, а потоа се зема средна вредност за секој пациент посебно. Потоа, вредностите за пациентите се сумирани за да се добие средна вредност за испитаната група.



Слика 1 Морфометриска анализа на венски крвен сад (со црна линија обележан е луменот, со сина интимата, а со црвена медијата. Црната стрелка ја покажува дебелината на интимата и медијата, жолтата максималната дебелина).

3.3.2 Втора фаза

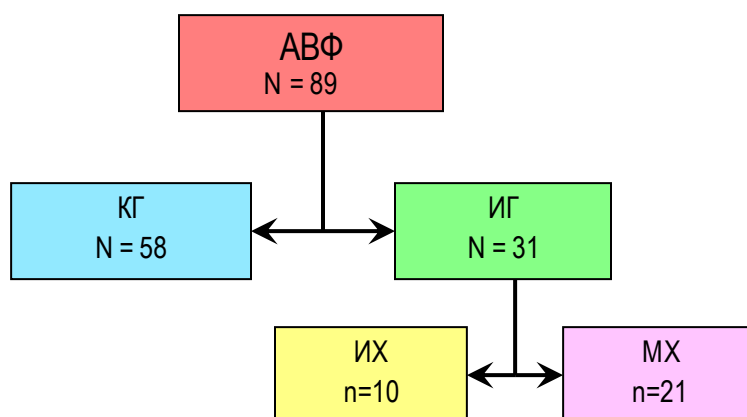
- **Опсервациона точка 2 - рано откажување на АВФ во период на опсервација до 3 месеци од креирањето на АВФ**
- **Поделба на групи**
 - Испитувана група – пациенти каде ќе настапи рано откажување на АВФ
 - Кај нив креирана е нова АВФ проксимално на истата вена
 - Повторно се зема дел од вената и се испраќа на институтот за патологија каде повторно се прави

имунохистолошка и морфометриска анализа на примероците.

- Контролна група – болни со функционална АВФ
 - Клинички преглед
 - Функционалност на фистула според DOQI критериумите

4. РЕЗУЛТАТИ

Во истражувањето партиципираат 89 пациенти со хронична бубрежна болест, стадиум 4/5, кај кои е креирана превентивна артериовенска фистула (АВФ). По 3 месеци, кај 58 пациенти артериовенската фистула била сеуште функционална, и оваа група ја претставува контролната група (КГ) во истражувањето. Кај 31 пациент, во период од 3 месеци, регистрирано е рано откажување на а-в фистулата, и кај истите повторно е креирана нова АВФ. Оваа група (во понатамошниот текст испитувана група - ИГ) е поделена во две подгрупи: група од 10 испитаници со хиперплазија на интима (ИХ), и група од 21 испитаник со хипертрофија на медија (МХ).



Легенда

АВФ – артерио-венска фистула

КГ – контролна група (пациенти со функционална АВФ)

ИГ – испитувана група (пациенти со рано откажана АВФ)

ИХ – интимална хиперплазија

МХ – медијална хипертрофија

4.1. Демографски карактеристики на испитаниците

4.1.1. Пол на испитаниците

Од вкупно 89 пациенти кои биле вклучени во истражувањето 50 (56,18%) се од машки пол, 39(43,82%) се испитаници од женски пол.

Мажите во половата структура во групата испитаници со функционална и со афункционална АВФ учествуваат со 36(62,07%) и 14(45,16%) испитаници консеквентно, жените со 22(37,93%) и 17(54,84%) испитаници консеквентно.

Тестираната разлика во дистрибуцијата на полот на испитаниците во контролната и испитувана група статистички е несигнификантна (Pearson Chi-square: 2,34, df=1, p=0,13). Рано откажување на а-в фистула незначајно почесто се регистрира кај испитаниците од женски пол.

Табела 1

Пол	КГ	ИГ	Сите
Мажи	36(62,07%)	14(45,16%)	50(56,18%)
Жени	22(37,93%)	17(54,84%)	39(43,82%)
Вкупно	58(100%)	31(100%)	89(100%)

тестирани разлики Pearson Chi-square: 2,34, df=1, p=0,13 ns

КГ – контролна група ИГ – испитувана група

Статистички несигнификантна е разликата во дистрибуција на испитаници од машки и женски пол, а во зависност од сегментот на ендотел во кој се регистрирани промени (Fisher exact, two tailed p=0,068). Во групата со хиперплазија на интима мажите се во помал број, односно процент од жените - 2(20%) vs 8(80%), додека хипертрофија на медија почесто се регистрира кај женските пациенти со афункционална АВФ - 12(57,14%) vs 9(42,86%). Разликите кои постојат меѓу двете групи со рано откажана АВФ, во однос на половата структура се недоволни за да се потврдат и статистички како значајни.

Табела 2

Пол	ИХ	МХ
Мажи	2(20%)	12(57,14%)
Жени	8(80%)	9(42,86%)
Вкупно	10(100%)	21(100%)

тестирани разлики Fisher exact, two tailed $p=0,068$ ns

ИХ – интимална хиперплазија МХ – медијална хипертрофија

4.1. 2. Возраст на испитаниците

Возраста на испитаниците со креирана АВФ се движи во интервал од 16 до 88 години и просечно изнесува $62,45 \pm 13,6$ години.

Испитаниците со функционална АВФ се на возраст од 16 до 86 години, со просечна возраст од $58,19 \pm 15,0$ години, додека испитаниците со афункционална АВФ се на возраст од 28 до 88 години, и се со просечна возраст од $64,72 \pm 12,4$ години.

Разликата во просечната возраст меѓу испитаниците од КГ и од ИГ од 6,53 години статистички се потврди како сигнификантна за $p < 0,05$ ($t=2,2$ $p=0,03$).

Пациентите со хронична бубрежна инсуфициенција со рано откажана а-в фистула се значајно просечно постари од пациентите кај кои по 30 дена од креирањето АВФ е функционална.

Табела 3

Група	Дескриптивна статистика – возраст (години)		
	N	mean $\pm$ SD	min – max
Сите	89	$62,45 \pm 13,6$	16 – 88
КГ	58	$58,19 \pm 15,0$	16 – 86
ИГ	31	$64,72 \pm 12,4$	28 – 88

тестирани разлики $t = 2,2$ $p = 0,03^*$

КГ – контролна група ИГ – испитувана група $^*p < 0,05$

Просечната возраст на испитаниците од групата со хиперплазија на интима изнесува $62,4 \pm 13,9$ години, и е несигнификантно повисока од просечната возраст во групата со хипертрофија на медија, која изнесува $56,19 \pm 15,4$ ($t = 1,08$ $p = 0,29$).

Табела 4

Група	Дескриптивна статистика – возраст (години)		
	N	mean $\pm$ SD	min – max
ИХ	10	$62,4 \pm 13,9$	42 – 82
МХ	21	$56,19 \pm 15,4$	28 – 86

тестирани разлики $t = 1,08$ $p = 0,29$ ns

ИХ – интимална хиперплазија МХ – медијална хипертрофија

4.2. Резултати од хистолошка и имунохистохемиска анализа

4.2.1. Анализа на резултатите за ВИМЕНТИН

Резултатите од истражувањето за експресијата на Виментин во првата опсервациона точка, покажаа дека кај 4(4,49%) испитаници со креирана АВФ, скорот за експресија на овој маркер за фибробласти и миофибробласти е 0, што е еквивалент на 0-10% позитивни клетки, кај 28(31,46%) испитаници регистрирани се 11-25% позитивни клетки, или скор 1+, кај 27(30,34%) испитаници клеточната фенотипизација на Виментин има скор 2+, односно 26-50% позитивни клетки, и највисок скор од 3+, што е еквивалент на највисок процент на позитивни клетки, од 51% до 75%, пресметан е и добиен кај 30(33,71%) испитаници.

Во КГ испитаници, односно во групата со функционална а-в фистула, и во ИГ, односно во групата со рано откажана АВФ, дистрибуцијата на семиквантитативниот скор за клеточна фенотипизација на Виментин е следната: сите 4(6,9%) испитаници со скор 0 или најмал процент на

позитивни клетки се во групата со функционална АВФ, скор 1+ е добиен за 17(29,31%) испитаници од КГ и 11(35,48%) од ИГ, скор 2+ имаат 15(25,86%) испитаници од КГ и 12(38,71%) од ИГ, и највисок скор, односно најголем процент на вкупно позитивни клетки за експресија на Виментин е регистриран кај 22(37,93%) испитаници со функционална и 8(25,81%) испитаници со афункционална АВФ.

Разликите кои постојат во вредноста на семиквантитативниот скор, односно во процентот на позитивни клетки за Виментин, меѓу групата со функционална и со афункционална АВФ се покажаа како недоволни за да се потврдат и статистички како сигнификантни, односно значајни ($Z=0,37$ $p=0,7$).

Табела 5

Виментин – семиквантитативен скор	КГ	ИГ	Сите
0. 0 – 10% позитивни клетки	4(6,9%)	0	4(4,49%)
1+. 11 – 25% позитивни клетки	17(29,31%)	11(35,48%)	28(31,46%)
2+. 26 – 50% позитивни клетки	15(25,86%)	12(38,71%)	27(30,34%)
3+. 51 – 75% позитивни клетки	22(37,93%)	8(25,81%)	30(33,71%)
Вкупно	58(100%)	31(100%)	89(100%)

тестирани разлики $Z = 0,37$ $p = 0,7$ ns Chi – square = 4,36 df = 3 $p = 0,22$

КГ – контролна група ИГ – испитувана група Z (Mann-Whitney U test)

Експресијата на Виментин незначајно се разликува меѓу КГ испитаници и испитаниците од групата со ИХ ($Z=0,36$ $p=0,72$).

Дистрибуцијата прикажана во табела 6 презентира и во двете групи најчест наод на процент на позитивни клетки од 51 до 75% или семиквантитативен скор 3+ (37,93% и 40% следствено)

Табела 6

Виментин – семиквантитативен скор	КГ	ИХ
0. 0 – 10% позитивни клетки	4(6,9%)	0
1+. 11 – 25% позитивни клетки	17(29,31%)	3(30%)
2+. 26 – 50% позитивни клетки	15(25,86%)	3(30%)
3+. 51 – 75% позитивни клетки	22(37,93%)	4(40%)
Вкупно	58(100%)	10(100%)

тестирани разлики $Z = 0,36$ $p = 0,72$ ns

КГ – контролна група ИХ – интимална хиперплазија
Z (Mann-Whitney U test)

Статистички несигнификантна разлика се регистрира и меѓу КГ испитаници и испитаниците од групата со МХ ($Z=0,83$ $p=0,4$).

Во групата со МХ споредено со КГ, поголем е процентот на испитаници со скор 1+ (38,1% вс 29,31%) и скор 2+ (42,86% вс 25,86%), додека во КГ поголем е процентот на испитаници со скор 3+ (37,93% вс 19,05%). Овие опишани разлики во семиквантитативниот скор или процент на позитивни клетки за клеточна фенотипизација на Виментин се покажаа како недоволни за статистичка значајност.

Табела 7

Виментин – семиквантитативен скор	КГ	МХ
0. 0 – 10% позитивни клетки	4(6,9%)	0
1+. 11 – 25% позитивни клетки	17(29,31%)	8(38,1%)
2+. 26 – 50% позитивни клетки	15(25,86%)	9(42,86%)
3+. 51 – 75% позитивни клетки	22(37,93%)	4(19,05%)
вкупно	58(100%)	21(100%)

тестирани разлики $Z = 0,83$ $p = 0,4$ ns

КГ – контролна група МХ – медијална хипертрофија
Z (Mann-Whitney U test)

4.2.2. Анализа на резултатите за TGF beta

Анализата на резултатите за експресија на TGF β како маркер за оксидативен стрес, во првата опсервациона точка, покажа дека кај најголем број и процент на испитаници со креирана АВФ скорот има вредност 0, односно кај најголем дел од испитаниците се регистрира најслаба експресија, процентот на позитивни клетки е до 10%, додека најсилна експресија, 51 – 75% позитивни клетки или скор 3+ е добиен кај најмал број и процент на испитаници - 3(3,37%).

Компаративната анализа за експресијата на TGF β во групата со функционална и афункционална АВФ, покажа дека најмал процент на позитивни клетки или скор 0 е добиен кај поголем дел испитаници од групата со функционална АВФ (65,52% vs 54,84%), скор 1+ и 2+ поретко се регистрира во групата со функционална АВФ наспроти групата со афункционална АВФ - 17,24% vs 19,35%, и 13,79% vs 22,58% консеквентно, додека најголем процент на позитивни клетки, од 51% до 75% имаат речиси идентичен процент на испитаници од КГ и од ИГ - 3,45 vs 3,23%. Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата во вредноста на семиквантитативниот скор или процентот на позитивни клетки за TGF β меѓу КГ и ИГ ($Z=1,02$ $p=0,3$). Експресијата на TGF β маркерот незначајно е посилен во групата со рано откажана АВФ фистула компарирано со групата со функционална АВФ.

Табела 8

TGF-семиквантитативен скор	КГ	ИГ	сите
0. 0 – 10% позитивни клетки	38(65,52%)	17(54,84%)	55(61,79%)
1+. 11 – 25% позитивни клетки	10(17,24%)	6(19,35%)	16(17,98%)
2+. 26 – 50% позитивни клетки	8(13,79%)	7(22,58%)	15(16,85%)
3+. 51 – 75% позитивни клетки	2(3,45%)	1(3,23%)	3(3,37%)
Вкупно	58(100%)	31(100%)	89(100%)

тестирани разлики $Z = 1,02$ $p = 0,3$ ns

КГ – контролна група ИГ – испитувана група Z (Mann-Whitney U test)

За $p < 0,05$ се регистрира статистички сигнификантна разлика во експресијата на TGF β маркерот меѓу групата испитаници со функционална АВФ и групата испитаници со афункционална АВФ со интимална хиперплазија ($Z=2,05$ $p=0,04$). Во групата со интимална хиперплазија експресијата на TGF β маркерот е значајно посилен во споредба со КГ испитаници.

Дистрибуцијата прикажана во табела 9 покажува дека семиквантитативен скор 0 или процент на позитивни клетки од 0 до 10% почесто се регистрира во КГ наспроти групата со интимална хиперплазија (65,52% vs 30%), додека процентот на позитивни клетки од 11-25% и од 51 – 75% е помал во групата со функционална АВФ споредено со групата со интимална хиперплазија (17,24% vs 30% и 13,79% vs 40% консеквентно).

Табела 9

TGF – β семиквантитативен скор	КГ	ИХ
0. 0 – 10% позитивни клетки	38(65,52%)	3(30%)
1+. 11 – 25% позитивни клетки	10(17,24%)	3(30%)
2+. 26 – 50% позитивни клетки	8(13,79%)	4(40%)
3+. 51 – 75% позитивни клетки	2(3,45%)	0
Вкупно	58(100%)	10(100%)

тестирани разлики $Z = 2,05$ $p = 0,04^*$

КГ – контролна група ИХ – интимална хиперплазија

Z (Mann-Whitney U test) $*p < 0,05$

Експресијата на TGF β маркерот несигнификантно се разликува меѓу испитаниците од КГ и испитаниците од ИГ со медијална хипертрофија ($Z=0,013$ $p=0,99$).

Според резултатите од клеточната фенотипизација, најголем број и процент на испитаници од двете групи имаат скор 0 или процент на позитивни клетки до 10% - 38(65,52%) vs 14(66,67%). Со максимален скор 3+ или процент на позитивни клетки од 51% до 75%, регистрирани

се 2 испитаника со функционална АВФ и еден испитаник со афункционална АВФ со медијална хипертрофија.

Табела 10

TGF- β семиквантитативен скор	КГ	МХ
0. 0 – 10% позитивни клетки	38(65,52%)	14(66,67%)
1+. 11 – 25% позитивни клетки	10(17,24%)	3(14,29%)
2+. 26 – 50% позитивни клетки	8(13,79%)	3(14,29%)
3+. 51 – 75% позитивни клетки	2(3,45%)	1(4,76%)
Вкупно	58(100%)	21(100%)

тестирани разлики $Z = 0,013$ $p = 0,99$ ns

КГ – контролна група МХ – медијална хипертрофија

Z (Mann-Whitney U test)

4.2.3. Анализа на резултатите за KI 67

Само кај 2 пациенти, од групата со интимална хиперплазија, вредностите беа помеѓу 11-25%, т.е. скор 1+. Кај сите останати беше добиен скор 0, што значи експресија од 0-10%.

4.3. Резултати од анализа на хематолошки параметри

4.3.1 Анализа на резултатите за Eг

Вредностите на еритроцитите во групата со креирана АВФ во првата опсервациона точка се движат во интервал од $2,1$ до $4,9 \times 10^{12}$, со просечна вредност од $3,21 \pm 0,6$.

Просечниот број на еритроцити во групата со функционална АВФ несигнификантно е поголем во споредба со просечниот број во групата со афункционална рано откажана АВФ ($3,24 \pm 0,5$ vs $3,16 \pm 0,7$ $t=0,63$ $p=0,53$).

Табела 11

Група	Дескриптивна статистика – Ер			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
Сите	89	3,21 $\pm$ 0,6	3,2	2,1 – 4,9
КГ	58	3,24 $\pm$ 0,5	3,2	2,3 – 4,9
ИГ	31	3,16 $\pm$ 0,7	3,2	2,1 – 4,9

тестирани разлики $t = 0,63$ $p = 0,53$ ns

КГ – контролна група ИГ – испитувана група

Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата во просечниот број на Ер меѓу групата со функционална АВФ и групата со афункционална АВФ со промени во интима ($3,24 \pm 0,5$ vs $3,12 \pm 0,5$ $t=0,72$ $p=0,47$).

Табела 12

Група	Дескриптивна статистика – Ер			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
КГ	58	3,24 $\pm$ 0,5	3,2	2,3 – 4,9
ИХ	10	3,12 $\pm$ 0,5	3,2	2,1 – 3,7

тестирани разлики $t = 0,72$ $p = 0,47$ ns

КГ – контролна група ИХ – интимална хиперплазија

Статистичката несигнификантна е и разликата во просечниот број на Ер меѓу групата со функционална АВФ и групата со афункционална АВФ со промени во медија ($3,24 \pm 0,5$ vs $3,18 \pm 0,8$ $t=0,4$ $p=0,69$).

Табела 13

група	Дескриптивна статистика – Ер			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max

КГ	58	3,24 ± 0,5	3,2	2,3 – 4,9
МХ	21	3,18 ± 0,8	3,2	2,1 – 4,9

тестирани разлики $t = 0,4$ $p = 0,69$ ns

КГ – контролна група МХ – медијална хипертрофија

4.3.2. Анализа на резултатите за Hb

Хемоглобинот има просечна вредност од $100,82 \pm 14,9$ во групата со креирана а-в фистула, односно $101,0 \pm 14,5$ во групата со функционална и $100,48 \pm 16,1$ во групата со афункционална а-в фистула. Просечната вредност на Hb незначајно се разликува меѓу КГ и ИГ ($t=0,15$ $p=0,88$).

Табела 14

група	Дескриптивна статистика – Hb			
	N	mean ± SD	median	min - max
Сите	89	$100,82 \pm 14,9$	100,0	69 – 142
КГ	58	$101,0 \pm 14,5$	101,0	71 – 142
ИГ	31	$100,48 \pm 16,1$	96,0	69 – 140

тестирани разлики $t = 0,15$ $p = 0,88$ ns

КГ – контролна група ИГ – испитувана група

Просечната вредност на Hb од $101,0 \pm 14,5$ во групата со функционална АВФ е несигнификантно ($t=0,95$ $p=0,34$) поголема од просечната вредност во групата со афункционална АВФ со интимална хиперплазија, која изнесува $96,5 \pm 7,9$.

Табела 15

Група	Дескриптивна статистика – Hb			
	N	mean ± SD	Median	min - max

КГ	58	101,0 ± 14,5	101,0	71 – 142
ИХ	10	96,5 ± 7,9	95,0	86 – 111

тестирани разлики $t = 0,95$ $p = 0,34$ ns

КГ – контролна група ИХ – интимална хиперплазија

Меѓу групата со функционална АВФ и групата со афункционална АВФ со медијална хипертрофија, постои несигнификантна разлика во просечната вредност на Hb (101,0±14,5 vs 102,38±18,7 $t=0,34$ $p=0,73$).

Табела 16

Група	Дескриптивна статистика – Hb			
	N	mean ± SD	Median	min - max
КГ	58	101,0 ± 14,5	101,0	71 – 142
МХ	21	102,38 ± 18,7	101,0	69 – 140

тестирани разлики $t = 0,34$ $p = 0,73$ ns

КГ – контролна група МХ – медијална хипертрофија

4.3.3. Анализа на резултатите за Ht

Во групата со креирана АВФ просечната вредност на Ht изнесува 30,16±5,9.

При тоа, регистрирана е просечна вредност за Ht од 30,28±4,9 во групата со функционална АВФ и 29,93±5,3 во групата со афункционална АВФ. Разликата во просечната вредност на Ht меѓу КГ и ИГ статистички е несигнификантна ($t=0,3$ $p=0,76$).

Табела 17

група	Дескриптивна статистика – Ht			
	N	mean ± SD	Median	min - max
Сите	88	30,16 ± 5,9	29,5	20 – 43

КГ	57	30,28 ± 4,9	30	20 – 43
ИГ	31	29,93 ± 5,3	29	20 – 43

тестирани разлики $t = 0,3$ $p = 0,76$ ns

КГ – контролна група ИГ – испитувана група

Просечната вредност на Нt е несигнификантно повисока во групата со функционална АВФ споредено со групата со функционална АВФ со промени во интима (30,28±4,9 vs 28,20±2,2 $t=0,76$ $p=0,45$).

Табела 18

Група	Дескриптивна статистика – Нt			
	N	mean ± SD	median	min - max
КГ	57	30,28 ± 4,9	30	20 – 43
ИХ	10	28,20 ± 2,2	28	25 – 32

тестирани разлики $t = 1,29$ $p = 0,2$ ns

КГ – контролна група ИХ – интимална хиперплазија

Просечната вредност на Нt во КГ и во ИГ со промени во медија изнесува 30,28±4,9 и 30,76±6,1 консеквентно.

Табела 19

Група	Дескриптивна статистика – Нt			
	N	mean ± SD	median	min - max
КГ	57	30,28 ± 4,9	30	20 – 43
МХ	21	30,76 ± 6,1	30	20 – 43

тестирани разлики $t = 0,35$ $p = 0,72$ ns

КГ – контролна група МХ – медијална хипертрофија

4.3.4. Анализа на резултатите за Le

Вредностите на леукоцитите во групата со креирана АВФ во првата опсервациона точка се движат во интервал од $3,9$ до 13×10^9 , со просечна вредност од $7,37 \pm 1,9$.

Просечниот број на Le во групата со функционална и со афункционална АВФ е $7,27 \pm 1,9$ и $7,57 \pm 1,9$ консеквентно и несигнификантно се разликува ($t=0,68$ $p=0,5$).

Табела 20

Група	Дескриптивна статистика – Le			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
Сите	89	$7,37 \pm 1,9$	7,3	3,9 – 13
КГ	58	$7,27 \pm 1,9$	7,3	3,9 – 11,2
ИГ	31	$7,57 \pm 1,9$	7,3	4,1 – 13

тестирани разлики $t = 0,68$ $p = 0,5$ ns

КГ – контролна група ИГ – испитувана група

Во групата со функционална АВФ се регистрира несигнификантно помала просечна вредност на Le споредено со групата со афункционална АВФ со промени во интима ($7,27 \pm 1,9$ vs $7,85 \pm 2,5$ $t=0,83$ $p=0,4$).

Табела 21

Група	Дескриптивна статистика – Le			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
КГ	58	$7,27 \pm 1,9$	7,3	3,9 – 11,2
ИХ	10	$7,85 \pm 2,5$	7,6	5 – 13

тестирани разлики $t = 0,83$ $p = 0,4$ ns

КГ – контролна група ИХ – интимална хиперплазија

Просечната вредност на Le од $7,27 \pm 1,9$ во КГ статистички несигнификантно ($t=0,34$ $p=0,74$) е помала од просечната вредност на Le

во групата со афункционална АВФ со промени во медија, која изнесува $7,43 \pm 1,6$.

Табела 22

Група	Дескриптивна статистика – Le			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
КГ	58	$7,27 \pm 1,9$	7,3	3,9 – 11,2
МХ	21	$7,43 \pm 1,6$	7,3	4,1 – 10

тестирани разлики $t = 0,34$ $p = 0,74$ ns

КГ – контролна група МХ – медијална хипертрофија

4.3.5. Анализа на резултатите за Тг

Тромбоцитите имаат просечна вредност од $246,82 \pm 84,4 \times 10^9$ во групата со креирана АВФ фистула, односно $252,19 \pm 82,1$ во групата со функционална и $236,77 \pm 88,9$ во групата со афункционална АВФ. Просечната вредност на Тг незначајно се разликува меѓу КГ и ИГ ($t=0,82$ $p=0,41$).

Табела 23

група	Дескриптивна статистика – Тг			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
Сите	89	$246,82 \pm 84,4$	218	98 – 421
КГ	58	$252,19 \pm 82,1$	218,5	114 – 421
ИГ	31	$236,77 \pm 88,9$	218	98 – 411

тестирани разлики $t = 0,82$ $p = 0,41$ ns

КГ – контролна група ИГ – испитувана група

Резултатите од истражувањето презентираат сигнификантно пониска просечна вредност на Тг во групата со ИХ споредено со КГ ($t=2,57$ $p=0,012$).

Просечната вредност на тромбоцити во групата со функционална а-в фистула изнесува $252,19 \pm 82,1$, во групата со афункционална а-в фистула со промени во интима изнесува $181,8 \pm 63,6$. Разликата во просечната вредност од 70,39 и статистички се потврди како значајна за $p < 0,05$.

Табела 24

Група	Дескриптивна статистика – Tr			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
КГ	58	$252,19 \pm 82,1$	218,5	114 – 421
ИХ	10	$181,8 \pm 63,6$	186,0	98 – 308

тестирани разлики $t = 2,57$ $p = 0,012^*$

КГ – контролна група ИХ – интимална хиперплазија $*p < 0,05$

Во КГ и во ИГ со промени во медија, просечните вредности на тромбоцитите несигнификантно се разликуваат ($252,19 \pm 82,1$ vs $262,95 \pm 88,4$ $t = 0,5$ $p = 0,6$)

Табела 25

Група	Дескриптивна статистика – Tr			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
КГ	58	$252,19 \pm 82,1$	218,5	114 – 421
МХ	21	$262,95 \pm 88,4$	291,0	107 – 411

тестирани разлики $t = 0,5$ $p = 0,6$ ns

КГ – контролна група МХ – медијална хипертрофија

4.5 Резултати од анализа на деградационите параметри

4.5.1. Анализа на резултатите за Уреа

Во табела 26 прикажани се просечните вредности (mean), средните вредности (median), како и најниските и највисоки серумски концентрации на уреа, во групата пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција со креирана АВФ, во групата со функционална и во групата со афункционална АВФ.

КГ и ИГ имаат несигнификантно ($Z=0,96$ $p=0,33$) различни вредности на уреа (медијана 25,15 и 23 следствено).

Табела 26

Група	Дескриптивна статистика – Уреа			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
Сите	89	26,29 $\pm$ 18,4	23,9	11 - 188
КГ	58	25,16 $\pm$ 6,4	25,15	14,4 – 48
ИГ	31	28,41 $\pm$ 30,1	23,0	11 – 188

тестирани разлики $Z = 0,96$ $p = 0,33$ ns

КГ – контролна група ИГ – испитувана група $Z(\text{Mann-Whitney U test})$

Вредностите на уреа несигнификантно ($Z=0,54$ $p=0,59$) се разликуваат меѓу КГ испитаници и испитаниците од ИГ со промени во интима (медијана 25,15 и 23 следствено).

Табела 27

Група	Дескриптивна статистика – Уреа			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
КГ	58	25,16 $\pm$ 6,4	25,15	14,4 – 48
ИХ	10	38,92 $\pm$ 52,6	23,0	15,7 – 188

тестирани разлики $Z = 0,54$ $p = 0,59$ ns

КГ – контролна група ИХ – интимална хиперплазија $Z(\text{Mann-Whitney U test})$

Статистички несигнификантни се вредностите на уреа и меѓу КГ испитаници и испитаниците од ИГ со промени во медија (медијана 25,15 и 23,1 следствено $Z=0,9$ $p=0,37$).

Табела 28

Група	Дескриптивна статистика – Уреа			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
КГ	58	25,16 $\pm$ 6,4	25,15	14,4 – 48
МХ	21	23,41 $\pm$ 5,7	23,10	11 – 32

тестирани разлики $Z = 0,9$ $p = 0,37$ ns

КГ – контролна група МХ – медијална хипертрофија Z(Mann-Whitney U test)

4.5.2. Анализа на резултатите за Креатинин

Креатинин има просечна вредност од 553,62 $\pm$ 125,3 во групата со креирана АВФ, односно 546,86 $\pm$ 126,5 во групата со функционална и 566,26 $\pm$ 124,1 во групата со афункционална АВФ.

Тестираната разлика во просечните вредности на креатинин меѓу групите со функционална и афункционална АВФ статистички е несигнификантна, односно незначајна ($t=0,69$ $p=0,49$).

Табела 29

Група	Дескриптивна статистика – Креатинин			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
Сите	89	553,62 $\pm$ 125,3	528,0	248 - 894
КГ	58	546,86 $\pm$ 126,5	522,5	248 – 894
ИГ	31	566,26 $\pm$ 124,1	533,0	395 – 883

тестирани разлики $t = 0,69$ $p = 0,49$ ns

КГ – контролна група ИГ – испитувана група

Просечните вредности на креатинин во групата со функционална и афункционална АВФ со промени во интима несигнификантно се разликуваат ($546,86 \pm 126,5$ vs $490,2 \pm 47,8$ $t=1,39$ $p=0,17$).

Табела 30

Група	Дескриптивна статистика – Креатинин			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
КГ	58	$546,86 \pm 126,5$	522,5	248 – 894
ИХ	10	$490,2 \pm 47,8$	496,5	395 – 571

тестирани разлики $t = 1,39$ $p = 0,17$ ns

КГ – контролна група ИХ – интимална хиперплазија

Просечната вредност на креатинин од $546,86 \pm 126,5$ во КГ незначајно е пониска од просечната вредност на креатинин во ИГ со медијална хипертрофија, од $602,48 \pm 133,4$ ($t = 1,7$ $p = 0,09$).

Табела 31

Група	Дескриптивна статистика – Креатинин			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
КГ	58	$546,86 \pm 126,5$	522,5	248 – 894
МХ	21	$602,48 \pm 133,4$	596,0	396 - 883

тестирани разлики $t = 1,7$ $p = 0,09$ ns

КГ – контролна група МХ – медијална хипертрофија

4.6. Резултати од анализа на калциум и фосфати

4.6.1. Анализа на резултатите за Са

Резултатите од истражувањето презентираат вредности на калциум во групата со креирана АВФ во првата опсервациона точка и тоа, во групата со функционална АВФ од 1,2 до 2,6, и вредности од 1,5 до 2,5 во групата со афункционалан АВФ. Во сите овие три анализирани групи се регистрирани идентични просечни вредности на Са од $1,97 \pm 0,2$.

Табела 32

Група	Дескриптивна статистика – Са			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
Сите	89	$1,97 \pm 0,2$	1,9	1,2 – 2,6
КГ	58	$1,97 \pm 0,3$	1,95	1,2 – 2,6
ИГ	31	$1,97 \pm 0,2$	1,9	1,5 – 2,5

тестирани разлики $t = 0,09$ $p = 0,9$ ns

КГ – контролна група ИГ – испитувана група

Просечната вредност на Са во групата со функционална АВФ и групата со афункционална АВФ со промени во интима изнесува $1,97 \pm 0,3$ и $2,11 \pm 0,2$ консеквентно. Тестираната разлика во просечните вредности на двете групи статистички е несигнификантна ($t=1,54$ $p=0,13$)

Табела 33

Група	Дескриптивна статистика – Са			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
КГ	58	$1,97 \pm 0,3$	1,95	1,2 – 2,6
ИХ	10	$2,11 \pm 0,2$	2,1	1,9 – 2,5

тестирани разлики $t = 1,54$ $p = 0,13$ ns

КГ – контролна група ИХ – интимална хиперплазија

Статистички незначајна разлика се регистрира во просечната вредност на Са и меѓу групата со функционална АВФ и групата со афункционална АВФ со промени во медија ($1,97 \pm 0,3$ vs $1,9 \pm 0,2$ $t=1,1$ $p=0,27$).

Табела 34

Група	Дескриптивна статистика – Са			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
КГ	58	1,97 $\pm$ 0,3	1,95	1,2 – 2,6
МХ	21	1,9 $\pm$ 0,2	1,9	1,5 – 2,3

тестирани разлики $t = 1,1$ $p = 0,27$ ns

КГ – контролна група МХ – медијална хипертрофија

4.6.2. Анализа на резултатите за $i\text{Po}_4$

Фосфатите имаат просечна вредност од $1,54 \pm 0,4$ во првата опсервациона точка во групата со АВФ, и во групата со функционална АВФ, и несигнификантно ($t=0,14$ $p=0,88$) повисока просечна вредност во групата со афункционална АВФ од $1,55 \pm 0,4$.

Табела 35

Група	Дескриптивна статистика – $i\text{Po}_4$			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
Сите	89	1,54 $\pm$ 0,4	1,5	0,5 – 3,0
КГ	58	1,54 $\pm$ 0,4	1,5	0,5 – 3,0
ИГ	31	1,55 $\pm$ 0,4	1,5	0,9 – 2,7

тестирани разлики $t = 0,14$ $p = 0,88$ ns

КГ – контролна група ИГ – испитувана група

Анализата на резултатите за вредностите на фосфати покажа дека тие имаат несигнификантно повисоки просечни вредности во КГ споредено со ИГ со интимална хипертрофија ($1,54 \pm 0,4$ вс $1,42 \pm 0,4$ $t=0,8$ $p=0,42$).

Табела 36

Група	Дескриптивна статистика – iPO ₄			
	N	mean ± SD	median	min - max
КГ	58	1,54 ± 0,4	1,5	0,5 – 3,0
ИХ	10	1,42 ± 0,4	1,35	0,9 – 1,9
тестирани разлики t = 0,8 p = 0,42 ns				
КГ – контролна група ИХ – интимална хиперплазија				

Во КГ испитаници се регистрира пониска просечна вредност за фосфати споредено со ИГ со медијална хипертрофија (1,54±0,4 vs 1,61±0,4 t=0,7 p=0,48).

Табела 37

Група	Дескриптивна статистика – iPO ₄			
	N	mean ± SD	median	min - max
КГ	58	1,54 ± 0,4	1,5	0,5 – 3,0
МХ	21	1,61 ± 0,4	1,7	1,0 – 2,7
тестирани разлики t = 0,7 p = 0,48 ns				
КГ – контролна група МХ – медијална хипертрофија				

4.7. Резултати од анализа на протеини

4.7.1. Анализа на резултатите за вкупни протеини

Во групата со креирана АВФ, вкупните протеини просечно изнесуваат 67,71±5,3.

При тоа, вкупните протеини просечно изнесуваат 68,19±4,6 во групата со функционална АВФ и 66,8±6,4 во групата со афункционална АВФ. Разликата во просечната вредност на вкупни протеини меѓу КГ и ИГ статистички е несигнификантна (t=1,17 p=0,24).

Табела 38

Група	Дескриптивна статистика – Вк.протеини			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
Сите	89	67,71 $\pm$ 5,3	69	51 – 77
КГ	58	68,19 $\pm$ 4,6	69	57 – 77
ИГ	31	66,8 $\pm$ 6,4	68	51 – 77

тестирани разлики $t = 1,17$ $p = 0,24$ ns

КГ – контролна група ИГ – испитувана група

Вкупните протеини имаат несигнификантно повисока просечна вредност во групата со функционална а-в фистула споредено со групата со афункционална а-в фистула со промени во интималниот сегмент на ендотелот (68,19 $\pm$ 4,6 vs 65,7 $\pm$ 5,9 $t=1,5$ $p=0,14$)

Табела 39

Група	Дескриптивна статистика – Вк.протеини			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
КГ	58	68,19 $\pm$ 4,6	69,0	57 – 77
ИХ	10	65,7 $\pm$ 5,9	64,5	58 – 76

тестирани разлики $t = 1,5$ $p = 0,14$ ns

КГ – контролна група ИХ – интимална хиперплазија

Статистички несигнификантна ($t=0,6$ $p=0,5$) е и разликата во просечната вредност на вкупните протеини меѓу групата со функционална а-в фистула и групата со афункционална а-в фистула со промени во медијалниот сегмент на ендотелот (68,19 $\pm$ 4,6 и 67,33 $\pm$ 6,7 консеквентно)

Табела 41

Група	Дескриптивна статистика – Вк.протеини			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max

КГ	58	68,19 ± 4,6	69	57 – 77
МХ	21	67,33 ± 6,7	69	51 – 77

тестирани разлики $t = 0,6$ $p = 0,5$ ns

КГ – контролна група МХ – медијална хипертрофија

4.7.2. Анализа на резултатите за албумин

Албуминот има просечна вредност од $33,83 \pm 4,6$ во групата со креирана АВФ, односно $34,03 \pm 4,2$ во групата со функционална и $33,45 \pm 5,4$ во групата со афункционална АВФ.

Тестираната разлика во просечните вредности на албумин меѓу групите со функционална и афункционална АВФ статистички е несигнификантна, односно незначајна ($t=0,56$ $p=0,57$).

Табела 42

Група	Дескриптивна статистика – Албумин			
	N	mean ± SD	median	min - max
Сите	89	$33,83 \pm 4,6$	32	23 – 49
КГ	58	$34,03 \pm 4,2$	34	23 – 48
ИГ	31	$33,45 \pm 5,4$	32	23 – 49

тестирани разлики $t = 0,56$ $p = 0,57$ ns

КГ – контролна група ИГ – испитувана група

Просечната вредност на Албумин во групата со функционална и со афункционална АВФ со интимална хиперплазија е $34,03 \pm 4,2$ и $32,0 \pm 6,1$ консеквентно и несигнификантно се разликува ($t=1,32$ $p=0,19$).

Табела 43

Група	Дескриптивна статистика – Албумин			
-------	-----------------------------------	--	--	--

	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
КГ	58	34,03 $\pm$ 4,2	34,0	23 – 48
ИХ	10	32,0 $\pm$ 6,1	30,5	23 – 44

тестирани разлики $t = 1,32$ $p = 0,19$ ns

КГ – контролна група ИХ – интимална хиперплазија

Несигнификантни се и разликите во просечната вредност на албумин меѓу групата со функционална и со афункционална АВФ со медијална хипертрофија ($t=0,09$ $p=0,9$)

Табела 44

Група	Дескриптивна статистика – Албумин			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
КГ	58	34,03 $\pm$ 4,2	34	23 – 48
МХ	21	34,14 $\pm$ 5,1	32	28 – 49

тестирани разлики $t = 0,09$ $p = 0,9$ ns

КГ – контролна група МХ – медијална хипертрофија

4.8. Резултати од морфометриска анализа

4.8.1. Анализа на резултатите за стеноза на луменот на вената

Стенозата на луменот во групата од 89-те испитаници со креирана АВФ во првата опсервациона точка изнесува 71,45 $\pm$ 23,7%.

Во групата со функционална фистула пресметана е просечна стеноза од 71,76 $\pm$ 23,1%, додека во групата со рано откажана АВФ просечната стеноза на луменот изнесува 70,87 $\pm$ 24,9%. Тестираната разлика во просечната вредност на стенозата на луменот меѓу КГ и ИГ статистички е несигнификантна, односно незначајна ($t=0,17$ $p=0,87$).

Табела 45

Група	Дескриптивна статистика – Стеноза на лумен			
	N	mean $\pm$ SD	Median	min - max
Сите	89	71,45 $\pm$ 23,7	78,0	5 – 99
КГ	58	71,76 $\pm$ 23,1	78,5	5 – 99
ИГ	31	70,87 $\pm$ 24,9	78,0	6 – 99

тестирани разлики $t = 0,17$ $p = 0,87$ ns

КГ – контролна група ИГ – испитувана група

Во групата со афункционална АВФ не се регистрира сигнификантна разлика во просечната вредност на стенозата на луменот меѓу испитаниците со интимална хиперплазија и испитаниците со медијална хипертрофија ($t=0,55$ $p=0,59$).

Просечната стеноза на луменот во двете групи со рано откажана а-в фистула, односно со афункционална а-в фистула изнесува $74,50 \pm 19,6\%$ и $69,14 \pm 27,4\%$ следствено, односно стенозата на луменот незначајно е поголема при промени во интималниот сегмент на ендотелот.

Табела 46

Група	Дескриптивна статистика – Стеноза на лумен			
	N	mean $\pm$ SD	Median	min - max
ИХ	10	74,50 $\pm$ 19,6	83	41 – 96
МХ	21	69,14 $\pm$ 27,4	74	6 – 99

тестирани разлики $t = 0,55$ $p = 0,59$ ns

ИХ – интимална хиперплазија МХ – медијална хипертрофија

4.8.2. Анализа на резултатите за односот на површината интима / медија

Односот на површината на интимата во однос на медијата, во групата испитаници со креирана АВФ се движи во ранг од - 1,45 до 2,4, со медијална вредност од - 0,05.

Медијаната на односот на интимата во однос на медијата во групите со функционална и афункционална АВФ изнесува - 0,055 (ранг -1,44 - 2,4) и 0,01 (ранг -1,45 - 1,4) консеквентно. Статистичката анализа не ја потврди сигнификантна разликата во односот на површината интима/медија меѓу КГ и ИГ ($Z = 0,62$ $p = 0,53$).

Табела 47

Група	Дескриптивна статистика – однос површина интима / медија			
	N	mean $\pm$ SD	Median	min – max
Сите	87	- 0,09 $\pm$ 0,5	- 0,05	-1,45 – 2,4
КГ	58	- 0,1 $\pm$ 0,5	- 0,055	-1,44 – 2,4
ИГ	29	- 0,08 $\pm$ 0,6	0,01	-1,45 – 1,4

тестирани разлики $Z = 0,62$ $p = 0,53$ ns

КГ – контролна група ИГ – испитувана група Z (Mann-Whitney U test)

Односот на интимата во однос на медијата има сигнификантно различни вредности меѓу двете подгрупи во групата со афункционална АВФ, односно групата со промени во интима и групата со промени во медија ($Z=3,53$ $p=0,0004$), што се должи на значајно повисоки вредности на овој однос во групата со интимална хиперплазија.

Медијаната на односот на интимата во однос на медијата во групата со промени во интимата изнесува 0,354 (ранг - 0,39 до 1,4), додека во групата со промени во медијата медијаната има вредност од - 0,1 (ранг - 1,45 до 0,1).

Табела 48

Група	Дескриптивна статистика – однос површина интима / медија			
	N	mean $\pm$ SD	Median	min - max

ИХ	9	0,44 ± 0,5	0,35	- 0,39 – 1,4
МХ	20	- 0,32 ± 0,5	- 0,1	-1,45 – 0,1

тестирани разлики $Z = 3,53$ $p = 0,0004^{**}$

ИХ – интимална хиперплазија МХ – медијална хипертрофија

Z (Mann-Whitney U test) $^{**}p < 0,01$

4.8.3. Анализа на резултатите за односот на дебелина интима / медија

Во групата со креирана АВФ, во првата опсервациона точка, односот на дебелината на интимата во однос на медијата има средна вредност, односно медијана во ранг од -0,12 до 0,88.

Во КГ медијаната на односот на дебелината на интимата во однос на медијата изнесува 0,145 (ранг - 0,12 до 0,88), додека во ИГ медијаната на овој однос изнесува 0,17 (ранг 0,05 до 0,55). Во КГ односот на дебелината на интимата во однос на медијата има несигнификантно помали вредности во споредба со ИГ ($Z=1,35$ $p=0,18$).

Табела 49

Група	Дескриптивна статистика – однос дебелина интима / медија			
	N	mean ± SD	Median	min - max
Сите	89	0,19 ± 0,2	0,150	- 0,12 – 0,88
КГ	58	0,18 ± 0,2	0,145	- 0,12 – 0,88
ИГ	31	0,22 ± 0,1	0,170	0,05 – 0,55

тестирани разлики $Z = 1,35$ $p = 0,18$ ns

КГ – контролна група ИГ – испитувана група Z (Mann-Whitney U test)

Медијаната на односот на дебелината на интимата во однос на медијата, во групата со ИХ изнесува 0,31 (ранг 0,1 до 0,55), додека во групата со МХ изнесува 0,15 (ранг 0,05 до 0,39).

Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата во вредностите на односот на дебелината интима/медија меѓу групите со промени во интимата и со промени во медија ($Z = 2,07$ $p = 0,038$). Односот на дебелината интима/медија има значајно поголеми вредности во групата со интимална хиперплазија споредено со медијална хипертрофија.

Табела 50

Група	Дескриптивна статистика – однос дебелина интима / медија			
	N	mean $\pm$ SD	Median	min – max
ИХ	10	0,33 $\pm$ 0,2	0,31	0,1 – 0,55
МХ	21	0,17 $\pm$ 0,1	0,15	0,05 – 0,39

тестирани разлики $Z = 2,07$ $p = 0,038^*$

ИХ – интимална хиперплазија МХ – медијална хипертрофија

Z (Mann-Whitney U test) $*p < 0,05$

4.8.4. Анализа на резултатите за максимална дебелина интима / медија

Максималната дебелина на интимата во однос на медијата, во групата со креирана АВФ се движи од 0,01 до 12, со медијана од 0,21.

Медијаната на максималната дебелина на интимата во однос на медијата, во групите со функционална и со афункционална АВФ изнесува 0,205 (ранг 0,01 – 12,0) и 0,24 (ранг 0,06 – 1,09) консеквентно. Двете групи имаат несигнификантно различни вредности на максимална дебелина на интима во однос на медија ($Z=1,05$ $p=0,29$).

Табела 51

Група	Дескриптивна статистика – Мак.дебелина интима / медија			
	N	mean $\pm$ SD	Median	min – max
Сите	89	0,44 $\pm$ 1,3	0,210	0,01 – 12,0
КГ	58	0,49 $\pm$ 1,6	0,205	0,01 – 12,0
ИГ	31	0,35 $\pm$ 0,3	0,240	0,06 – 1,09

тестирани разлики $Z = 1,05$ $p = 0,29$ ns

КГ – контролна група ИГ – испитувана група Z (Mann-Whitney U test)

Медијаната на максималната дебелина на интимата во однос на медијата, во групата со ИХ изнесува 0,325 (ранг 0,09 – 1,09), додека во групата со МХ изнесува 0,22 (ранг 0,06 – 0,92). Разликата во максималната дебелина на интима во однос на медија е недоволна за да се потврди и статистички како сигнификантна ($Z=0,55$ $p=0,58$).

Табела 52

Група	Дескриптивна статистика – Мак.дебелина интима / медија			
	N	mean $\pm$ SD	Median	min – max
ИХ	10	0,36 $\pm$ 0,3	0,325	0,09 – 1,09
МХ	21	0,34 $\pm$ 0,3	0,220	0,06 – 0,92

тестирани разлики $Z = 0,55$ $p = 0,58$ ns

ИХ – интимална хиперплазија МХ – медијална хипертрофија
 Z (Mann-Whitney U test)

4.9. Резултати од анализата во ИГ - групата со рано откажана АВФ

4.9.1. ИГ - опсервациона точка 1 / опсервациона точка 2

Резултатите од имунохистохемиската анализа за експресијата на Виментин во првата и втората артериовенска фистула се прикажани во табела 53.

Во групата испитаници со прва АВФ, експресија на овој маркер изразена со процент на позитивни клетки од 11-25% имаат 11(35,48%) испитаници, додека во групата со втора АВФ тој број и процент е само 2(6,45%). Експресија на виментин означена со скор 3+ или процент на 51 – 75% позитивни клетки имаат најмал број и процент испитаници со прва АВФ - 8(25,8%), но доминантен дел пациенти со втора АВФ - 21(67,74%).

Од 11 пациенти кои во првата а-в фистула имале скор 1+, идентичен наод се регистрира само кај 2(18,18%) со втора АВФ, кај 5(45,45%) пациенти во втората АВФ експресијата на виментин е изразена со скор 2+, и кај 4(36,36%) со скор 3+.

Од 12 пациентки кои во првата а-в фистула имале скор 2+, идентичен скор имаат 2(16,67%) испитаници со втора АВФ, кај останатите 10(83,33%) се регистрира зголемена експресија на виментин или скор 3+. Од 8 пациенти од групата со прва АВФ со експресија на виментин изразена со скор 3+, кај 1(12,5%) пациент во втората АВФ регистрирано е намалување на експресијата на скор 2+, останатите 7(87,5%) имаат идентичен наод како и во првата фистула.

Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата во експресијата на виментин во првата и втората креирана АВФ, што се должи на значајно посилна експресија на овој маркер, во период од 90 дена по креирањето на втората а-в фистула (Friedman ANOVA = 16,2 $p = 0,00006$).

Табела 53 Виментин – ИГ

(опсервациона точка 1)	(опсервациона точка 2)			вкупно
	скор 1+	скор 2+	скор 3+	
скор 1+	2(18,18%)	5(45,45%)	4(36,36%)	11(35,48%)
скор 2+	0	2(16,67%)	10(83,33%)	12(38,71%)
скор 3+	0	1(12,5%)	7(87,5%)	8(25,8%)
Вкупно	2(6,45%)	8(25,81%)	21(67,74%)	31(100%)
тестирани разлики	Friedman ANOVA Chi Sqr. = 16,2 $p = 0,00001^{**}$			

ИГ – испитувана група $^{**}p < 0,01$

Експресијата на TGF beta маркерот во групата со прва АВФ најчесто е слаба или недоволна, односно 17(54,84%) испитаници имаат процент на позитивни клетки до 10%, кај истите пак испитаници, но со втора АВФ, експресијата на TGF beta најчесто е изразена со 11-25% позитивни клетки - 13(41,93%).

Во групата 17 пациенти кои во првата а-в фистула имале скор 0, 5(29,41%) од нив имале идентичен наод и во втората АВФ, кај останатите регистрирана е зголемена експресија на TGF beta во втората фистула, и тоа кај 7(41,18%) пациенти експресијата на овој маркер е изразена со скор 1+, и кај останатите 5(29,41%) со скор 2+.

Од 6 пациентки кои во првата а-в фистула имале скор 1+, во втората фистула идентичен скор имаат 5(83,33%) испитаници, а кај еден пациент се регистрира зголемена експресија или скор 2+.

Од 7 пациенти кои во првата АВФ имале експресија на TGF beta изразена со скор 2+, 5(71,43%) имале иста експресија и во втората креирана АВФ, кај еден пациент во втората АВФ регистрирано е намалување на експресијата на скор 1+, а кај еден пациент зголемување на експресијата на 3+.

Пациентот со скор 3+ за експресија на TGF beta во првата АВФ има иста експресија и во втората АВФ.

Експресијата на TGF beta маркерот сигнификантно се разликува во првата и втора АВФ, односно, експресијата на овој маркер во период од 90 дена по креирањето на втората а-в фистула е значајно поголема (Friedman ANOVA = 11,27 p = 0,0008).

Табела 54

(опсервациона точка 1)	TGF – ИХ (опсервациона точка 2)				вкупно
	скор 0+	скор 1+	скор 2+	скор 3+	

скор 0+	5(29,41%)	7(41,18%)	5(29,41%)	0	17(54,84%)
скор 1+	0	5(83,33%)	1(16,67%)	0	6(19,35%)
скор 2+	0	1(14,29%)	5(71,43%)	1(14,29%)	7(22,58%)
скор 3+	0	0	0	1(100%)	1(3,22%)
Вкупно	5(16,13%)	13(41,93%)	11(35,48%)	2(6,45%)	31(100%)
тестирани разлики	Friedman ANOVA Chi Sqr. = 11,27 p = 0,0008**				

ИГ – испитувана група **p < 0,01

Експресијата на Ki 67 остана незначителна, т.е. само кај 2 пациенти од групата со интимална хиперплазија имаше 11 – 25% позитивни клетки (скор 1).

Стенозата на луменот на првата фистула во групата од 31 испитаник со рано откажана АВФ се движи во ранг од 6 до 99%, со просечна вредност од 70,87±24,99 % и медијана 78 %, додека вредностите на стенозата на втората АВФ кај овие исти пациенти се движат во ранг од 12 до 99%, просечната стеноза изнесува 74,43±29,91%, а медијаната 88%.

Во групата испитаници со рано откажана АВФ, се потврдува сигнификантна разлика во стенозата на луменот на првата и втората фистула (Z=3,37 p=0,00075). Втората креирана а-в фистула се карактеризира со значајно поголема стеноза на луменот.

Табела 55

време на следење	ИГ - дескриптивна статистика (стеноза на лумен)			
	N	mean ± SD	Median	min - max
опсервациона точка 1	31	70,87±24,99	78	6,0 – 99
опсервациона точка 2	31	74,43±29,91	88	12 – 99
тестирани разлики	Wilcoxon Matched Pairs Test Z = 3,37 p = 0,00075**			

ИГ – испитувана група **p < 0,01

Односот на површината на интимата во однос на медијата има просечна вредност од -0,075±0,6 во групата први фистули, а 0,16±0,5 во групата

втори фистули, додека медијаната на односот на површината интима/медија во групата први и втори фистули е 0 и 0,07 следствено.

Статистички сигнификантна разлика се потврдува во односот на површината на интимата во однос на медијата во групата први и втори АВФ ($Z = 3,23$ $p = 0,0012$), што се должи на значајно поголем однос на овој параметар на интимата во однос на медијата во групата креирани втори а-в фистули.

Табела 56

време на следење	ИГ - (однос површина интима/ медија)			
	N	mean ± SD	median	min - max
опсервациона точка 1	31	-0,075±0,6	0	-1,45 – 1,4
опсервациона точка 2	31	0,16±0,5	0,07	-0,9 – 1,43
тестирани разлики	Wilcoxon Matched Pairs Test Z = 3,23			
p ,0012**				
ИГ – испитувана група **p < 0,01				

Во групата испитаници со прва АВФ, односот на дебелината на интимата во однос на медијата просечно изнесува 0,22 $\pm$ 0,1, додека во истата група испитаници по креирањето на втората фистула овој однос просечно изнесува 0,26 $\pm$ 0,2 . Средната вредност или медијаната на односот на дебелината на двата сегмента на ендотелот изнесува 0,17 и 0,2 .

Овие опишани разлики во вредноста на односот на дебелината на интимата во однос на медијата во групите први и втори АВФ и статистички се потврдија како сигнификантни за $p < 0,01$. Односот на дебелината интима/медија има значајно поголеми вредности во креираните втори а-в фистули.

Табела 57

време на следење	ИГ (однос дебелина интима/медија)			
	N	mean $\pm$ SD	median	min – max
опсервациона точка 1	31	0,22 $\pm$ 0,1	0,17	0,05 – 0,55

опсервациона точка 2	31	0,26±0,2	0,2	0,06 – 0,63
тестирани разлики	Wilcoxon Matched Pairs Test Z = 3,58 p = 0,0003**			

ИГ – испитувана група **p < 0,01

Максималната дебелина на интимата во однос на медијата е сигнификантно поголема во групата втори а-в фистули споредено со групата први фистули (Z=3,75 p=0,0001).

Просечната максимална дебелина на интимата во однос на медијата изнесува 0,35±0,3 во групата први АВФ, а 0,38±0,3 по креирање на вторите фистули; медијаната на овој параметар изнесува во двете групи фистули 0,24 и 0,26 следствено.

Табела 58

време на следење	ИХ - (максимална дебелина интима/медија)			
	N	mean ± SD	median	min - max
опсервациона точка 1	31	0,35±0,3	0,24	0,06 – 1,09
опсервациона точка 2	31	0,38±0,3	0,26	0,07 – 1,12
тестирани разлики	Wilcoxon Matched Pairs Test Z = 3,75 p = 0,0001**			

ИГ – испитувана група **p < 0,01

4.9.2. ИГ – ИХ / МХ

Во групата испитаници со интимална хиперплазија со прва АВФ, експресијата на виментин е најчесто изразена со 51 – 75% позитивни клетки или скор 3+ – 4(40%), додека во групата со медијална хипертрофија со прва АВФ, најголем број и процент на испитаници – 9(42,86%) имаат процент на позитивни клетки за виментин од 26 – 50% или скор 2+.

Тестираната разлика во процентот на позитивни клетки или семиквантитативен скор за виментин, меѓу групите ИХ и МХ со прва АВФ статистички е несигнификантна, односно незначајна (Z=0,93 p=0,36).

Во групата со втора АВФ, експресијата на виментин и при промени на интимата и при промени во медијата се манифестира најчесто со 51 – 75% позитивни клетки, или семиквантитативен скор 3+ - 7(70%) и 14(66,67%) консеквентно. Статистички несигнификантна е разликата меѓу групите со ИХ и МХ и во втората креирана АВФ ($Z=0,33$ $p=0,74$).

Табела 59

Виментин – семиквантитативен скор	ИХ n = 10	МХ n = 21	p - value
Опсервациона точка 1			
1+. 11 – 25% позитивни клетки	3(30%)	8(38,10%)	$Z = 0,93$
2+. 26 – 50% позитивни клетки	3(30%)	9(42,86%)	$p = 0,36$ ns
3+. 51 – 75% позитивни клетки	4(40%)	4(19,05%)	
Опсервациона точка 2			
1+. 11 – 25% позитивни клетки	0	2(9,52%)	$Z = 0,33$
2+. 26 – 50% позитивни клетки	3(30%)	5(23,81%)	$p = 0,74$ ns
3+. 51 – 75% позитивни клетки	7(70%)	14(66,67%)	

ИХ – интимална хиперплазија МХ – медијална хипертрофија

Експресијата на TGF beta во групата испитаници со интимална хиперплазија со прва АВФ, најчесто е изразена со 26 – 50% позитивни клетки или скор 2+ - 4(40%), додека во групата со медијална хипертрофија со прва АВФ, експресијата на овој маркер најчесто е изразена со 0 – 10% позитивни клетки или скор 0 - 14(66,67%).

Разликите кои постојат во експресијата на TGF beta маркерот меѓу групите ИХ и МХ со прва АВФ се недоволни да се потврдат и статистички како сигнификантни ($Z=1,71$ $p=0,088$).

Во групата со интимална хиперплазија со втора АВФ, најголем број и процент на испитаници имаат процент на позитивни клетки за TGF beta од 11 до 25% или скор 1+ - 5(50%), додека во групата со медијална хипертрофија со втора АВФ, експресијата на овој маркер најчесто е

изразена со 11 – 25% и 26 – 50% позитивни клетки или скор 1+ и 2+ – 8(38,10%).

Тестираната разлика во процентот на позитивни клетки или семиквантитативен скор за TGF beta, меѓу групите ИХ и МХ со втора АВФ, статистички е несигнификантна, односно незначајна ($Z=0,23$ $p=0,82$).

Табела 60

TGF beta – семиквантитативен скор	ИХ n = 10	МХ n = 21	p - value
Опсервациона точка 1			
0. 0 – 10% позитивни клетки	3(30%)	14(66,67%)	$Z = 1,71$
1+. 11 – 25% позитивни клетки	3(30%)	3(14,29%)	$p = 0,088$ ns
2+. 26 – 50% позитивни клетки	4(40%)	3(14,29%)	
3+. 51 – 75% позитивни клетки	0	1(4,76%)	
Опсервациона точка 2			
0. 0 – 10% позитивни клетки	1(10%)	4(19,05%)	$Z = 0,23$
1+. 11 – 25% позитивни клетки	5(50%)	8(38,10%)	$p = 0,82$ ns
2+. 26 – 50% позитивни клетки	3(30%)	8(38,10%)	
3+. 51 – 75% позитивни клетки	1(10%)	1(4,76%)	

ИХ – интимална хиперплазија МХ – медијална хипертрофија

Анализата на вредностите на хематолошките параметри Ег, Нб и Нт во ИГ, покажа дека во групата со интимална хиперплазија споредено со групата со медијална хипертрофија, несигнификантно ($p>0,05$) почесто се регистрираат пониски просечни вредности на еритроцити ($3,12\pm0,5$ vs $3,18\pm0,8$), хемоглобин ($96,5\pm7,9$ vs $102,38\pm18,7$) и хематокрит ($28,2\pm2,1$ vs $30,76\pm6,1$).

Во двете групи вредностите на еритроцитите, хемоглобинот и тромбоцитите се под нормалните.

Табела 61

група	дескриптивна статистика			
	mean $\pm$ SD	median	min - max	p - value

		Er		
ИХ n = 10	3,12±0,5	3,2	2,1 – 3,7	t = 0,22
МХ n = 21	3,18±0,8	3,1	2,1 – 4,9	p = 0,82 ns
		Hb		
ИХ n = 10	96,5±7,9	95	86 – 111	t = 0,95
МХ n = 21	100,38±18,7	101	69 – 140	p = 0,35 ns
		Ht		
ИХ n = 10	28,2±2,1	28	25 – 32	t = 1,28
МХ n = 21	30,76±6,1	30	20 – 43	p = 0,21 ns

ИХ – интимална хиперплазија МХ – медијална хипертрофија

Во групата со афункционална АВФ, леукоцитите имаат несигнификантно повисоки просечни вредности кај пациентите кај кои откажувањето настанало заради промени во интима споредено со оние пациенти кај кои промените во ендотелот се во делот на медија (7,85±2,5 vs 7,43±1,6; t=0,56 p=0,58).

Во групата испитаници со ИХ просечната вредност на тромбоцити е 181,8±63,6, додека во групата со МХ просечната вредност е 262,95±88,4, и разликата е со статистичка сигнификантност, но без клиничка сигнификантност т.е. сите вредности се во референтни граници.

Табела 62

Група	дескриптивна статистика			
	mean ± SD	median	min - max	p - value
Le				
ИХ n = 10	7,85±2,5	7,6	5 – 13	t = 0,56
МХ n = 21	7,43±1,6	7,3	4,1 – 10	p = 0,58 ns
Tr				
ИХ n = 10	181,8±63,6	186	98 – 308	t = 2,59
МХ n = 21	262,95±88,4	291	107 – 411	p = 0,015*

ИХ – интимална хиперплазија МХ – медијална хипертрофија

*p < 0,05

Вредностите на уреа во групите испитаници со ИХ и МХ се поголеми од референтните, презентирани се со просечни вредности $38,92 \pm 52,6$ и $23,4 \pm 5,7$ следствено, и медијана од 23 и 23,1 следствено, и несигнификантно се разликуваат ($Z=0,1$ $p=0,9$).

Кај испитаниците со рано откажана АВФ, и промените во интима и промените во медија се асоцирани со зголемени вредности на креатинин. Просечната вредност на креатинин во групата со ИХ изнесува $490,2 \pm 47,8$,и е сигнификантно пониска од просечната вредност на овој деградационен продукт во групата со МХ, која изнесува $602,48 \pm 133,4$ ($t=2,56$ $p=0,016$).

Табела 63

група	дескриптивна статистика			
	mean $\pm$ SD	median	min - max	p - value
уреа				
ИХ n = 10	$38,92 \pm 52,6$	23,0	15,7 – 188	$Z = 0,1$
МХ n = 21	$23,4 \pm 5,7$	23,1	11,0 – 32	$p = 0,9$ ns
креатинин				
ИХ n = 10	$490,2 \pm 47,8$	496,5	395 – 571	$t = 2,56$
МХ n = 21	$602,48 \pm 133,4$	596,0	396 – 883	$p = 0,016^*$

ИХ – интимална хиперплазија МХ – медијална хипертрофија

* $p < 0,05$

Калциумот има просечна вредност од $2,11 \pm 0,2$ во групата со ИХ и $1,9 \pm 0,2$ во групата со МХ. Просечната серумска концентрација на Са во групата пациенти со ИХ е под референтните вредности, и е сигнификантно пониска од просечната вредност на Са регистрирана во групата со МХ ($t=2,5$ $p=0,018$).

Во групата пациенти со рано откажана АВФ со промени во медија, се регистрираат просечни вредности на фосфати над нормалните, со

вредност од $1,61 \pm 0,4$, но истите се несигнификантно повисоки од просечните вредности на iPO_4 во групата со промени во интима, кои се во граница на референтните вредности и со просечна вредност од $1,42 \pm 0,4$ ($t=1,28$ $p=0,21$).

Табела 64

Група	дескриптивна статистика			
	mean $\pm$ SD	median	min - max	p - value
Ca				
ИХ n = 10	$2,11 \pm 0,2$	2,1	1,9 – 2,5	t = 2,5
МХ n = 21	$1,9 \pm 0,2$	1,9	1,5 – 2,3	p = 0,018*
iPO_4				
ИХ n = 10	$1,42 \pm 0,4$	1,35	0,9 – 1,9	t = 1,28
МХ n = 21	$1,61 \pm 0,4$	1,70	1,0 – 2,7	p = 0,21 ns

ИХ – интимална хиперплазија МХ – медијална хипертрофија

*p < 0,05

Вкупните протеини просечно изнесуваат $65,7 \pm 5,9$ во групата со ИХ и $67,33 \pm 6,7$ во групата со МХ. И во двете анализирани групи просечните вредности се во граници на нормалните и несигнификантно се разликуваат ($t=0,66$ $p=0,5$).

Пациентите од групата со ИХ и од групата со МХ имаат несигнификантно различни просечни вредности за албумин ($t=1,02$ $p=0,31$). Просечните вредности се под нормалните и во двете групи, и изнесуваат $32,0 \pm 6,1$ во групата со промени во интима и $34,14 \pm 5,1$ во групата со медија.

Табела 65

Група	Дескриптивна статистика			
	mean $\pm$ SD	median	min - max	p - value
Вкупни протеини				

ИХ n = 10	65,7±5,9	64,5	58 – 76	t = 0,66
МХ n = 21	67,33±6,7	69,0	51 – 77	p = 0,5 ns
Албумин				
ИХ n = 10	32,0±6,1	30,5	23 – 44	t = 1,02
МХ n = 21	34,14±5,1	32,0	28 – 49	p = 0,31 ns

ИХ – интимална хиперплазија МХ – медијална хипертрофија

4.9.3. ИГ – ИХ (опсервациона точка 1 / опсервациона точка 2)

Во табела 66 прикажани се резултатите од имунохистохемиската анализа за експресијата на виментин во групата пациенти со ИХ со прва и втора артерио-венска фистула.

Во групата испитаници со промени во интима со прва АВФ, експресијата на виментин е изразена со процент на позитивни клетки од 11-25% кај 3(30%) испитаници, додека во групата со втора АВФ не се регистрираат вакви пациенти. Експресија на виментин означена со скор 3+ или процент на 51 – 75% позитивни клетки имаат најјголем број и процент испитаници од оваа група, и со прва и со втора АВФ - 4(40%) и 7(70%) консеквентно.

Кај сите 3 пациенти со интимална хиперплазија, кои во првата а-в фистула имале скор 1+, се регистрира зголемена експресија во втората АВФ, и тоа кај 1(33,33%) пациенти во втората АВФ експресијата на виментин е изразена со скор 2+, и кај 2(66,67%) со скор 3+.

Од 3 пациенти од оваа група кои во првата а-в фистула имале скор 2+, во втората фистула идентичен скор имаат 1(33,3%) испитаници, кај останатите 2(66,67%) се регистрира зголемена експресија на виментин или скор 3+.

Од 4 пациенти од групата ИХ со прва АВФ со експресија на виментин изразена со скор 3+, кај 1(25%) пациенти во втората АВФ регистрирано е

намалување на експресијата на скор 2+, останатите 3(75%) имаат идентичен наод како и во првата фистула.

Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата во експресијата на виментин во групата испитаници со ИХ во првата и втората креирана АВФ (Friedman ANOVA=2,67 p=0,1).

Табела 66

(опсервациона точка 1)	Виментин - ИХ (опсервациона точка 2)		Вкупно
	скор 2+	скор 3+	
скор 1+	1(33,33%)	2(66,67%)	3(30%)
скор 2+	1(33,33%)	2(66,67%)	3(30%)
скор 3+	1(25%)	3(75%)	4(40%)
Вкупно	3(30%)	7(70%)	10(100%)
тестирани разлики	Friedman ANOVA Chi Sqr. = 2,6 p = 0,1 ns		

ИХ – интимална хиперплазија

Во групата испитаници со ИХ, експресијата на TGF beta маркерот во првата АВФ најчесто е изразена со процент на позитивни клетки од 26 до 50% - 4(40%), додека во истата група, по креирањето на втора АВФ, експресијата на TGF beta најчесто е изразена со 11-25% позитивни клетки - 5(50%).

Во групата од 3 пациенти кои во првата а-в фистула имале скор 0, еден од нив има идентичен наод и во втората АВФ, кај останатите регистрирана е зголемена експресија на TGF beta во втората фистула, и тоа кај еден пациент експресијата на овој маркер е изразена со скор 1+, а кај еден со скор 2+.

Сите 3 пациенти со промени во интима, кои во првата а-в фистула имале скор 1+, имаат идентичен скор за експресија на овој маркер и во втората фистула.

Од 4 пациенти кои во првата АВФ имале експресија на TGF beta изразена со скор 2+, 2(50%) имале иста експресија и во втората креирана АВФ, кај еден пациент во втората АВФ регистрирано е намалување на експресијата на скор 1+, а кај еден пациент зголемување на експресијата на 3+.

Експресијата на TGF beta маркерот несигнификантно се разликува во првата и втора АВФ во групата испитаници со рано откажана а-в фистула со интимална хиперплазија (Friedman ANOVA = 1,0 $p = 0,32$).

Табела 67

(опсервациона точка 1)	TGF beta – ИХ (опсервациона точка 2)				вкупно
	скор 0+	скор 1+	скор 2+	скор 3+	
скор 0+	1(33,33%)	1(33,33%)	1(33,33%)	0	3(30%)
скор 1+	0	3(100%)	0	0	3(30%)
скор 2+	0	1(25%)	2(50%)	1(25%)	4(40%)
Вкупно	1(10%)	5(50%)	3(30%)	1(10%)	10(100%)
тестирани разлики	Friedman ANOVA Chi Sqr. = 1,0 $p = 0,32$ ns				

ИХ – интимална хиперплазија

Стенозата на луменот на првата фистула во групата од 10 испитаници афункционална АВФ со промени во интима се движи во ранг од 41 до 96% , со просечна вредност од $74,5 \pm 19,6\%$ и медијана 83%, додека вредностите на стенозата на втората АВФ кај овие исти пациенти се движат во ранг од 61 до 98%, просечната стеноза изнесува $87,3 \pm 10,85$, а медијаната 92%.

Во групата испитаници со рано откажана АВФ со хиперплазија на интима, се потврдува сигнификантна разлика во просечната вредност на стенозата на луменот на првата и втората фистула ($t=3,29$ $p=0,0475$). Втората креирана а-в фистула кај пациентите со ИХ се карактеризира со значајно поголема просечно стеснување на луменот.

Табела 68

време на следење	ИХ - дескриптивна статистика (стеноза на лумен)			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
опсервациона точка 1	10	74,5 $\pm$ 19,6	83	41 – 96
опсервациона точка 2	10	87,3 $\pm$ 10,8	92	61 – 98
тестирани разлики	t = 3,29 p = 0,0475*			

ИХ – интимална хиперплазија *p < 0,05

Односот на површината на интимата во однос на медијата има просечна вредност од 0,39 $\pm$ 0,5 во групата први фистули креирани кај пациентите со интимална хиперплазија, а 0,49 $\pm$ 0,4 во групата втори фистули, додека медијаната на односот на површината интима/медија во двете групи има вредност од 0,345 и 0,41 следствено.

Статистички несигнификантна е разликата во односот на површината на интимата во однос на медијата во групата испитаници со ИХ со прва и втора АВФ АВФ (Z=1,88 p=0,059).

Табела 69

време на следење	ИХ - дескриптивна статистика (однос површина интима/медија)			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
опсервациона точка 1	10	0,39 $\pm$ 0,5	0,345	-0,39 – 1,4
опсервациона точка 2	10	0,49 $\pm$ 0,4	0,41	0,07 – 1,43
тестирани разлики	Wilcoxon Matched Pairs Test Z = 1,88 p = 0,059 ns			

ИХ – интимална хиперплазија

Во групата испитаници со ИХ, по креирањето на првата АВФ, односот на дебелината на интимата во однос на медијата просечно изнесува 0,33 $\pm$ 0,2, додека во истата група испитаници по креирањето на втората фистула овој однос просечно изнесува 0,35 $\pm$ 0,2. Средната вредност или медијаната на односот на дебелината на двата сегмента на еднотелот изнесува 0,31 и 0,305 следствено и несигнификантно се разликуваат (Z=1,58 p=0,11).

Табела 70

време на следење	ИХ - дескриптивна статистика (однос дебелина интима/ медија)			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
опсервациона точка 1	10	0,33 $\pm$ 0,2	0,31	0,1 – 0,55
опсервациона точка 2	10	0,35 $\pm$ 0,2	0,305	0,1 – 0,63
тестирани разлики	Wilcoxon Matched Pairs Test Z = 1,58 p = 0,11 ns			

ИХ – интимална хиперплазија

Статистички несигнификантни се и разликите во максималните дебелини на интимата во однос на медијата во првите и втори креирани а-в фистули во групата испитаници со ИХ (Z=1,88 p=0,07).

Максималната дебелина на интимата во однос на медијата има просечна вредност од 0,36 $\pm$ 0,3 во групата први фистули креирани кај пациентите со интимална хиперплазија, а 0,37 $\pm$ 0,3 во групата втори фистули, додека медијаната на овој параметар во двете групи има вредност од 0,325 и 0,31 следствено.

Табела 71

време на следење	ИХ - дескриптивна статистика (максимална дебелина интима/ медија)			
	N	mean $\pm$ SD	median	min - max
опсервациона точка 1	10	0,36 $\pm$ 0,3	0,325	0,09 – 0,295
опсервациона точка 2	10	0,37 $\pm$ 0,3	0,310	0,1 – 1,12
тестирани разлики	Wilcoxon Matched Pairs Test Z = 1,78 p = 0,07 ns			

ИХ – интимална хиперплазија

4.9.4. ИГ – МХ (опсервациона точка 1 / опсервациона точка 2)

Во табела 72 прикажани се резултатите од имунохистохемиската анализа за експресијата на виментин во групата пациенти со ИХ со прва и втора артерио-венска фистула.

Во групата пациенти со МХ со прва АВФ, експресијата на виментин најчесто е изразена со процент на позитивни клетки од 26 - 50% или скор 2+ - 9(42,86%) испитаници, додека по креирање на втората АВФ, во истата група пациенти, експресија на виментин означена со скор 3+ или процент на 51 - 75% позитивни клетки имаат најголем број и процент испитаници од оваа група - 14(66,67%) .

Од 8 пациенти кои во првата а-в фистула имале скор 1+, идентичен наод се регистрира само кај 2(25%) со втора АВФ, кај 4(50%) пациенти во втората АВФ експресијата на виментин е изразена со скор 2+, и кај 2(25%) со скор 3+.

Од 9 пациентки кои во првата а-в фистула имале скор 2+, идентичен скор има еден испитаник со втора АВФ, кај останатите 8(88,89%) се регистрира зголемена експресија на виментин или скор 3+.

Сите 4 пациенти од групата со МХ кои во првата АВФ имале експресија на виментин изразена со скор 3+, имаат идентичен наод и во втората фистула.

Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата во експресијата на виментин во првата и втората креирана АВФ кај пациентите со МХ, што се должи на значајно посилна експресија на овој маркер, во период од 90 дена по креирањето на втората а-в фистула (Friedman ANOVA = 14 $p = 0,00018$).

Табела 72

(опсервациона точка 1)	Виментин - МХ (опсервациона точка 2)	вкупно
---------------------------	---	--------

	скор 1+	скор 2+	скор 3+	
скор 1+	2(25%)	4(50%)	2(25%)	8(38,09%)
скор 2+	0	1(11,11%)	8(88,89%)	9(42,86%)
скор 3+	0	0	4(100%)	4(19,05%)
Вкупно	2(9,52%)	5(23,81%)	14(66,67%)	21(100%)
тестирани разлики Friedman ANOVA Chi Sqr. = 14,0 p = 0,00018**				
MX – медијална хипертрофија **p < 0,01				

Експресијата на TGF beta маркерот во групата со MX со прва АВФ најчесто е слаба или недоволна, односно 14(66,67%) испитаници имаат процент на позитивни клетки до 10%, додека во групата испитаници со втора АВФ, експресијата на TGF beta најчесто е изразена со 11-25% и со 26 – 50% позитивни клетки - 8(38,09%).

Во групата од 14 пациенти со MX, кои во првата а-в фистула имале скор 0, 4(28,57%) од нив имале идентичен наод и во втората АВФ, кај останатите регистрирана е зголемена експресија на TGF beta во втората фистула, и тоа кај 6(42,86%) пациенти експресијата на овој маркер е изразена со скор 1+, и кај останатите 4(28,57%) со скор 2+.

Од 3 пациентки кои во првата а-в фистула имале скор 1+, во втората фистула идентичен скор имаат 2(66,67%) испитаници, а кај еден пациент се регистрира зголемена експресија или скор 2+.

Сите 3 пациенти од оваа група со експресија на овој маркер во првата АВФ изразена со скор 2+, имале идентичен наод и во втората креирана АВФ.

Пациентот со скор 3+ за експресија на TGF beta во првата АВФ има иста експресија и во втората АВФ.

Во групата со медијална хипертрофија, експресијата на TGF beta маркерот сигнификантно се разликува во првата и втора АВФ, односно, експресијата на овој маркер во период од 90 дена по креирањето на втората а-в фистула значајно е зголемена (Friedman ANOVA = 11, p = 0,0009).

Табела 73

(опсервациона точка 1)	МН - TGF beta (опсервациона точка 2)				вкупно
	скор 0+	скор 1+	скор 2+	скор 3+	
скор 0+	4(28,57%)	6(42,86%)	4(28,57%)	0	14(66,67%)
скор 1+	0	2(66,67%)	1(33,33%)	0	3(14,28%)
скор 2+	0	0	3(100%)	0	3(14,28%)
скор 3+	0	0	0	1(100%)	1(4,76%)
Вкупно	4(19,05%)	8(38,09%)	8(38,09%)	1(4,76%)	21(100%)
тестирани разлики Friedman ANOVA Chi Sqr. = 11,0 p = 0,00091**					

МХ – медијална хипертрофија **p < 0,01

Стенозата на луменот на првата фистула во групата од 21 испитаник со ИХ има просечна вредност од 69,14±27,4% и медијана 74%, додека просечната вредност на стенозата на втората АВФ кај овие исти пациенти изнесува 68,29±34,2%, а медијаната 82%.

Во групата испитаници со МХ, се потврдува сигнификантна разлика во стенозата на луменот на првата и втората фистула (Z=2,2 p=0,028). Втората креирана а-в фистула се карактеризира со значајно поголема стеноза на луменот.

Табела 74

време на следење	МХ - дескриптивна статистика (стеноза на лумен)			
	N	mean ± SD	median	min - max
опсервациона точка 1	21	69,14±27,4	74	6 – 99
опсервациона точка 2	21	68,29±34,2	82	12 – 99
тестирани разлики	Wilcoxon Matched Pairs Test Z = 2,2 p = 0,028*			

МХ – медијална хипертрофија *p < 0,05

Односот на површината на интимата во однос на медијата има просечна вредност од -0,3±0,5 во групата испитаници со ИХ со први фистули, а -

0,0023±0,5 во истата група пациенти со втори фистули, додека медијаната на односот на површината интима/медија во групата со први и втори фистули е -0,08 и 0,01 следствено.

Статистички сигнификантна разлика се потврдува во односот на површината на интимата во однос на медијата во групата пациенти со МХ со први и втори АВФ ($Z = 2,66$ $p = 0,008$), што се должи на значајно поголем однос на овој параметар на интимата во однос на медијата во групата креирани втори а-в фистули.

Табела 75

време на следење	МХ - дескриптивна статистика (однос површина интима/медија)			
	N	mean ± SD	median	min - max
опсервациона точка 1	21	-0,3±0,5	-0,08	-1,45 – 0,1
опсервациона точка 2	21	-0,0023±0,5	0,01	-0,90 – 1,3
тестирани разлики	Wilcoxon Matched Pairs Test Z = 2,66 p = 0,008**			
МХ – медијална хипертрофија **p < 0,01				

Во групата испитаници со МХ со прва АВФ, односот на дебелината на интимата во однос на медијата просечно изнесува 0,17±0,1, додека во истата група испитаници по креирањето на втората фистула овој однос просечно изнесува 0,21±0,1. Средната вредност или медијаната на односот на дебелината во креираните први и втори фистули изнесува 0,15 и 0,2.

Овие опишани разлики во вредноста на односот на дебелината на интимата во однос на медијата во групите први и втори АВФ кај пациентите со хипертрофија на медија и статистички се потврдија како сигнификантни за $p < 0,01$. Односот на дебелината интима/медија има значајно поголеми вредности во креираните втори а-в фистули.

Табела 76

време на следење	MX - дескриптивна статистика (однос дебелина интима/ медија)			
	N	mean ± SD	median	min - max
опсервациона точка 1	21	0,17±0,1	0,15	0,05 – 0,39
опсервациона точка 2	21	0,21±0,1	0,20	0,06 – 0,54
тестирани разлики	Wilcoxon Matched Pairs Test Z = 3,28 p = 0,001**			
MX – медијална хипертрофија **p < 0,01				

Статистички несигнификантни се и разликите во максималните дебелини на интимата во однос на медијата во првите и втори креирани а-в фистули во групата испитаници со ИХ (Z=1,88 p=0,07).

Максималната дебелина на интимата во однос на медијата има просечна вредност од 0,34 $\pm$ 0,3 во групата први фистули креирани кај пациентите со медијална хипертрофија, а 0,38 $\pm$ 0,3 во вторите фистули, додека медијаната на овој параметар во двете анализирани точки има вредност од 0,22 и 0,25 следствено.

Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата во максималната дебелина на интимата во однос на медија во групата пациенти со MX со прва и втора АВФ (Z=3,39 p=0,0007). Максималната дебелина на интимата во однос на медија во групата со MX е значајно поголема по креирањето на втора АВФ.

Табела 77

време на следење	MX - дескриптивна статистика (максимална дебелина интима/ медија)			
	N	mean ± SD	median	min - max
опсервациона точка 1	21	0,34±0,3	0,22	0,06 – 0,92
опсервациона точка 2	21	0,38±0,3	0,25	0,07 – 1,10
тестирани разлики	Wilcoxon Matched Pairs Test Z = 3,39 p = 0,0007**			
MX – медијална хипертрофија **p < 0,01				

4.10. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа за одредување на предиктивната улога на одредени демографски, имунохистохемиски и морфометриски параметри во настанувањето на афункционална АВФ со интимална хиперплазија

Во табела 78 презентирани се резултатите од Мултиваријантната логистичка регресиона анализа, за одредување на предиктивната улога на одредени социодемографски, имунохистохемиски и морфометриски параметри, за рано откажување на АВФ во тек на 90 дена од нејзиното креирање, како резултат на промени во интимата.

Од анализираниите фактори, логистичката регресиона анализа како сигнификантни предиктори за хиперплазија на интима како причина за рано откажување на АВФ ги потврди: полот на испитаниците ($p=0,025$), TGF beta маркерот со скор за експресија 2+ ($p=0,031$), однос површина интима/медија ($p=0,027$), и однос дебелина интима/медија ($p=0,035$).

Квантификацијата на асоцијацијата на овие сигнификантни фактори со рано откажување на креираната АВФ покажува дека:

- пациентките, односно испитаниците од женски пол имаат за 6,545 (95% CI 1,273 – 11,667) пати поголема шанса за афункционална АВФ со ИХ, компарирано со машките пациенти;
- експресијата на TGF beta изразена со скор 2+, за 6,333 (95% CI 1,18 – 33,979) пати ја зголемува шансата за хиперплазија на интима и рано откажување на АВФ, споредено со експресијата на овој маркер изразена со скор 0;
- односот површина интима/медија може значајно да предвиди рано откажување на АВФ со веројатност од 42,53%, додека односот дебелина интима/медија може значајно да предвиди рано откажување на АВФ со веројатност од 71,7%.

Табела 78

Варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95% CI forExp(B) Lower -Upper	
Возраст	-0,014	0,026	0,295	0,587	0,986	0,936	1,038
Референтна категорија – Мажи							
Жени	1,879	0,836	5,055	0,025*	6,545	1,273	11,667
референтна категорија – семиквантитативен скор за експресија на ВИМЕНТИН1+							
ВИМЕНТИН 2+	0,125	0,890	0,20	0,888	1,133	0,198	6,486
ВИМЕНТИН 3+	0,030	0,829	0,001	0,971	1,030	0,203	5,234
референтна категорија – семиквантитативен скор за експресија на TGF beta o							
TGF beta 1+	1,335	0,890	2,247	0,134	3,800	0,663	21,766
TGF beta 2+	1,846	0,857	4,638	0,031*	6,333	1,180	33,979
стеноза на лумен	0,006	0,016	0,127	0,721	1,006	0,974	1,038
однос површина интима/медија	1,621	0,734	4,870	0,027*	5,057	1,199	21,335
однос дебелина интима/медија	3,571	1,696	4,431	0,035*	35,541	1,279	987,491
максимална дебелина интима/медија	- 0,083	0,344	0,059	0,809	0,920	0,469	1,806

зависна варијабла: функционална АВФ / афункционална АВФ со ИХ

*p<0,05

4.11.Мултиваријантна логистичка регресиона анализа за одредување на предиктивната улога на одредени демографски, имунохистохемиски и морфометриски параметри во настанувањето на афункционална АВФ со медијална хипертрофија

Во табела 79 презентирани се резултатите од Мултиваријантната логистичка регресиона анализа, за одредување на предиктивната улога на одредени социодемографски, имунохистохемиски и морфометриски параметри за рано откажување на АВФ во тек на 90 дена од нејзиното креирање, како резултат на промени во медијата.

Од анализираните фактори, логистичката регресиона анализа како сигнификантни предиктори за хипертрофија на медија како причина за рано откажување на АВФ ја потврди само возраста на испитаниците. Зголемувањето на возраста за една година ја зголемува шансата за настанување на афункционална АВФ со промени во медија за 35,4%.

Табела 79

Варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95% CI for Exp(B) Lower - Upper	
Возраст	- 0,047	0,020	5,434	0,020*	1,354	1,954	2,993
референтна категорија – мажи							
Жени	0,205	0,517	0,157	0,692	1,227	0,445	3,383
референтна категорија – семиквантитативен скор за експресија на виментин1 +							
виментин 2+	0,243	0,601	0,163	0,686	1,275	0,392	4,143

виментин 3+	-0,951	0,692	1,887	0,17	0,386	0,099	1,501
референтна категорија – семиквантитативен скор за експресија на TGF beta o							
TGF beta 1+	-	0,729	0,079	0,778	0,814	0,195	3,397
	0,205						
TGF beta 2+	0,018	0,746	0,001	0,981	1,018	0,236	4,390
TGF beta 3+	0,305	1,264	0,058	0,809	1,357	0,114	16,164
стеноза на лумен							
	-	0,010	0,182	0,670	0,996	0,976	1,016
	0,004						
однос површина интима/медија							
	-	0,574	2,396	0,122	0,411	0,134	1,267
	0,888						
однос дебелина интима/медија							
	-	1,711	0,133	0,715	5,36	0,019	15,327
	0,624						
макс. дебелина интима/медија	-0,120	0,297	0,165	0,685	0,887	0,496	1,586
зависна варијабла: функционална АВФ / афункционална АВФ со МХ							
*p<0,05							

5. ДИСКУСИЈА

Идеалниот васкуларен пристап за хемодијализа треба да биде долготраен, со минимална стапка на инфекции и со минимална потреба од реинтервенции за одржување за неговата функционална потентност. Постои генерален консензус, имплементиран и во меѓународните препораки дека функционална АВ фистула има супериорна потентност, помала стапка на потреба од ревизија и севкупно подобар cost/benefit однос во однос на артериовенските графтови и централните венски катетери (2) .

Во нашето испитување вклучивме 89 пациенти со ХББ ст 4/5 кои се уште не беа вклучени на хемодијализа, и направивме хистоморфометриска и имунохистолошка анализа на дел од венските садови кои беа искористени за креирање на АВФ. Се разбира, беа мерени и биохемиски параметри и беше направена демографска анализа на пациентите.

5.1. Демографски карактеристики

5.1.1. Пол и возраст

Од вкупно 89 пациенти кои биле вклучени во истражувањето 50 (56,18%) се од машки пол, 39(43,82%) се испитаници од женски пол.

Возраста на испитаниците со креирана АВФ се движи во интервал од 16 до 88 години и просечно изнесува $62,45 \pm 13,6$ години.

5.1.2. Основна болест

Како што се гледа на табела 80 најголем број од пациентите имаат артериска хипертензија како основно заболување (33%), кај 20% од пациентите не може да се утврди основното заболување, кај 19% од

пациентите дијабетес мелитус тип 2 е основна причина за бубрежно заболување, додека другите заболувања се застапени во многу помал процент.

Табела 80

Основна болест	
Артериска хипертензија	30(33,71%)
Недиференцирана	18(20,22%)
Дијабетес мелитус тип 2	17(19,1%)
Дијабетес мелитус тип 1	3(3,37%)
Нефролитијаза	2(2,25%)
Хроничен пиелонефритис	1(1,12%)
Мембранопродиферативен гломерулонефритис	1(1,12%)
Адултна полоцистична бубрежна болест	3(3,37%)
Хроничен калкулозен пиелонефритис	1(1,12%)
Фокалносегментен гломерулонефритис	3(3,37%)
Мембранозен гломерулонефритис	2(2,25%)
Везикоуретрален рефлукс	2(2,25%)
Васкулитис	1(1,12%)
Опструктивна нефропатија	5(5,62%)
Вкупно	89

5.2. Преегзистирачки наод на венските садови кај сите пациенти

5.2.1. Имунохистолошка анализа

За целите на оваа студија беше направена имунохистолошка анализа на примероците од венски садови. При тоа беа испитувани 3 маркери, и тоа: Виментин, TGF β 1 и KI 67. За подетално испитување беше направена понатамошна поделба на испитаниците на 4 групи според процентот на клетки кај кои е забележена експресија на одреден маркер.

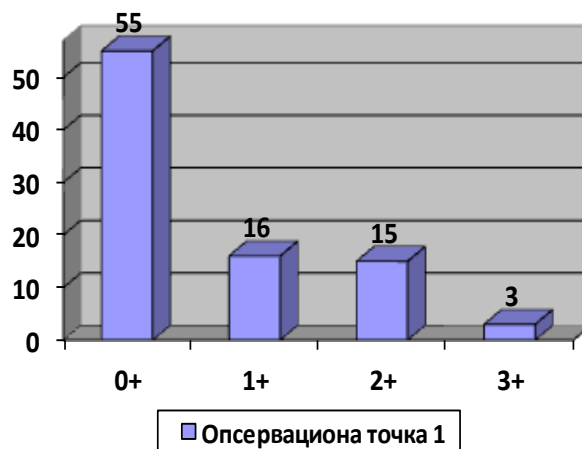
При испитувањето на Виментинот, најдовме дека само кај 5% од пациентите нема експресија на овој маркер, кај сите останати постои одредена експресија. Постои речиси еднаква дистрибуција во останатите три групи, при тоа најголем дел од пациентите припаѓаат на групата со 3+, т.е. експресија на овој маркер кај 51-75% од клетките. (Слика 2)



Слика 2

Анализата на резултатите од експресија на TGF β 1 прикажа дека најголем дел од пациентите имаат скор 0 т.е. 0-10% експресија на овој маркер. (Слика 3)

ТГФ бета - семиквантитативен скор



Слика 3

Експресијата за КИ 67 кај најголем број од испитаниците беше незначителна. Само кај 2 пациенти вредностите беа помеѓу 11-25%, т.е. скор 1+. Кај сите останати беше добиен скор 0, што значи експресија од 0-10%.

5.2.2. Хистоморфометриска анализа

Во нашата група на испитаници најдовме широк дијапазон на стеноза на луменот на АВФ и тоа, од минимална до над 95%, просечно 71%. Иако кај сите пациенти пред креирање на фистулата беше направен УЗ Доплер на крвните садови, оваа стеноза не можеше да се види.

Хистоморфометриската анализа покажа различен степен на промени на ендотелот на вените, што би можело да предиспонира за идно откажување на АВФ. Односот на дебелина и површина помеѓу интимата и медијата е прикажан на табела 49 и покажува дека кај повеќето пациенти доминира медијалната хипертрофија во стенотичните лезии. Па така, кај 51 пациент преоблада медијалната хипертрофија, а кај само 19 интималната хиперплазија. Ова е во спротивност со наодите на Wasse and Roy-Chaudhury (6,47) каде како доминантен наод опишана е интималната хиперплазија. Нашата студија со 89 пациенти, една од

најголемите опишани во литературата, претставува многу порепрезентативен примерок во однос на претходно опишаните. Можеби тоа е една од причините за различните резултати.

Односот на максимална дебелина на интимата во однос на дебелината на медијата покажува ексцентричност на стенотичните лезии. Истото може да се види на табела 81.

Табела 81

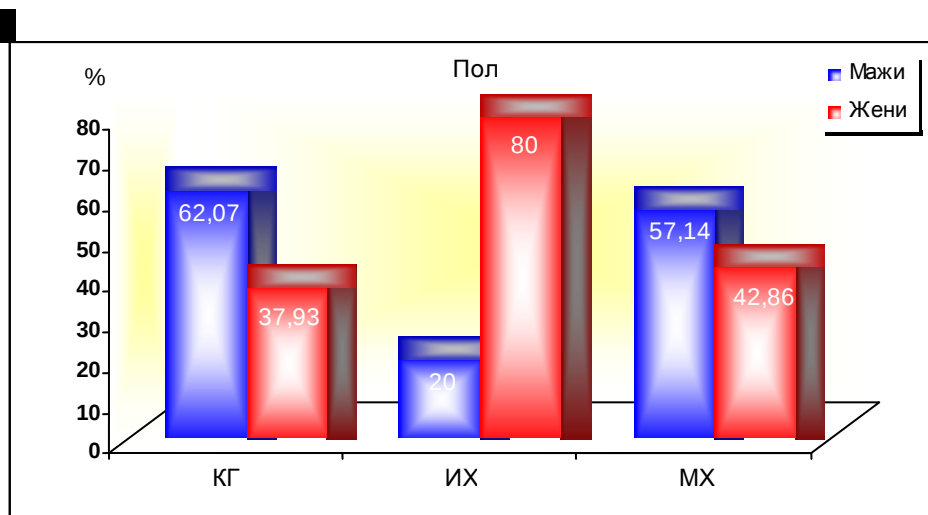
Стеноза (%)	Однос на површина на интима/медија	Однос на дебелина на интима/медија	Однос на макс. дебелина на интима/медија
71,45 ± 23,7	0,09 ± 0,5	0,19 ± 0,2	0,44 ± 0,3

5.3. Преегзистирачки наод на венските садови во зависност од функционалност на АВФ

5.3.1. Демографски карактеристики

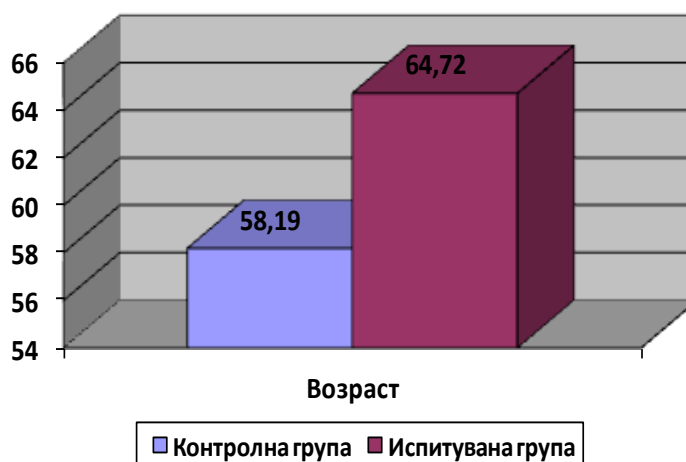
5.3.1.1. Пол и Возраст

Кога беше направена споредба меѓу пациентите според пол, не беше најдена статистички значајна разлика меѓу пациентите со функционална АВФ по 90 дена и оние каде настапи нејзино рано откажување. Меѓутоа, кога се направи споредба во однос на промените на сидот на крвните садови се најде дека пациентите од женски пол со интимална хиперплазија имаат 6,5 пати поголема веројатност за развивање на рано откажување на АВФ во однос на машките испитаници.



Слика 4

Во однос на возраста, се најде дека пациентите со откажана АВФ се значајно повозрасни во однос на пациентите со функционална АВФ.



Слика 5

5.3.2. Биохемиски маркери

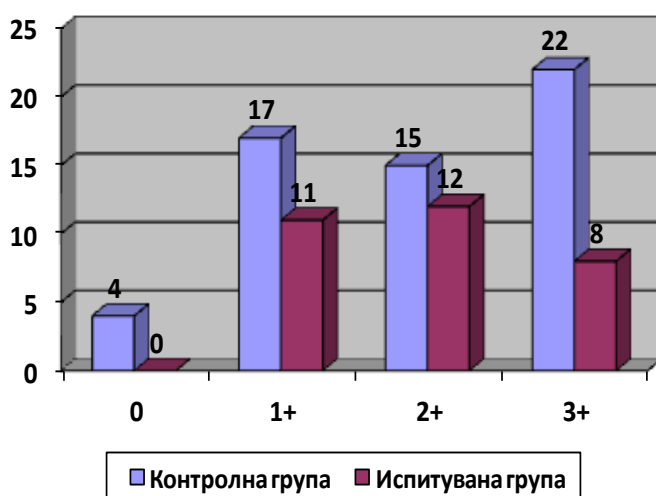
Во однос на биохемиските маркери, се најде дека вредностите на еритроцити, хемоглобин и хематокрит се незначајно повисоки кај пациентите со функционална АВФ. Вредностите на леукоцитите се несигнификантно повисоки во групата на пациенти со афункционална АВФ. Во однос на вредностите на тромбоците, генерално не е најдена

значајна разлика помеѓу групата со функционална и афункционална АВФ. Испитувањето на деграционите вредности не покажаа промени помеѓу двете групи. Слично, и во однос на протеинскиот статус, не се најде значајна промена помеѓу пациентите. Од сето, ова може да се заклучи дека биохемиските маркери се слични помеѓу пациентите со функционална и афункционална АВФ и не можат да помогнат во објаснувањето на настанување на ранотото откажување на АВФ.

5.3.3. Имунохистолошка анализа

При испитувањето на Виментинот, најдовме дека само кај 5% од пациентите со АВ фистула нема експресија на овој маркер, кај сите останати постои одредена експресија. Постои речиси еднаква дистрибуција во останатите три групи и кај пациентите со функционална и со афункционална АВФ, при тоа најголем дел од пациентите припаѓаат на групата со 3+, т.е. експресија на овој маркер кај 51-75% од клетките. Не се најде статистичка разлика помеѓу групите со функционална и афункционална АВФ.

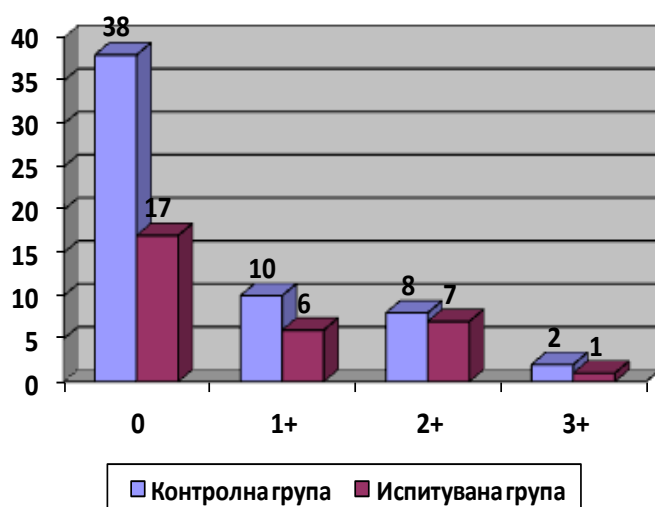
Виментин - семиквантитативен скор



Слика 6

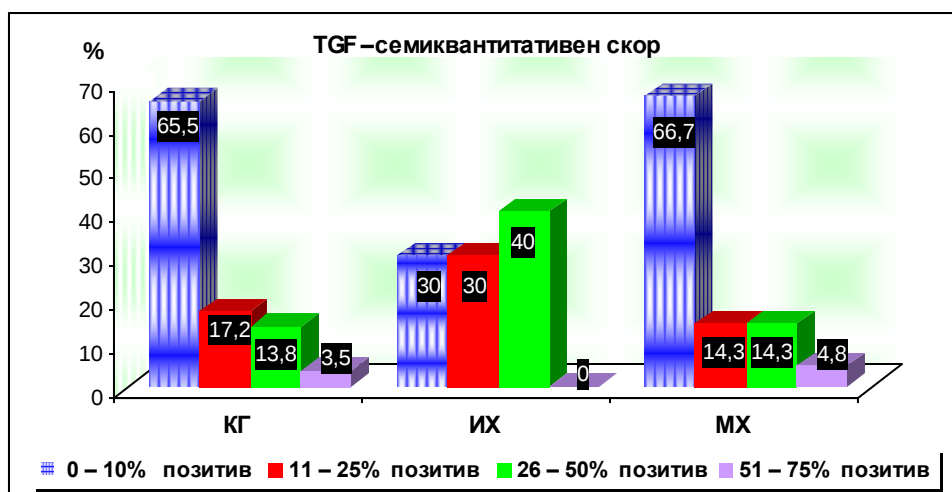
Анализата на резултатите од експресија на TGF β 1 прикажа дека најголем дел од пациентите со креирана АВФ имаат скор 0 т.е. 0-10% експресија на овој маркер. Пациентите со афункционална АВ фистула имаат незначајно повисока експресија на овој маркер во однос на пациентите со функционална АВФ.

TGF бета - семиквантитативен скор



Слика 7

Меѓутоа, кога се направи споредба со пациентите кои имаат афункционална АВ фистула и интимална хиперплазија, најдовме дека кај нив постои значајно поголема експресија на овој маркер во однос на останатите пациенти.



Слика 8

Експресијата за КИ 67 кај најголем број од испитаниците беше незначителна. Само кај 2 пациенти, од групата со интимална хиперплазија, вредностите беа помеѓу 11-25%, т.е. скор 1+. Кај сите останати беше добиен скор 0, што значи експресија од 0-10%.

Волку големо присуство на миофибробласти во интимата можеби на прв поглед изненадува, но тоа е слично со наодот на оној од мултицентричната студија National Institutes of Health Hemodialysis fistula Maturation (HFM) каде беше опишан дека 87,8% од примероците од 204 пациенти имале претходно присутна интимална хиперплазија, со мнозинско присуство на миофибробласти и мазни мускулни клетки во интимата како и студијата на Овенс и сор (85).

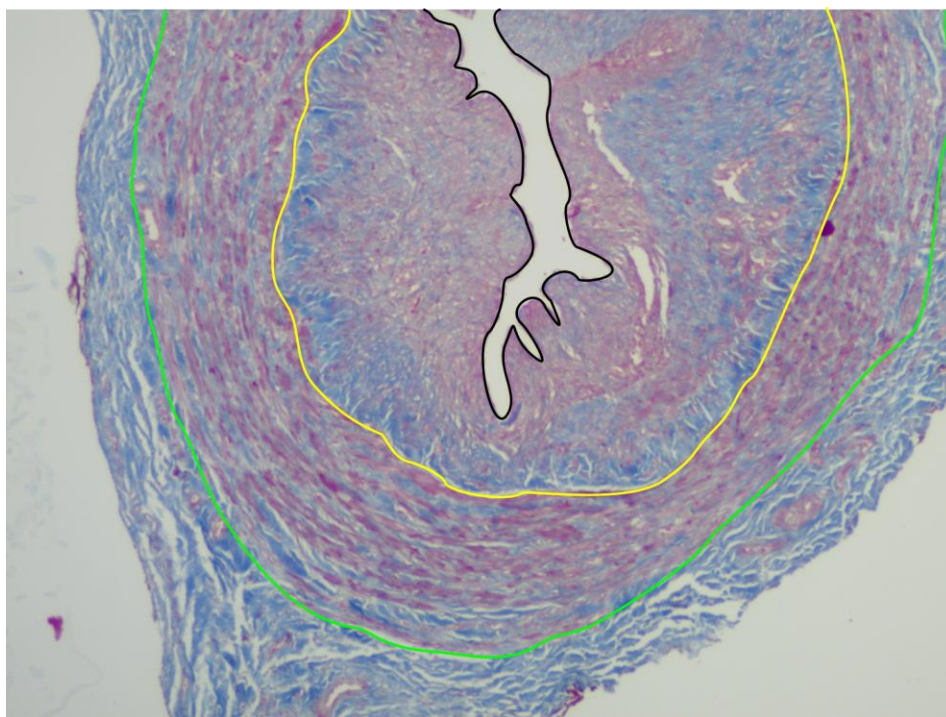
5.3.4. Хистоморфометриски анализи

Стеноза на луменот на вената изнесуваше просечно 71%, при тоа не постоеше значајна разлика помеѓу групите со функционална и афункционална АВФ, единствено се најде незначително поголема стеноза кај пациентите со интимална хиперплазија.

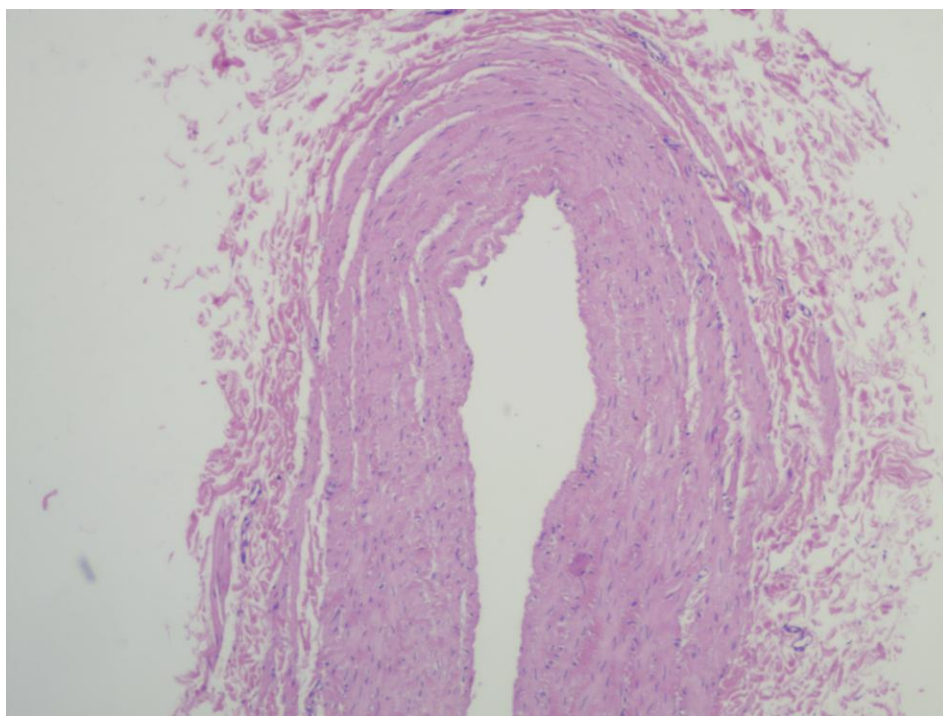
При испитување на односот на дебелина и површина помеѓу интимата и медијата не се најде значајна разлика меѓу пациентите со функционална и афункционална АВФ. Се разбира, постоеше значајна разлика помеѓу двете подгрупи во групата со афункционална АВФ. При испитување на

одност на максимална дебелина на интимата во однос на дебелината на медијата не најдовме значајни разлики меѓу пациентите.

Во нашата група на испитаници најдовме широк дијапазон на стеноза на луменот на АВФ и тоа, од минимална до над 95%. Меѓутоа, она што можеби изненадува е дека овој наод е сличен и кај пациентите со функционална и со афункционална АВФ. Иако кај сите пациенти пред креирање на фистулата беше направен УЗ Доплер на крвните садови, оваа стеноза не можеше да се види. Истотака, не се најде разлика во однос на дебелината и површината на одделните делови на венскиот сид помеѓу пациентите со функционална и афункционална АВФ. Односот помеѓу максимална дебелина на интимата во однос на медијата не беше значајно различен меѓу двете групи. Присуството на интимална или медијална хиперплазија пред креирање на АВФ статистички не беше поврзано со нејзино понатамошно рано откажување.



Слика 9. Пресек на венски сад. Со црна линија обележан е луменот, со жолта границите на интимата, а со зелена на медијата. Се гледа изразена стеноза на луменот, изразена интимална хиперплазија и нешто помала медијална хипетрофија.



Слика 10. Пресек на венски сад. Се гледа нормална архитектура со присутен лумен, еден ред на интимални клетки и неколку редови на клетки на медијата.

5.4. Наоди на венските садови по раното откажување на АВФ (поделба во подгрупи)

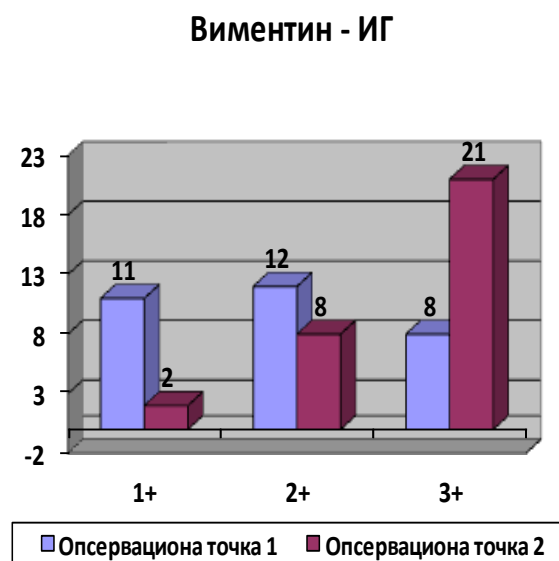
5.4.1. Биохемиски маркери

Во групата со интимална хиперплазија споредено со групата со медијална хипертрофија, несигнификантно ($p > 0,05$) почесто се регистрираат пониски просечни вредности на еритроцити, хемоглобин и хематокрит, како и несигнификантно повисоки вредности на леукоцитите. Пациентите со интимална хиперплазија имаат значајно пониски вредности на тромбоцити во однос на останатите пациенти. Иако овие вредности се пониски, тие сепак се над долната граница за референтни вредности за тромбоците. Во однос на електролитниот статус, се најде дека пациентите со афункционална АВФ и интимална хиперплазија имаат незначајно повисоки вредности на калциум и

фосфати во однос на другите пациенти. И останатите биохемиски маркери кои беа испитани беа релативно слични помеѓу двете подгрупи, сем вредностите за креатинин кои беа статистички значајно повисоки кај пациентите со интимална хиперплазија во однос на пациентите со медијална хиперплазија.

5.4.2. Имунохистохемиски наоди

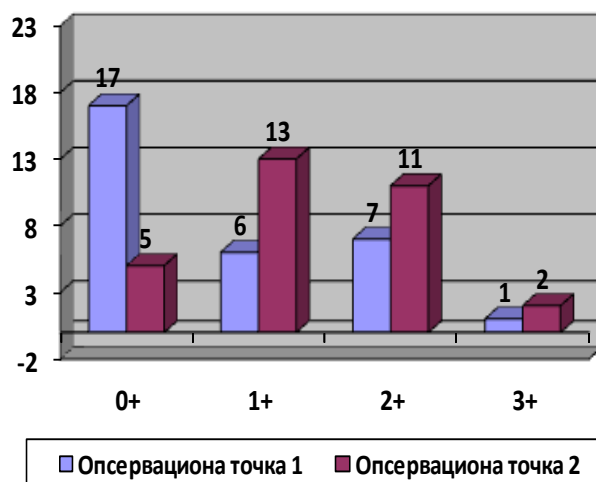
Статистичката анализа на експресијата на Виментин пред креирањето на АВФ и по нејзиното рано откажување покажа значително посилен експресија на овој маркер во втората група (табела 53).



Слика 11

И при испитување на вредностите на $TGF\ \beta 1$, се најде значајно поголема експресијата на овој маркер помеѓу првата и втората АВФ.

ТГФ бета - ИГ



Слика 12

Како пред креирање на првата, така и по нејзиното рано откажување не се најде експресија на маркерот KI67.

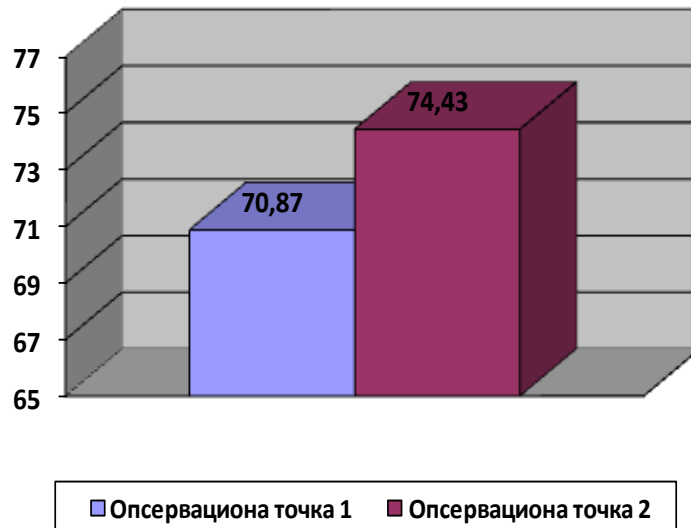
- **Поделба по подгрупи**

Кога се направи споредба помеѓу подгрупите , т.е. пациентите со интимална и медијална хиперплазија како пред креирањето на АВФ така и по нејзиното рано откажување не се најде статистички значајна разлика во однос на вредностите на Виментин и TGF β 1.

5.4.3. Хистоморфометриски наоди

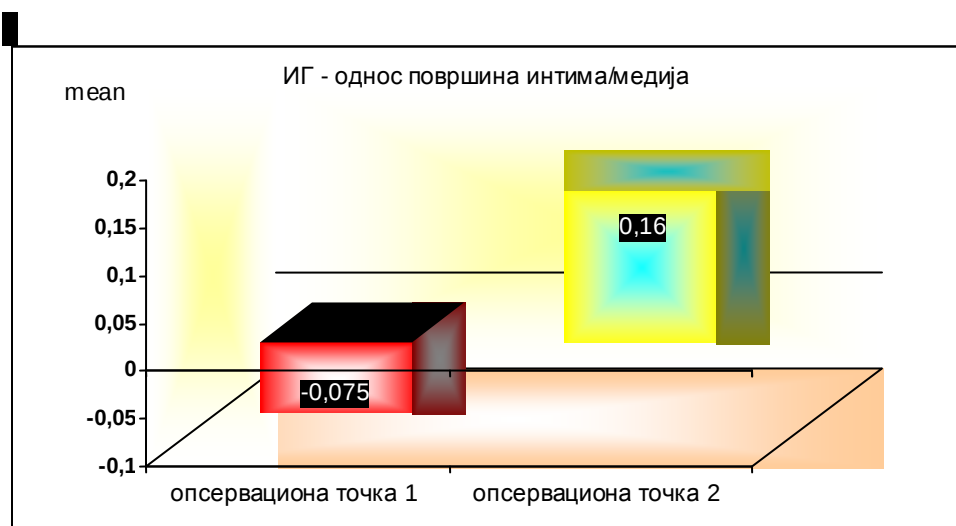
При хистоморфометриските испитувања се најде дека постои значајна разлика во стенозата на луменот на венскиот сад помеѓу двете АВФ, при тоа таа е многу поизразена по откажување на првата фистула (слика 13)

Стеноза на лумен - ИГ



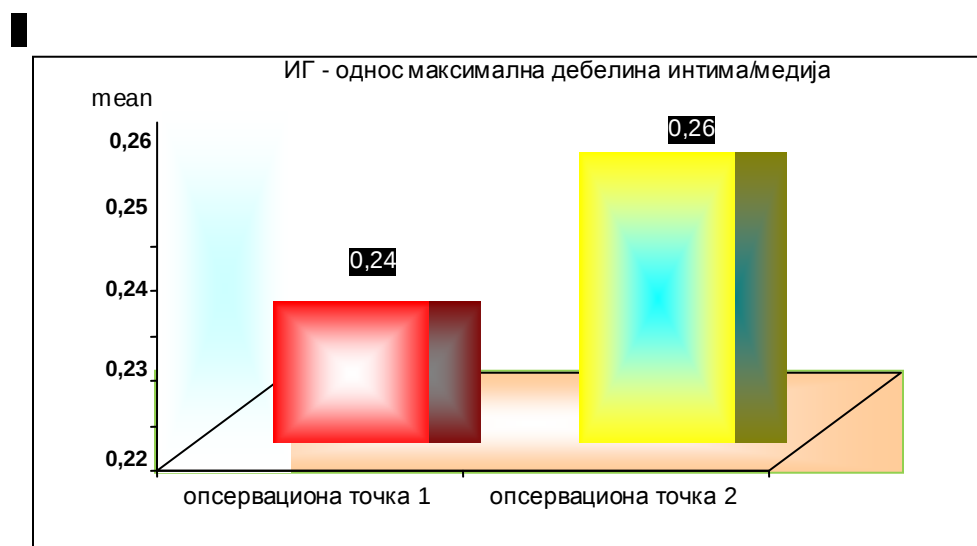
Слика 13

По извршени мерења на односот на дебелина и површина на интимата во однос на медијата се најде значајна разлика во корист на интимата во однос на медијата (слика 14).



Слика 14

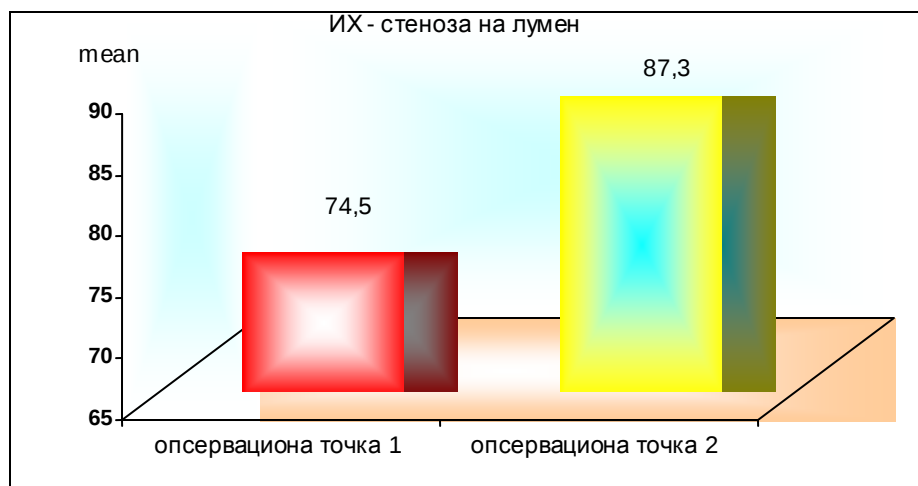
Слично, и односот на максималната дебелина на интимата во однос на медијата покажа значајно зголемување. Ова значи дека по креирање на АВФ настанува значајна интимална хиперплазија, дури и кај АВ фистули кои во старт немале изразена интимална хиперплазија, а зголемувањето на максималната дебелина на интимата во однос на медијата покажува дека постои ексцентрична хиперплазија на интимата (слика 15).



Слика 15

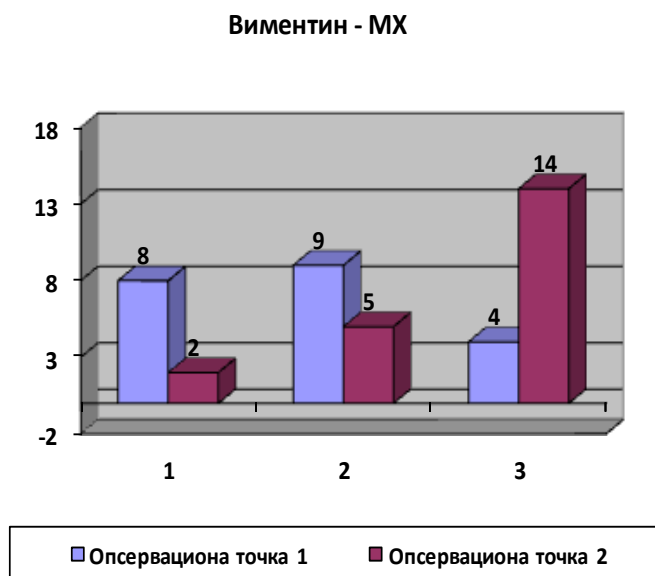
- **Поделба по подгрупи**

Кога се направија споредби меѓу експресијата на имунохистохемиските маркери кај пациентите кои имаат интимална хиперплазија се најде дека постои несигнификантна разлика во експресијата на сите испитувани маркери помеѓу двете точки на мерење. Хистоморфометриските испитувања покажаа значајно зголемување на стенозата на сидот на вената по креирање на АВФ; но несигнификантна разлика во останатите параметри (слика 16)



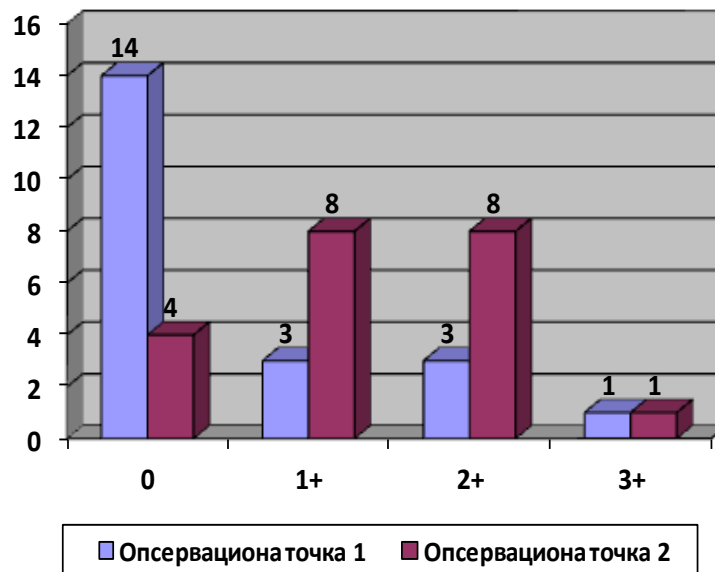
Слика 16

Кај пациентите со медијална хиперплазија беше најдена значајно поголема експресија на Виментин и TGF β 1 помеѓу двете точки на мерење (слика 17)



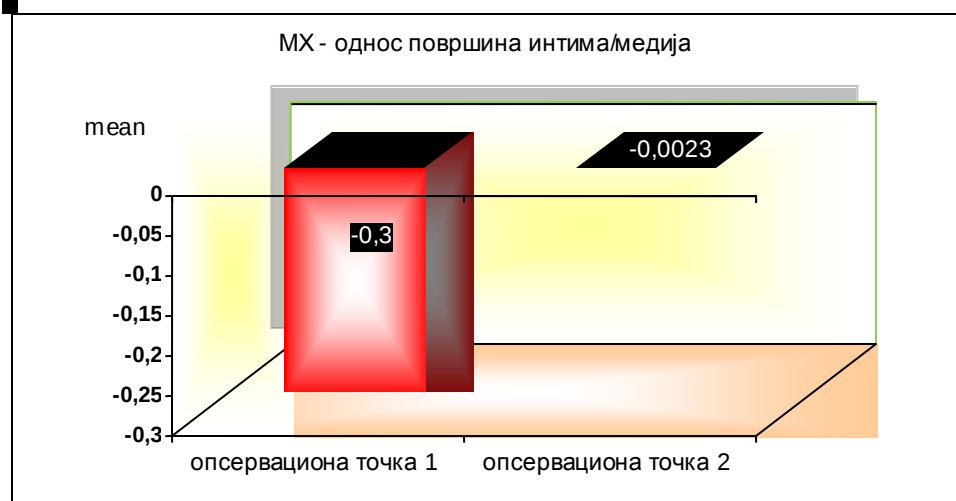
Слика 17

TGF beta - Медијална хипертрофија

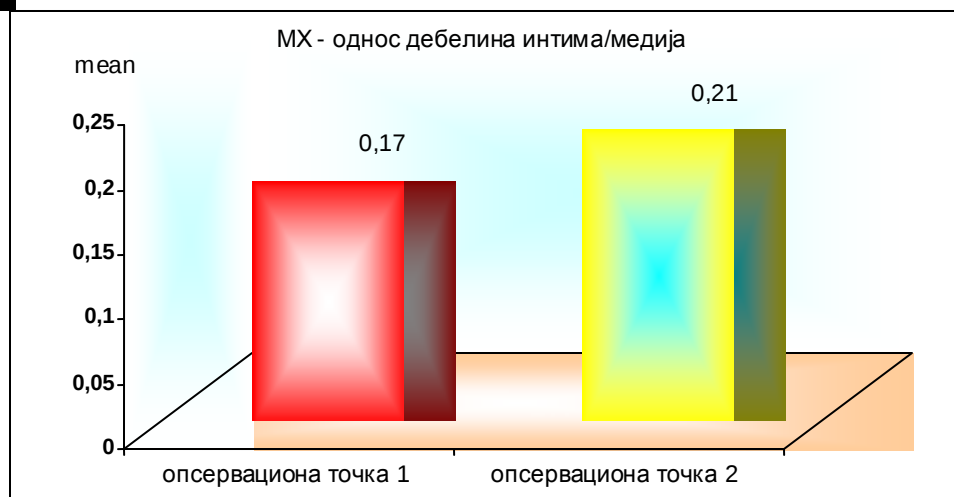


Слика 18

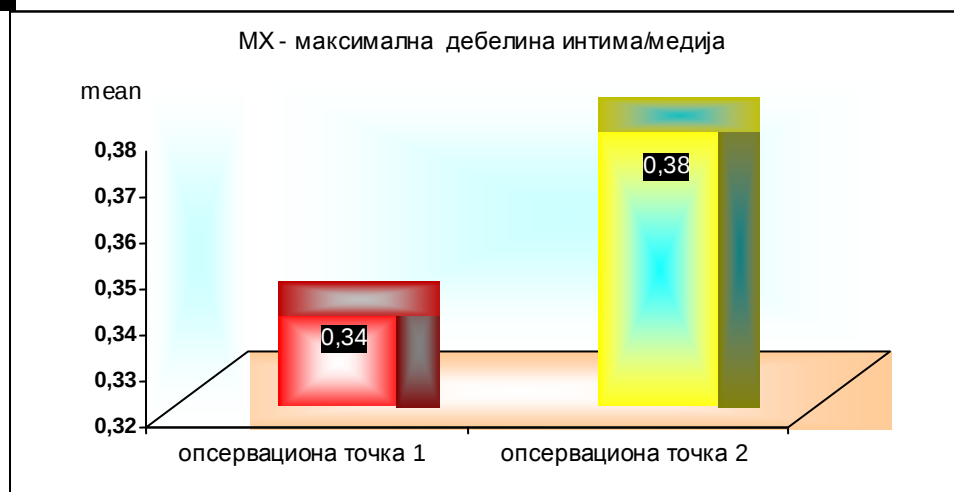
Значајно поголема е стенозата на луменот на вената по креирање на АВФ, а беше најдено и статистички значајно зголемување на дебелината и површината на интимата во однос на медијата, како и на максималната дебелина на интимата во однос на медијата (слика 19).



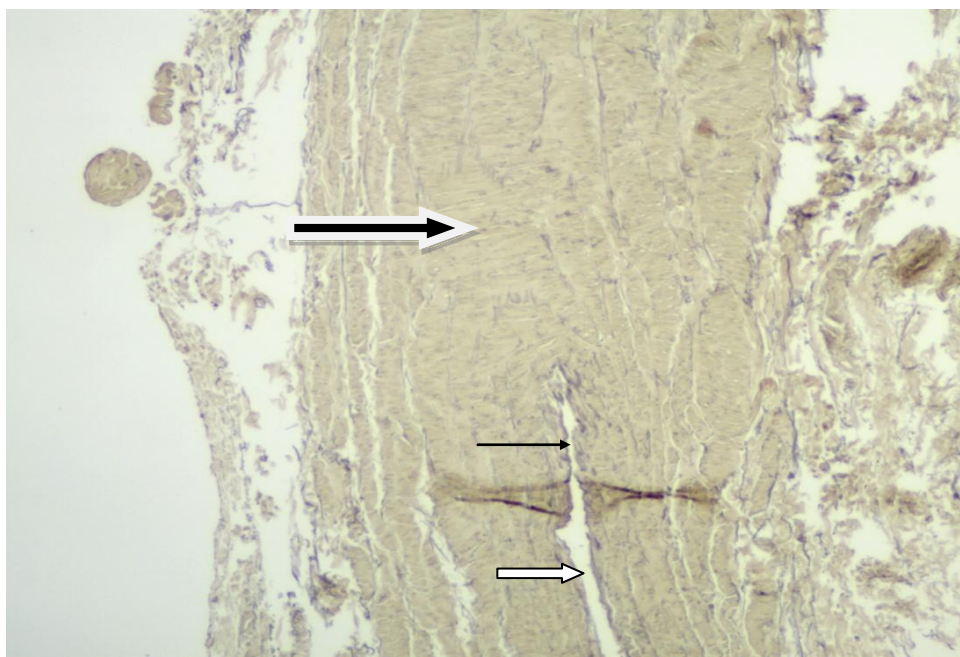
Слика 19



Слика 20



Слика 21



Слика 22 Пресек на вена. Со тенката стелка означен е луменот, со дебелата бела стрелка интимата, а со дебелата црно-бела стрелка обележана е медијата. Се гледа изразена стеноза на луменот, и изразена медијална хипертрофија.

Од анализираните фактори, по направена логистичка регресиона анализа, кај пациентите кај кои постои изразена медијална хиперплазија сигнификантен предиктор за рано откажување на АВФ претставува возраста, т.е. зголемување на возраста за една година ја зголемува шансата за рано откажување на АВФ за 35,4%.

Кај пациентите со претходно присутна интимална хиперплазија, сигнификантни предиктори за рано откажување на АВФ се: полот, повисока експресија на TGF $\beta 1$, како и поголема површина и дебелина на интимата во однос на медијата, т.е. поизразена интимална хиперплазија. При тоа, пациентите од женски пол имаа 6,5 пати поголема шанса за рано откажување на АВФ доколку имаат предходна интимална хиперплазија. Ова донекаде може да се објасни со помалиот дијаметар на крвните садови кај жените. Доколку постои повисока експресија на TGF $\beta 1$ (26-50%) исто така за 6,3 пати се зголемува шансата за рано откажување на АВФ, зголемување на дебелината и површината на интимата во однос на медијата ја зголемуваат веројатноста за рано откажување на АВФ за 42 и 71%, соодветно.

Иако кај поголемиот дел од пациентите каде настапи рано откажување на АВФ, пред нејзиното креирање преминаваше или постоеше само медијална хиперплазија, 21 пациент наспроти 10 пациенти со доминантна интимална хиперплазија, по раното откажување на АВ фистула биоптичкиот наод на дел од венскиот сад покажа статистички значајно зголемување на степенот на интимална хиперплазија во оваа подгрупа на пациенти. Овој наод сугерира дека при рано откажување на АВФ настанува де ново интимална хиперплазија која веројатно е причина за стеноза на вената.

Во нашата група на пациенти најдовме широк дијапазон на задебелување на интимата/медијата и стеноза на луменот, па така, некои од пациентите има многу малку или воопшто немаа неинтимална хиперплазија, додека други пациенти имаа значајна неинтимална хиперплазија со речиси целосна оклузија на луменот. Во групата со поизразена интимална хиперплазија најдовме поврзаности помеѓу односот на површината и дебелината на зидот помеѓу интимата и медијата. Иако, некои пациенти можеби се посклони на развивање на венска неинтимална хиперплазија, како резултат на претеран одговор на ефектите на уремијата, хипертензијата и останати фактори, веројатно е дека и васкуларното ремоделирање (позитивно наспроти негативно) по креирање на АВ фистула игра улога во успешна васкуларна дилатација (17,18a).

Во физиолошки услови, под дејство на висок ламинарен wall shear stress (WSS) настанува секреција на антиинфламаторни и антикоагулантни супстанции (86,87) со што и се смирува активноста на ендотелот, на тој начин се спречува појава на интимална хиперплазија. Во услови на слаб проток и низок WSS како и осцилирачки т.е. нелинеарен проток настанува активација на ендотелните клетки и зголемена експресија на прокоагулантни и антиинфламаторни медијатори кои предизвикуваат ИХ (88). Иако креирање на АВФ доведува до висок проток, неодамнешните студии потврдија дека постојат региони на низок и непрекинат проток и WSS (89). Овие региони најчесто се јукстаанастомотични, а од претходно е познато дека најчесто место на стеноза на вената при АВФ е во близина на анастомозата. Како

последица на тоа, настанува активација на еластолитичката протеазна активност, што доведува до фрагментација на еластичната ламина (90). Како една причина за нивно појавување особено во неоинтимата може да биде појава на миграција на фибробластни клетки од адвентицијата преку медијата во интимата и нивно добивање на SMA експресија и трансформација во миофибробласти под дејство на уремични или инфламаторни инсулти. Потоа, можна е миграција на некои контрактилни мазни мускулни клетки од медијата во интимата и нивна диференција во миофибробласти (19,66,91). И самиот микс на клеточен фенотипови во медијата и интимата може да сугерира дека се работи за активен процес на преминување на контрактилни мазни мускулни клетки во миофибробласти и фибробласти и обратно. Иако не е јасно како миофибробластите мигрираат во интимата, преминацијата на овој клеточен фенотип во стенозираните АВФ сугерира дека овие клетки имаат влијание за неоинтимална хиперплазија која подоцна би довела со стеноза на АВФ (47).

Степенот на експресија на TGF β 1 е во силна причинско последична врска со создавањето на неоинтимална хиперплазија и е значајно поврзан со локалните инфламаторни процеси кои вклучуваат макрофаги и лимфоцити. TGF β 1 претставува цитокин за кој се смета дека има улога во регулација на пролиферацијата и диференцијата на бројни клетки (92). Се смета дека делува преку врзување со рецептори на клеточната површина. Физиолошки, тој е меѓу главните цитокини кои имаат улога во процесот на заздравување на рана по повреда на ткивото (93). Патолошки, пораст или намалување на експресијата на овој цитокин е поврзано со бројни болести – фиброзна болест на бубрегот, црниот дроб и белите дробови, зголемена депозиција на екстрацелуларен матрикс итн (92,93). Намалена експресија е поврзана со атеросклероза (94) бидејќи се смета дека ја инхибира миграцијата и пролиферацијата на макрофагите и има заштитна функција врз ендотелот. Полиморфизам на генот за TGF β 1 исто така е поврзан со различни болести, и тоа, фиброзна болест на белите дробови (95), артериска хипертензија (96,97), миокарден инфаркт (96) и атописки дерматит (98). Неговата експресија е зголемена во неоинтимата на стенозираните АВФ и е во корелација со

бројот на неоинтимални клетки (99,26,100). Се смета дека се создава локално од мазните мускулни клетки во медијата и неоинтимата, како и од макрофагите и лимфоцитите во стенозираната лезија на АВФ (26). Тој го стимулира создавањето на протеините на екстраклеточен матрикс и ја инхибира нивната деградација (92). Ја зголемува експресијата на PDGF (platelet derived growth factor) и FGF (fibroblast growth factor) кои претставуваат важни медијатори во пролиферацијата на мазните мускулни клетки и/или нивна миграција во интимата (101,102) како и акумулација на екстраклеточните матрикс протеини што е карактеристика на неоинтималната хиперплазија. При стенозирана АВФ PDGF и FGF имаат зголемена експресија (101). Па така, локално аплициран TGF β 1 предизвикува поизразено задебелување на интимата во споредба со плацебо во анимални модели (103), а додавање на неутрализирачки анти TGF β 1 ја намалува интималната хиперплазија. Зголемената експресија на TGF β 1 при стенозирани АВФ може да се смета како локален феномен кој се јавува по повреда и не доведува до системско зголемување на серумските нивоа на TGF β 1 (103).

Можни импликации на присутвото на различни клеточни фенотипови во неоинтимата на вените кои беа добиени при креирање на нов васкуларен пристап и од афункционалните АВФ се дека васкуларните повреди пред креирање на васкуларниот пристап (од фактори како уремија, оксидативен стрес и инфламација) и за време и по неговото креирање (од фактори како WSS, хируршка повреда) можеби доведуваат до различна фенотипска клеточна диференцијата и со тоа различен одговор на васкуларна повреда.

Самите механизми кои доведуваат до ендотелна дисфункција и преегзистирачка ИХ се веројатно последица на уремијата, оксидативниот стрес и инфламацијата, и не се доволно разјаснети, и поради тоа потребни се дополнителни испитувања за да се утврди дали доколку се делува врз ендотелната функција пред креирање на васкуларниот пристап може да се подобри матурацијата на АВ фистула и превенира нејзината стеноза и дали типот на терапија треба да биде различен пред и по креирање на васкуларниот пристап.

Можноста да се предвиди пред или во тек на креирањето на АВФ кои вени се ризични за стеноза, па интревеницијата да биде модифицирана според тој наод останува сеуште желба. Преоперативна дијагноза на проблематични вени е можна во некои случаи преку физикален преглед, употреба на дуплекс ултразвук или венографија. Сепак, не може секогаш да се процени дебелината на сидот. Поради тоа, потребни се дополнителни интраоперативни мерки за да се добие поточна дијагноза. Тука спаѓаат директен визуелен преглед, палпација на вената, прошириување на вената со раствор заситен со хепарин и последователно палпирање на присутниот трил по должина на вената. Доколку наодот сугерира преегзистирачка болест на вената, потребна е биопсија на дел од вената. При добиен позитивен наод, може да се очекува зголемен ризик за рано откажување на АВФ. Според тоа и би се презеле чекори во иднина. Па така, доколку не се најде друга вена која е здрава, потребно е да се размисли за поставување на АВ графт.

6. ЗАКЛУЧОК

Проблемите поврзани со афункционалност на васкуларниот пристап кај пациентите на хронична хемодијализа се големи и се повеќе ќе растат како се зголемува дијализниот стаж на пациентите и преваленцата на дијализната популација.

Во физиолошки услови, по креирање на АВ фистула под дејство на постојан зголемен линеарен проток настанува лачење на антиинфламаторни и антикоагулантни материи кои го смируваат луменот и доведуваат до дилатација на сидот на вената. При патолошки услови, постои нелинеарен проток, тоа доведува до лачење на инфламаторни и прокоагулантни материи. Тие доведуваат до зголемена миграција на миофибробласти и мазни мускулни клетки во интимата со што настанува нејзина хипертрофија и стеноза на луменот на вената, што подоцна придонесува до нејзина оклузија и откажување на АВ фистула.

Нашите резултати покажаа дека постои различен степен на интимална хиперплазија и медијална хипертрофија кај пациентите со ХББ и пред креирање на АВ фистула. По нејзиното креирање кај пациентите каде постои рано откажување постои зголемување на степенот на интимална хиперплазија. Доминантен клеточен фенотип претставуваат миофибробластите иако присутни се и други клеточни видови.

Механизмот на рано откажување на АВ фистула е далеку од целосно разјаснет. Потребни се дополнителни испитувања за негово разјаснување. Потребно е да се утврди дали доколку се делува врз ендотелната функција пред креирање на васкуларниот пристап може да се подобри матурацијата на АВ фистула и превенира нејзината стеноза и дали типот на терапија треба да биде различен пред и по креирање на васкуларниот пристап. Исто така, потребно е изнаоѓање на подобри преоперативни дијагностички методи за откривање на проблематични вени кои имаат склоност кон стеноза, со што би можело да се делува превентивно, или доколку тоа не е можно, да се бара нов тип на пристап за хемодијализа, без да се прават непотребни оперативни зафати кај пациентите.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Riella MC, Roy-Chaudhury P. Vascular access in haemodialysis: strengthening the Achilles' heel. *Nat Rev Nephrol.* 2013 Jun;9(6):348-57. doi: 10.1038/nrneph.2013.76. Epub 2013 Apr 16. Review.
2. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for vascular access 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48 suppl 1:S176–S322. [PubMed: 16813989]
3. Allon M, Robbin ML. Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: problems and solutions. *Kidney Int.* 2002; 62:1109–1124. [PubMed: 12234281]
4. Dember LM, Beck GJ, Allon M, et al. Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *JAMA.* 2008; 299:2164–2171. [PubMed: 18477783]
5. Hernandez T, Saudan P, Berney T et al. Risk factors for early failure of native arteriovenous fistulas. *Nephron Clin Pract* 2005; 101:c39–c44
6. Wasse H¹, Huang R, Naqvi N, Smith E, Wang D, Husain A. Inflammation, oxidation and venous neointimal hyperplasia precede vascular injury from AVF creation in CKD patients. *J Vasc Access.* 2012 Apr-Jun;13(2):168-74.
7. Lee T¹, Chauhan V, Krishnamoorthy M, Wang Y, Arend L, Mistry MJ, El-Khatib M, Banerjee R, Munda R, Roy-Chaudhury P. Severe venous neointimal hyperplasia prior to dialysis access surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jul;26(7):2264-70.
8. Langer S, Kokozidou M, Heiss C et al. Chronic Kidney Disease aggravates Arteriovenous Fistula damage in rats. *Kidney Int* 2010
9. Kokubo T¹, Ishikawa N, Uchida H, Chasnoff SE, Xie X, Mathew S, Hruska KA, Choi ET. CKD accelerates development of neointimal

- hyperplasia in arteriovenous fistulas. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Jun;20(6):1236-45.
10. Lok CE ,Allon M,Moist L e tal.Risk equation determining unsuccessful cannulation events and failure to maturation in arteriovenous fistulas (REDUCEFTMI). *JamSocNephrol* 2006;17:3204–3212
 11. Monroy-Cuadros M,Yilmaz S,Salazar-Banuelos A et al.Risk factors associated with patency loss of hemodialysis vascular access within 6 months. *ClinJAmSocNephrol* 2010;5:1787–1792
 12. Michelle K. Fitts,^{1,§} Daniel B. Pike,^{1,§} Kasey Anderson,¹ and Yan-Ting Shiu .Hemodynamic Shear Stress and Endothelial Dysfunction in Hemodialysis Access *Open Urol Nephrol J.* 2014; 7(Suppl 1 M5): 33–44.
 13. Field M¹, MacNamara K, Bailey G, Jaipersad A, Morgan RH, Pherwani AD Primary patency rates of AV fistulas and the effect of patient variables.*J Vasc Access.* 2008 Jan-Mar;9(1):45-50.
 14. Rajabi-Jagahrgh E, Krishnamoorthy MK, Wang Y, Choe A, Roy-Chaudhury P, Banerjee RK. Influence of temporal variation in wall shear stress on intima-media thickening in arteriovenous fistulae. *Semin Dial.* 2013 Jul-Aug;26(4):511-9.
 15. Lee T., Novel paradigms for dialysis vascular access: downstream vascular biology--is there a final common pathway? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 2194-2201
 16. Lee T, Wadehra D. Genetic Causation of Neointimal Hyperplasia in Hemodialysis Vascular Access Dysfunction. *Semin Dial.* 2012 ; 25(1): 65–73. doi:10.1111/j.1525-139X.2011.00967
 17. Roy-Chaudhury P, Sukhatme VP, Cheung AK. Hemodialysis vascular access dysfunction: a cellular and molecular viewpoint. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:1112–1127. [PubMed: 16565259]
 18. Lee T, Roy-Chaudhury P. Advances and new frontiers in the pathophysiology of venous neointimal hyperplasia and dialysis access

- stenosis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009; 16:329–338.
[PubMed:19695501]
19. Shi Y, O'Brien JE, Fard A, Mannion JD, Wang D, Zalewski A. Adventitial myofibroblasts contribute to neointimal formation in injured porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 1655-64
 20. 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 Dec;84(6):1076-8.
 21. Kazemzadeh GH,¹ Modaghegh MHS,¹ Ravari H,¹ Daliri M,² Hoseini L,³ and Nateghi M. Primary patency rate of native AV fistula: long term follow up. *Int J Clin Exp Med* 2012;5(1):173-178
 22. Patel ST, Hughes J, Mills JL. 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
 23. Huijbregts H, Bots M, Wittens C et al. Haemodialysis Arteriovenous Fistula Patency Revisited: Results of a Prospective, Multicentre Initiative. *Clin J Am Nephrol* 2008; 3: 714- 719.
 24. Roy-Chaudhury P. Endothelial Progenitor Cells, Neointimal Hyperplasia, and Haemodialysis Vascular Access Dysfunction : Novel Therapies for Recalcitrant Clinical Problem. *Circulation* 2005; 112: 3-5
 25. Diao Y GM, Guthrie S, Scott E, Segal MS. Role of circulating progenitor cells in the development of venous intimal hyperplasia. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 58A-9A.
 26. Stracke S, Konner K, Kostlin I, Friedl R, Jehle PM, Hombach V, Keller F, Waltenberger J. Increased expression of TGF-beta1 and IGF-I in inflammatory stenotic lesions of hemodialysis fistulas. *Kidney Int* 2002; 61: 1011-9
 27. Perera GB, Mueller MP, Kubaska SM, Wilson SE, Lawrence PF, Fujitani RM: Superiority of autogenous arteriovenous hemodialysis

- access: Maintenance of function with fewer secondary interventions. *Ann Vasc Surg* 18:66-73, 2004
28. Huber TS, Carter JW, Carter RL, Seeger JM: Patency of autogenous and polytetrafluoroethylene upper extremity arteriovenous hemodialysis accesses: A systematic review. *J Vasc Surg* 38:1005-1011, 2003
 29. Nassar GM, Ayus JC: Infectious complications of the hemodialysis access. *Kidney Int* 60:1-13, 2001
 30. Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, Leavey SF, Port FK: Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. *Kidney Int* 60:1443-1451, 2001
 31. May RE, Himmelfarb J, Yenicesu JM et al. Predictive measures of vascular access thrombosis: a prospective study. *Kidney Int* 1997; 52: 1656–1662
 32. Langer S, Kokozidou M, Heiss C et al. Chronic Kidney Disease aggravates Arteriovenous Fistula damage in rats. *Kidney Int* 2010
 33. Nazzal MM, Neglen P, Naseem J, Christenson JT, al-Hassan HK: The brachiocephalic fistula: A successful secondary vascular access procedure. *Vasa* 19:326-329, 1990
 34. Goff CD, Sato DT, Bloch PH, et al: Steal syndrome complicating hemodialysis access procedures: Can it be predicted? *Ann Vasc Surg* 14:138-144, 2000
 35. Gradman WS, Cohen W, Haji-Aghaii M: Arteriovenous fistula construction in the thigh with transposed superficial femoral vein: Our initial experience. *J Vasc Surg* 33:968-975, 2001
 36. Huber TS, Seeger JM: Approach to patients with “complex” hemodialysis access problems. *Semin Dial* 16:22-29, 2003

37. Schwab SJ, Buller GL, McCann RL, Bollinger RR, Stickel DL: Prospective evaluation of a Dacron cuffed hemodialysis catheter for prolonged use. *Am J Kidney Dis* 11:166-169, 1988
38. Cimochowski GE, Worley E, Rutherford WE, Sartain J, Blondin J, Harter H: Superiority of the internal jugular over the subclavian access for temporary dialysis. *Nephron* 54:154-161, 1990
39. Hernandez D, Diaz F, Suria S, et al: Subclavian catheter-related infection is a major risk factor for the late development of subclavian vein stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 8:227-230, 1993
40. Dixon BS. Why don't fistulas mature? *Kidney Int.* 2006; 70:1413–1422. [PubMed: 16883317]
41. Gibyeli Genek D, Tuncer Altay C, Unek T, Sifil A, Seçil M, Camsari T. Can primary failure of arteriovenous fistulas be anticipated? *Hemodial Int.* 2014 Aug 29.
42. Asif A, Roy Chaudhury P, Beathard G et al. Early Arteriovenous fistula Failure: A Logical Proposal For When and How to intervene. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 332-339
43. Roy-Chaudhury P, Spergel L, Besarab A et al. Biology of arteriovenous fistula failure. *J Nephrol* 2007; 20: 150- 163
44. He C¹, Charoenkul V, Kahn T, Langhoff E, Uribarri J, Sedlacek M. Impact of the surgeon on the prevalence of arteriovenous fistulas. *ASAIO J.* 2002 Jan-Feb;48(1):39-40
45. Brahmabhatt A¹, NievesTorres E¹, Yang B¹, Edwards WD², Roy Chaudhury P³, Lee MK⁴, Kong H⁴, Mukhopadhyay D⁵, Kumar R⁶, Misra S⁷. The role of Icx-1 in the pathogenesis of venous neointimal hyperplasia associated with hemodialysis arteriovenous fistula. *PLoS One.* 2014 Jul 18;9(7):e102542.
46. Duque JC, Vazquez-Padron RI. Myofibroblasts: the ideal target to prevent arteriovenous fistula failure? *Kidney Int.* 2014 Feb;85(2):234-6.

47. Roy- Chaudhury P, Arend L, Zhang J et al. Neointimal Hyperplasia in Early Arteriovenous Fistula Failure. *Am J Kidney Disease* 2007; 50: 782-770.
48. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif.* 2001; 19:53–61. [PubMed: 11114578]
49. Spittle MA, Hoenich NA, Handelman GJ, Adhikarla R, Homel P, Levin NW. Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38:1408–1413. [PubMed:11728983]
50. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12:1549–1557. [PubMed: 11423586]
51. Girndt M, Heine GH, Ulrich C, Kohler H. Gene polymorphism association studies in dialysis: vascular access. *Semin Dial.* 2007; 20:63–67. [PubMed: 17244124]
52. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation.* 1998; 97:916–931. [PubMed: 9521341]
53. Basaran O, Atac FB, Karakayali F, Aliosmanoglu I, Yagmurdu MC, Ozdemir FN, Haberal M. Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 (VNTR) polymorphism and vascular access graft thrombosis. *J Invest Surg.* 2007; 20:49–53. [PubMed: 17365407]
54. Lim PS, Hung WR, Wei YH. Polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase gene: its impact on plasma homocysteine levels and carotid atherosclerosis in ESRD patients receiving hemodialysis. *Nephron.* 2001; 87:249–256. [PubMed: 11287760]
55. Kim Y, Jeong SJ, Lee HS, Kim EJ, Song YR, Kim SG, Oh JE, Lee YK, Seo JW, Yoon JW, Koo JR, Kim HJ, Noh JW, Park SH. Polymorphism in the promoter region of the klotho gene (G-395A) is associated with

- early dysfunction in vascular access in hemodialysis patients. *Korean J Intern Med.* 2008; 23:201–207. [PubMed: 19119257]
56. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.* 1997; 82:291–295. [PubMed: 9129943]
 57. Himmelfarb J, Hakim RM. Oxidative stress in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003; 12:593–598. [PubMed: 14564195]
 58. Durante W. Heme oxygenase-1 in growth control and its clinical application to vascular disease. *J Cell Physiol.* 2003; 195:373–382. [PubMed: 12704646]
 59. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003; 92:827–839. [PubMed: 12730128]
 60. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001; 17:463–516. [PubMed: 11687497]
 61. Remuzzi A, Ene-Iordache B, Mosconi L, Bruno S, Anghileri A, Antiga L, Remuzzi G: Radial artery wall shear stress evaluation in patients with arteriovenous fistula for hemodialysis access. *Biorheology* 40:423–430, 2003
 62. Paszkowiak JJ, Dardik A: Arterial wall shear stress: Observations from the bench to the bedside. *Vasc Endovascular Surg* 37:47–57, 2003
 63. Mezzano D, Pais EO, Aranda E, Panes O, Downey P, Ortiz M, Tagle R, Gonzalez F, Quiroga T, Caceres MS, Leighton F, Pereira J: Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int* 60:1844–1850, 2001
 64. Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Zhang J, Narayana A, Desai P, Melham M, Duncan H, Heffelfinger SC: Hemodialysis vascular access dysfunction: From pathophysiology to novel therapies. *Blood Purif* 21:99–110, 2003

65. Shi Y, O'Brien JEt Jr, Mannion JD, Morrison RC, Chung W, Fard A, Zalewski A: Remodeling of autologous saphenous vein grafts. The role of perivascular myofibroblasts. *Circulation* 95:2684–2693,1997
66. Scott NA, Cipolla GD, Ross CE, Dunn B, Martin FH, Simonet L, Wilcox JN: Identification of a potential role for the adventitia in vascular lesion formation after balloon over stretch injury of porcine coronary arteries. *Circulation* 93:2178–2187,1996
67. Roy-Chaudhury P, McKee L, Miller M, Reaves A, Armstrong J, Duncan H, Munda R, Kelly B, Heffelfinger S: Adventitial fibroblasts contribute to venous neointimal hyperplasia in PTFE dialysis grafts[Abstract]. *JAmSocNephrol* 12:301A,2001
68. Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S, Tokuhisa T, Hirai H, Makuuchi M, Hirata Y, Nagai R: Hematopoietic stem cells differentiate in to vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *NatMed* 8:403–409,2002
69. Urbich C, Dimmeler S: Endothelial progenitor cells: Characterization and role in vascular biology. *CircRes* 95:343–353,2004
70. Szmitko PE, Fedak PW, Weisel RD, Stewart DJ, Kutryk MJ, Verma S: Endothelial progenitor cells: New hope for a broken heart. *Circulation* 107:3093–3100,2003
71. Werner N, Junk S, Laufs U, Link A, Walenta K, Bohm M, Nickenig G: Intravenous transfusion of endothelial progenitor cells reduces neointima formation after vascular injury. *CircRes* 93:e17–e24,2003
72. Corpataux JM, Haesler E, Silacci P et al. Low pressure environment and remodelling of the forearm vein in Brescia-Cimino haemodialysis access. *NephrolDialTransplant* 2002; 17:1057–1062
73. Wali MA, Eid RA, Dewan M, Al-Homrany MA. Pre-existing histopathological changes in the cephalic vein of renal failure patients before arterio-venous fistula (AVF) construction. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Oct;12(5):341-8.

74. Wali MA, Eid RA, Dewan M, Al-Homrany MA. Intimal changes in the cephalic vein of renal failure patients before arterio-venous fistula (AVF) construction. *J Smooth Muscle Res.* 2003 Aug;39(4):95-105.
75. Rajabi-Jagahrgh E, Krishnamoorthy MK, Wang Y, Choe A, Roy-Chaudhury P, Banerjee RK. Influence of temporal variation in wall shear stress on intima-media thickening in arteriovenous fistulae. *Semin Dial.* 2013; 26(4):511–9. [PubMed: 23278290]
76. Papaioannou TG, Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods. *Hellenic JCardiol.* 2005; 46(1):9–15. [PubMed: 15807389]
77. Caro CG, Fitz-Gerald JM, Schroter RC. Arterial wall shear and distribution of early atheroma in man. *Nature.* 1969; 223(5211):1159–60. [PubMed: 5810692]
78. Langille BL, O'Donnell F. Reductions in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent. *Science.* 1986; 231(4736):405–7. [PubMed: 3941904]
79. Kassab GS, Navia JA. Biomechanical considerations in the design of graft: the homeostasis hypothesis. *Annu Rev Biomed Eng.* 2006; 8:499–535. [PubMed: 16834565]
80. Krishnamoorthy MK, Banerjee RK, Wang Y, Zhang J, Roy AS, Khoury SF, et al. Hemodynamic wall shear stress profiles influence the magnitude and pattern of stenosis in a pig AV fistula. *Kidney Int.* 2008; 74(11):1410–9. [PubMed: 18818686]
81. Rajabi-Jagahrgh E, Krishnamoorthy MK, Wang Y, Choe A, Roy-Chaudhury P, Banerjee RK. Influence of temporal variation in wall shear stress on intima-media thickening in arteriovenous fistulae. *Semin Dial.* 2013; 26(4):511–9. [PubMed: 23278290]
82. 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. [PubMed: 17699225]

83. Hammes, M. Technical Problems in Patients on Hemodialysis. InTech; 2011. [cited 2014 February 17].
84. Brunet P, Gondouin B, Duval-Sabatier A, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, et al. Does uremia cause vascular dysfunction? *Kidney Blood Press Res.* 2011; 34(4):284–90. [PubMed: 21691132]
85. Owens CD, Wake N, Kim JM, Hentschel D, Conte MS, Schanzer A: Endothelial function predicts positive arterial-venous fistula remodeling in subjects with stage IV and V chronic kidney disease. *J VascAccess* 11:329–334, 2010
86. Garanich JS, Pahakis M, Tarbell JM. Shear stress inhibits smooth muscle cell migration via nitric oxide-mediated downregulation of matrix metalloproteinase-2 activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H2244–H2252
87. Frangos JA, Eskin SG, McIntire LV et al. Flow effects on prostacyclin production by cultured human endothelial cells. *Science* 1985; 227: 1477–1479
88. Owens CD. Adaptive changes in autogenous vein grafts for arterial reconstruction: clinical implications. *J Vasc Surg* 2010; 51:736–746
89. Ene-Iordache B, Remuzzi A. Disturbed flow in radial-cephalic arteriovenous fistulae for haemodialysis: low and oscillating shear stress locates the sites of stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27: 358–368
90. Abeles D, Kwei S, Stavarakis G et al. Gene expression changes evoked in a venous segment exposed to arterial flow. *J Vasc Surg* 2006; 44: 863–870
91. Shi Y, O'Brien JE, Fard A et al. Adventitial myofibroblasts contribute to neointimal formation in injured porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 1655–1664
92. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF: Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med* 342:1350–1358, 2000
93. Border WA, Noble NA: Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 331:1286–1292, 1994

94. Grainger DJ, Kemp PR, Metcalfe JC, *et al*: The serum concentration of active transforming growth factor-beta is severely depressed in advanced atherosclerosis. *Nat Med* 1:74–79, 1995
95. Awad MR, El Gamel A, Hasleton P, *et al*: Genotypic variation in the transforming growth factor-beta1 gene: Association with transforming growth factor-beta1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation. *Transplantation* 66: 1014–1020, 1998
96. Cambien F, Ricard S, Troesch A, *et al*: Polymorphisms of the transforming growth factor-b1 gene in relation to myocardial infarction and blood pressure. *Hypertension* 28:881–887, 1996
97. Li B, Khanna A, Sharma V, *et al*: TGF-beta1 DNA polymorphisms, protein levels, and blood pressure. *Hypertension* 33:271– 275, 1999
98. Arkwright PD, Chase JM, Babbage S, *et al*: Atopic dermatitis is associated with a low-producer transforming growth factor b1 cytokine genotype. *J Allergy Clin Immunol* 108:281–284, 2001
99. Ikegaya N, Yamamoto T, Takeshita A, *et al*: Elevated erythropoietin receptor and transforming growth factor-beta1 expression in stenotic arteriovenous fistulae used for hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 11:928–935, 2000
100. Taniguchi Y, Yorioka N, Yamashita K, *et al*: Transforming growth factor-beta1 may be involved in shunt obstruction in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 81:102–105, 1999
101. Jawien A, Bowen-Pope DF, Lindner V, *et al*: Platelet-derived growth factor promotes smooth muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty. *J Clin Invest* 89:507–511, 1992
102. Lindner V, Reidy MA: Proliferation of smooth muscle cells after vascular injury is inhibited by an antibody against basic fibroblast growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:3739–3743, 1991
103. Kanzaki T, Tamura K, Takahashi K, *et al*: In vivo effect of TGFbeta 1. Enhanced intimal thickening by administration of TGFbeta 1 in rabbit arteries injured with a balloon catheter. *ArteriosclerThromb Vasc Biol* 15:1951–1957, 1995