

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**PRİMER ARTERİOVENÖZ FİSTUL YETMEZLİĞİNDE İNSÜLİN
DİRENCİNİN ROLÜ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ramazan KAYA

Tez Danışmanı

Yard. Doç. Dr. Şehmus ÖZMEN

Nefroloji Bilim Dalı

**DİYARBAKIR
200**

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları İhtisas Eğitim'im süresince bana çalışma şevki veren ve yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım, başta İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU ve Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet Emin YILMAZ olmak üzere Prof. Dr. Fikri CANORUC, Prof. Dr. Vedat GÖRAL, Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Mithat BAHCECİ, Doç. Dr. Kendal YALCIN, Doç. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Doç. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Doç. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Yrd. Doç. Dr. Abdullah ALTINTAŞ, Yrd. Doç. Dr. Kadim BAYAN, Yrd. Doç. Dr. Şenay ARIKAN, Yrd. Doç. Dr. Yekta TÜZÜN, Yrd. Doç. Dr. Timucin ÇİL, Yrd. Doç. Dr. Davut AKIN'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım. Tezimi oluşturmamda büyük emeği geçen tez danışmanım Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Şehmus ÖZMEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D. Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D. ve Biyokimya A.B.D. Başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine, Kalp Damar Cerrahisi A.B.D. Öğretim Üyelerinden Sayın Yrd. Doç. Dr. Hikmet İYEM'e, İç Hastalıkları Araştırma Görevlilerinden Sayın Dr. Zuhat URAKÇI'ya, tezimin yapım aşamasında yardımlarını benden esirgemeyen Merkez Laboratuvarının değerli çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme, gösterdiği olgunluk ve sabırdan dolayı değerli eşim Sara KAYA'ya, kızım Arin ve Asmin Zeynep ile oğlum Amed Berat ve Ardl'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ramazan KAYA

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Simgeler ve kısaltmalar.....	iii
Şekiller	v
Tablolar	vi
Özet	vii
Summary	viii
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	2
2.1 KBY Evreleri Ve Nedenleri.....	2
2.2 İnsülin Direnci.....	3
2.2.1 Adipokinler rolü	4
2.2.2 Normal Endotel Fonksiyonu.....	6
2.2.3 Endotel Hasarı ve Risk Faktörleri.....	6
2.2.4 İnsülin Direnci Ve Endotel Disfonksiyonu.....	9
2.3 Vasküler Giriş Yolları.....	16
2.3.1 Kateterler.....	16
2.3.2 AVF.....	18
2.3.3 AVG.....	27
2.3.4 AV Fistül ve Graft Komplikasyonları.....	30
3. Gereç Ve Yöntem.....	37
4. Bulgular	39
5. Tartışma Ve Sonuç.....	44
6. Kaynaklar.....	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

ad	: Anlamlı değil
AHA	: Amerikan Heart Association
AS	: Anatomik snuff-box
AV	: Arteriovenöz
AVF	: Arteriovenöz Fistül
AV Gs	: Arteriovenöz Greft
BMI	: Body-mass index, vücut kitle indeksi
C&G	: Cockroft and Gault
CrCl	: Kreatinin klirensi
DTPA	: Dietilen triamin penta asetikasit
EDTA	: Etilendiamintetraasetikasit
EDRF	: Endothelium Derived Relaxing Faaktor
eNOS	: Endotelyal NO sentaz
ESM	: Ekstrasellüler Matriks
ESV	: Ekstrasellüler sıvı volümü
ET-1	: Endotelin-1
GFH	: Glomerul Filtrasyon Hızı
HD	: Hemodiyaliz
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment insülin resistance
ICAM-1	: İntercellüler Adhesion Molecule-1
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri
IV	: İntravenöz
DDKH	: Vasküler düz kas hücreleri
FFA	: Serbest Yağ Asiti
İR	: İnsülin Direnci
L-NMMA	: NG-monometil-L-arjinin
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
MAPK	: Mitojen Activated Protein Kinase
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
NCCs	: Kısa Süreli Kufsız Kateterler
NE	: Norepinefrin

NKF-DOQI	: National Kidney Foundation's Dialysis Outcomes Quality Initiative
NO	: Nitrik Oksit
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-I
PD	: Periton Diyalizi
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PI-3	: Fosfatidil İnoзитol-3
PTFE	: Politetrafloroetilen
RIA	: Radioimmonoassay
RRT	: Renal replasman tedavisi
ROC	: Receiver operator curve
SSSA	: Sempatik Sinir Sistemi Aktivitesi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetersizliğine
TCCs	: Uzun Süreli Kateter
VCAM-1	: Vasküler Adhesion Molecule-1
VYA	: Vücut Yüzey Alanı
VYK	: Vücut Yağ Kütlesi
VSMCs	: Vasküler Düz Kas Hücreleri

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil-1. Çeşitli risk faktörleri oksidatif strese ve endotel disfonksiyonuna yol açar...	8
Şekil-2. pAVF yetmezliği gelişme durumuna göre ortalamaların karşılaştırılması.....	41

TABLÖLAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo-1. Endotel Tarafından Salınan Vazoaktif Maddeler.....	9
Tablo-2. Vasküler Hücrelerde İnsülin Etkilerinin Listesi.....	11
Tablo-3. Tüneli kumlu venöz kateterler.....	18
Tablo-4. AVF Bölgeleri.....	21
Tablo-5. İdeal AVF özellikleri.....	23
Tablo-6. AV fistüllerde tromboz nedenleri.....	26
Tablo-7. AVF Komplikasyonları.....	30
Tablo-8. AV fistüllerin açıldığı bölgeye göre dağılımı.....	39
Tablo-9. Hasta grubunun etyolojiye göre dağılımı.....	39
Tablo-10. pAVF yetmezliği gelişme durumuna göre hastaların karşılaştırılması....	40
Tablo-11. Preoperatif Faktörlerin primer AVF yetmezliğindeki rolü.....	42
Tablo-12. Preoperatif ve Postoperatif Faktörlerin primer AVF yetmezliğindeki rolü.....	42

ÖZET

Giriş: Kronik böbrek yetmezliği (KBY), dünyada ve ülkemizde yol açtığı yüksek morbidite, mortalite ve maliyet nedeniyle artık önemli bir halk sağlığı sorunu kabul edilmektedir. Ülkemizde hemodiyaliz tedavisi gören hastaların yaklaşık % 90'ı tarafından damar ulaşım yolu olarak AV fistül kullanılmaktadır. AV fistüllerin en önemli problemi yüksek oranda görülen fistül başarısızlığıdır. Pek çok çalışmada primer AV fistül yetmezliğinde DM, obezite, yaş, ırk, AV fistülün açıldığı tarafta santral venöz katater yerleştirme öyküsü gibi faktörlerin rolü araştırılmıştır. Bu çalışmamızın amacı da primer AV fistül yetmezliğinde sayılan bu faktörlerin rolüne ilave olarak insülin direncinin rolünü de değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya değişik etyolojiye bağlı SDBY tanısı alan 75 (44 erkek, 31 kadın) hasta alındı. Çalışmaya alınan hastalarda insülin, albumin, 24 saatlik idrarda protein, glukoz, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, parathormon çalışıldı ve BMİ, bel çevresi, vücut yağ oranları hesaplandı Tüm hastalara aynı kalp-damar cerrahı tarafından AVF açıldı; bunlarda post-op 1. günde üfürüm ve trıl varlığı kaydedildi. Hastaların 1 ay sonra fistül yetmezlikleri fistülden en az ardışık 3 seans HD alabilmeleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Merkezimizde primer AV yetmezliği, daha önceki çalışmalarla benzer olarak % 24 bulunmuştur. pAVF yetmezliği gelişen ve gelişmeyen hastalar farklı preoperatif ve postoperatif faktörler açısından karşılaştırıldığında, pAVF yetmezliği gelişenlerde insülin direncinin, yağ kitlesinin, 24 saatte idrar protein miktarının ve BMİ'nin ayrıca serum albumini, postop trıl ve üfürüm saptanma oranının da anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Preoperatif faktörlerin primer AVF yetmezliğindeki rolü logistik regresyon analizi ile araştırıldığında HOMA-IR, albumin ve günlük proteinürinin bağımsız belirtici faktör olduğu görüldü.

Sonuç: Her ne kadar cerrahi özellikler ön planda olsa da insülin direncinin primer AV fistül yetmezliğinde bağımsız bir risk faktörüdür. Bu anlamda daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Serum albumin düzeyi de primer AV fistül yetmezliğinde bağımsız bir risk faktörüdür.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, primer AVF yetmezliği, insülin direnci

SUMMARY

Introduction: Chronic renal failure is a serious health problem due to higher mortality, morbidity and cost rates both in our country and all over the world. A-V fistula is a common pathway for vascular access in patients on hemodialysis, performed in approximately %90 of patients. Major problem of A-V fistula is failure of fistula that is frequently observed. Many previous reports researched effect of DM, obesity, age, gender and replacement of central venous catheter on the same side with A-V fistula on primary A-V fistula failure. Our aim is to evaluate role of insuline resistance as an additional risk factor in primary A-V fistula failure, beside other risk factors mentioned above.

Material and Methods: 75 ESRD patients (44 male and 31 female) with several etiologic causes included to the study. Insuline, albumine, glucose, total cholesterol, LDL-c, HDL-c, trygliseride, parathormone, body lipid rates and 24-hour urine protein levels were examined and BMI, waist diameter were measured. Surgery of A-V fistula was created performed by same surgeon. Presence of murmur and thrill in the first day of postoperative period was recorded. Fistula failure was defined as absence 3 consequent hemodialysis therapy in the first month of postoperative period.

Results: Serum albumine and 24-hour urine protein levels were significantly higher and insuline resistance, postoperative thrill and murmur were significantly more frequent in patients with primary A-V fistula failure than patients without failure. Role of preoperative factors on primary A-V fistula failure is evaluated by logistic regression analysis and revealed out that HOMA-IR, albumine and 24-hour urine protein have an independent predictive value

Conclusion: Rate of primary A-V fistula failure in our study is %24 similar to previous studies. Insuline resistance is an independent risk factor for A-V fistula failure. However further studies with large numbers individuals are required to support this data. Also blood albumine levels is an independent risk factor of primary A-V fistula failure.

Key Words: Chronic renal failure, primary A-V fistula failure, insuline resistance

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), dünyada ve ülkemizde yol açtığı yüksek morbidite, mortalite ve maliyet nedeniyle artık önemli bir halk sağlığı sorunu kabul edilmektedir. Ülkemizde hemodiyaliz tedavisi gören hastaların yaklaşık % 90'ı tarafından damar ulaşım yolu olarak AV fistül kullanılmaktadır. En ideal olanı hastaların hemodiyaliz başlangıcında fonksiyonel kalıcı giriş yoluna sahip olmalarıdır. Fistülün hem büyüklüğü hem de anatomik kalitesi, venöz arteryel komponentlerin matürasyonunu etkiler. Hasta HD'e girmeden önce fistül açılırsa, fistülün olgunlaşması için zaman yaratılmış olur.

AV fistüllerin en önemli problemi yüksek oranda görülen fistül başarısızlığıdır. Bu da ya trombozis ya da olgunlaşmanın olmamasından dolayı olur. AV fistül genç yaş, erkek cinsiyet, diyabetik olmama, düşük BMİ, iskemik kalp hastalığı öyküsünün olmaması, periferik vasküler hastalığın olmaması ile güçlü ilişkisi bulunmuştur.

İnsülin direnci, insülinin yapım yeri olan pankreasın β -hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde beklenen etkilerini oluşturuncaya kadar olan aşamalarda ortaya çıkabilecek herhangi bir etki azalması olarak tanımlanabilir. Kardiyovasküler pek çok risk faktörünün temelinde insülin direnci yatmaktadır. İnsülin sinyalizasyonundaki değişikliklerin endotel hücrelerinde vasküler düzenleyicilerin ekspresyonunu etkileyebileceği gibi vasküler biyolojiyi neovaskülarizasyon vb. durumlarla daha ileri düzeyde de etkileyebilir. Hiperinsülineminin ya da insülin direncinin, aort düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve arter duvarında ekstrasellüler matriks (ESM) proteinlerinin sentezini artırarak aterosklerozun hızlanmasına katkıda bulunduğuna inanılmaktadır.

Pek çok çalışmada primer AV fistül yetmezliğinde DM, obezite, yaş, ırk, AV fistülün açıldığı tarafta santral venöz katater yerleştirme öyküsü gibi faktörlerin rolü araştırılmış; ancak primer AV fistül yetmezliğinin gelişim mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

Çalışmamızdaki amaç, ülkemizde ve bölgemizde sık görülen kronik böbrek yetmezliğinin tedavisinde kullanılan hemodiyaliz işlemi için damar ulaşım yolu olarak kullanılan AV fistüllerde sık görülen primer AV fistül yetmezliğinde insülin direnci varlığını göstermek ve daha önce primer AV fistül yetmezliğinde rolü olduğu düşünülen DM, yaş, obezite ve diğer etkenler ile ilişkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

2. Genel Bilgiler

2.1 KBY Evreleri Ve Nedenleri

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

National Kidney Foundation's Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI) grubu tarafından yayınlanan kılavuzun amacı KBY'nın evrenlenmesini, evre ve komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi belirlemektir (3). GFH azalması ile komplikasyonların ortaya çıkışı ve şiddetinin artışı arasında direk ilişki bulunmaktadır. Yine bu bilgiler ışığında kılavuzda önerilen orta düzeyde GFH azalması olan hastalarda ($< 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) komplikasyonlar değerlendirilmeli ve tedavi edilmeli. Ağır GFH azalması olan hastalar ($< 30 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) nefrologa yönlendirilmeli ve son dönem böbrek yetersizliği ($< 15 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) olan hastalara renal replasman tedavisi (RRT, diyaliz/transplantasyon) başlanmalı.

NKF-DOQI kılavuzuna göre KBY tanımı

1. GFR'de azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması
 2. Böbrek hasarı olsun ya da olmasın, GFR'nin 3 aydan uzun bir sürede $60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ 'den düşük olması
- Johnson ve arkadaşlarından alınmıştır (3).

Kronik böbrek yetmezliğinin en sık görülen nedenler arasında diyabetik nefropati, kronik glomerülonefrit, hipertansiyon, polikistik böbrek hastalığı, ürolojik bozukluklar vardır. Kronik böbrek yetmezliğinin Amerika Birleşik Devletleri'ndeki

en sık rastlanan iki nedeni diyabetik nefropati ve hipertansiyondur. Ülkemizde ise son yıllarda yapılan çalışmalarda KBY'li olguların benzer bir etyolojiye sahip bulunduğu dikkati çekmiştir (4).

2.2 İnsülin Direnci

İnsülin direnci, endojen sekrete edilen veya ekzojen verilen insüline karşı ortaya çıkan bozuk biyolojik yanıttır ya da insulinin metabolik etkilerine karşı direnç durumu olarak da adlandırılabilir. İnsülinin metabolik etkileri endojen olarak üretilen glukozun baskılanması, periferik glukoz tutulumunun ağırlıklı olarak kaslarda glukoneogenezin baskılanması ve yağ dokusundaki lipolizin baskılanmasıdır (5).

Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz uptake azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıt sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenbilmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1,5–2,0 kat yüksek bir seviye oluşur (6). İnsulin direnci tip 2 diabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal OGTT'si olan sağlıklı bireylerin de esansiyel hipertansiyonlu hastaların da % 25'inde insülin direnci saptanmıştır (7). Bu yüzden insulin direnci toplumda sık rastlanan ve yaygın bir fenomendir. İnsülin direncinde yağ dokusu kritik rol oynar. Yetişkinlerde yaşam tarzı ve çevresel faktörler insülin direnci ve santral obezite gelişimi ile ilişkilidir.

İnsülin direnci reseptöre bağlanmadan önceki aşamada, reseptör düzeyinde veya postreseptör düzeyde oluşur. Reseptör öncesi bozukluk genelde genetik mutasyonlardan ve insülin reseptör dağılımındaki bir defekten kaynaklanır. Reseptör düzeyindeki bozukluk, reseptör sayısından, yapısından, bağlanma affinitesinden ve uyarı kapasitesindeki bozukluktan kaynaklanır (8). Yüksek düzeydeki yağ asitleri karaciğerden glukoz çıkışını arttırarak ve kas hücrelerinin glukoz alımını azaltarak insülin direncine yol açar. 1988' de **Reaven** şişmanlık, diabet, hipertansiyon,

hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının tesadüften öte bir sıklıkta aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek, bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür. **Reaven**, bundan yola çıkarak insülin direncini, hiperinsülinemiyi, obeziteyi, glukoz tolerans bozukluğunu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL-kolesterol konsantrasyonunu, hipertansiyon ve koroner hastalıktan oluşan insülin direnci sendromunu (sendrom X) tarif etmiştir. Bu hastalık grubu daha sonra **metabolik sendrom** adını almıştır. Bunlar arasından özellikle insüline bağımlı olmayan diabet, esansiyel hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı, önemi giderek artan morbidite ve mortaliteden sorumlu olmakla birlikte (6) yine de insülin direnci ile bunlar arasındaki bağlantıya ilişkin birçok konu henüz açıklığa kavuşmamıştır (7). Kardiyovasküler pek çok risk faktörünün temelinde insülin direnci yatmaktadır. Ateroskleroz gelişiminde insülin direnciyle ilişkili yüksek düzeyde inflamatuvar sitokinlerin rolü gösterilmiştir (9) .

2.2.1 Adipokinlerin rolü

Santral obezite, insülin direncinde major rol oynar. İnsülin direnci yağ hücrelerinde lipoliz artışına ve serbest yağ asitlerin salınımına yol açar. Artmış yağ asitleri glukoz transportunu ve heksokinaz aktivitesini inhibisyonunu yaparak, insülin reseptörlerinde sinyal iletimini inhibe eder. Yağ dokusu aktif endokrin-parakrin organdır (10). Yağ hücreleri kompleman faktör B, adipisin, açile edici protein üreterek trigliserid sentezini artırır. Yağ hücreleri aynı zamanda TNF α , İL-6, İL-8, İL-10 monosit kematractant protein I, plazminojen aktivatör protein inhibitör-1 gibi inflamatuvar sitokinleri üretir. Adiponektin, leptin, anjiotensin, rezistin gibi adipokinleri de üretirler. Bu adipokinler, ateroskleroz gelişiminde birlikte rol oynar (11).

Adiponektin: Beyaz yağ dokusundan kaynaklanan, antiinflamatuvar ve antiaterojenik özellikleri olan bir proteindir. Adiponektin adhezyon moleküllerinin salınımını ve endotel hücrelerinden monosit adhezyon moleküllerinin salınımını azaltır. Okside olmuş LDL'nin alınımasını azaltır, köpük hücrelerinin oluşumunu engeller. VSMCs (vasküler düz kas hücreleri)' nin proliferasyonu ve göcünü (migrasyon) engeller. Adiponektin hepatik glukoz üretimini azaltır, düz kas hücrelerinde glukoz alımını ve yağ asit oksidasyonunu arttırarak insülin duyarlılığını arttırır. Yağ dokusundan salınmasına rağmen obezlerde adiponektin düzeyi

azalmıştır. Düşük adiponektin, düzeyi artmış DM riski ile birlikte, artmış CRP, İL-6, TNF α , sekretuar fosfolipaz, E-selectin, intraselüler adhezyon molekül-1, vasküler hücre adhezyon ile ilişkilidir. Adiponektin düzeyi özellikle de glikolize olmuş yüksek molekül ağırlıklı olanı insülin direncinde marker olarak kullanılabilir (11,12).

Leptin: Son zamanlarda artmış immun yanıt ve artmış kan basıncı düzeyi ile ilişkili bulunmuş, obez ratlarda insülin duyarlılığını azalttığı, yüksek glukoz düzeylerinde makrofajlarda kolesterol birikimine yol açtığı gösterilmiştir (13).

Anjiotensinojen: Anjiotensinojen, major vasokonstrüktör proaterojen peptid olan AT-II'nin prekürsörüdür. AT-II; köpük hücre oluşumunu, intraselüler adezyon molekül-1 makrofaj koloni stimula faktör ekspresyonunu ve nitrik oksit metabolizmasını artırır ayrıca serbest oksijen radikallerinin oluşumunu da artırarak vasküler hasara yol açar.

NO sadece vasodilatator değil, aynı zamanda damar duvarını makrofaj toplanmasına karşı korur, VSMC (vasküler damar düz kası) büyümesini azaltır, trombositlerin endotele yapışmasını engeller. AT-II ve NO arasındaki dengesizlik endotel bozukluğuna neden olur ve vazodilatatör kapasitesinin azalmasına yol açtığı gibi aynı zamanda makrofaj, monosit ve trombositlerin damar duvarında aktifleşmesine de yol açar (14).

TNF α : Transkripsiyon faktörlerin aktivasyonuna, damar duvarında inflamatuvar değişikliklere neden olur, endotel ve VSMCs hücrelerin yüzeyinde adezyon moleküllerinin artışına, makrofaj aktivasyonuna yol açar. İntraselüler adezyon molekül-1, vasküler adezyon molekül-1, monosit kemoatraktan protein-1, makrofaj koloni stimula edici faktörü artırır (13,15). Plazminojen aktivatör inhibitör-1. fibrin pıhtısının parçalamasını inhibe eder, stabil olmayan plak yırtılmasında, trombüs oluşmasında önemli rol oynar. Artmış plazma aktivatör inhibitör-1 düzeyi trombotik ve fibrinolitik dengeyi bozar, insülin direnci ile ilişkili endotel hasarına yol açar, remodellingi ve pıhtılaşmayı artırır. Artmış plazma aktivatör inhibitör-1 ateroskleroz ve ölüm ile ilişkilidir ve koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür.

2.2.2 Normal Endotel Fonksiyonu

Endotel, damar duvarı ve dolaşan kan arasında tek sıra endotel hücresinden oluşmuş fonksiyonel bir bariyerdir. İnsanlarda vasküler ve kapiller sistem 1000m^2 yüzey alanı ve 10^{13} endotel hücresi içerir (16). Damar endoteli, hemodinamik değişiklikler ve dolaşım kaynaklı sinyaller sayesinde uyarılır. Endotel fiziksel ve kimyasal uyarılardan etkilenerek çeşitli vazoaktif, tromboregulator maddeler, sinyal molekülleri ve büyüme faktörleri sentezler ve salgılar. Antikoagülan, antiplatelet ve fibrinolitik görevleri vardır. Bu faktörler yardımı ile endotel, yapışmayan (nonadhesiv) ve kan akımının düzgün akışını sağlayan bir tabaka oluşturur. Dolaşımdaki lipoprotein ve eikozonoidlerin metabolizmasına yardım eder ve yüksek molekülü protein ve lipoproteinlerin çevre dokuya infiltrasyonuna karşı selektif bir bariyer görevi görür. Dolaşım kaynaklı sinyallerin iletiminde rol alır; ayrıca vasküler büyüme, lökosit adhezyonu ve immunolojik regülasyon görevi görür, altında bulunan damar düz kaslarının tonüsünü çeşitli farmakolojik ve fizyolojik uyarılara yanıt olarak kontrol eder, bu olay bir dizi membran reseptörü, kompleks intrasellüler yollar ve çeşitli kasıcı/gevşetici faktörlerin sentezi salınımını kapsar; ayrıca endotel, bir çok mekanizma ile vasküler sağlığın devamlılığını sağlamaya çalışır (17) (tablo 1).

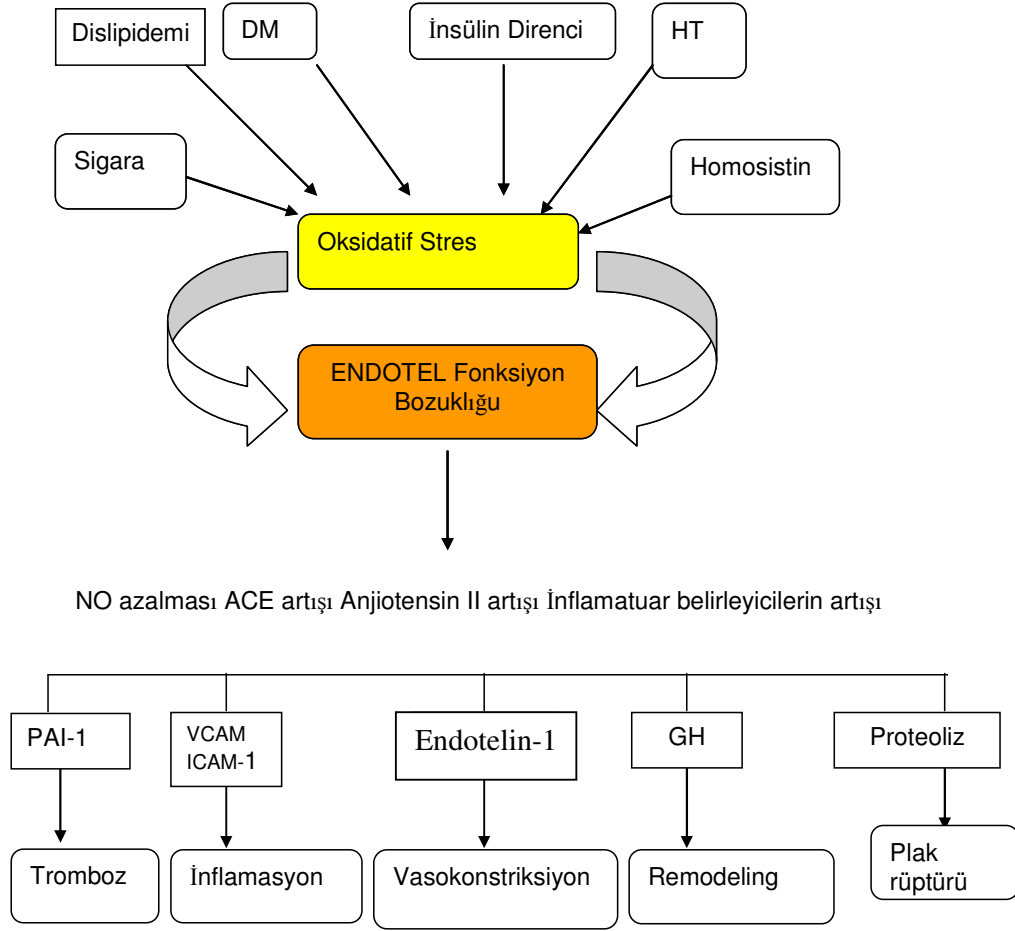
2.2.3 Endotel Hasarı ve Risk Faktörleri

Endotel hasarı, vasküler hastalıkların patogenezinde ve trombüs oluşumunda kritik bir rol oynar. Antitrombotik-protrombotik, vazorelaksan-vazokonstriktör, büyüme inhibitörleri-uyaranları, antiinflamatuvar-proinflamatuvar olaylar arasındaki fizyopatolojik denge bozulur. Endotel tabakası fizyolojik fonksiyonlar üzerine uygunsuz ve anormal uyarılar gönderir. Klinik olarak endotel disfonksiyonu vazospazm, trombüs oluşumu, hipertansiyon ve ateroskleroz olarak karşımıza çıkar. Endotel disfonksiyonunun en sık sonucu aterosklerozdur. Bu olay endotel tabakasının yıkımı ile sonuçlanır (18).

Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, insülin direnci ve sigara gibi risk faktörleri oluşturdukları oksidatif stres yolu ile endotel disfonksiyonuna neden olabilir (19). Kardiyovasküler risk faktörleri ortaya çıktığında, homeostatik denge bozularak vazokonstriksiyon, hipertansiyon, tromboz, düz kas hücrelerinde proliferasyon ve damar duvarında lipid birikimi meydana gelir. Bu süreç aterosklerotik damar plağı oluşumu ile sonuçlanır (20). Ateroskleroz gelişiminde

insülin direnci rolünü aydınlatmak için plak oluşumunu iyi bilmek gerekiyor. Ateroskleroz gelişiminde çok sayıda hipotez ileri sürülmüş, birleştirici hipotez olarak aterotrombozis terimi kullanılmıştır. Bu süreç orta ve büyük arterlerin intimasını tutar, karotis, aort, koroner ve periferik arterler tutulur. Aterotrombotik plak, başta endotelial disfonksiyonla başlar ve daha sonra ilerleme göstererek extracellüler matriks, kolesterol ve proteoglikanları içine alır (21).

Şekil 1. Çeşitli risk faktörleri oksidatif strese ve endotel disfonksiyonuna yol açar(22).



İlk olarak **Furchgott** ve **Zawadzki**, 1980 yılında endotel kaynaklı gevşetici faktörün (EDRF: Endothelium Derived Relaxing Faktör), vasküler tonüs üzerine olan etkilerini tespit etmiştir (23). Bundan 7 yıl sonra EDRF'nin Nitrik oksit (NO) olduğu tespit edilmiştir (24). İnsülinin, fizyolojik konsantrasyonlarında NO salınımını artırarak vazodilatasyona ve diyabette superoksit dismutaz gibi reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimine bağlı olarak NO miktarı azalır. İnsülin direnci aynı zamanda adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını uyararak reaktif oksijen radikallerinin artışına yol açar. NO ve diğer vazodilatatörlerin azalmasına, endotelin ve anjiyotensin II artışı eşlik eder. Oksidatif stres, NO azalması ve dislipidemi beraberliği transkripsiyon faktörlerinin regülasyonunu artırarak TNF- α ve IL-1 gibi inflamatuvar mediyatörlerin sentezini artırır. Diyabet gelişimi için yüksek risk

altında bulunan Tip 2 diyabetli kişilerin birinci dereceden akrabalarında endotel fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir.

Tablo–1.Endotel Tarafından Salınan Vazoaktif Maddeler

Gavşetici faktörler	Kasıcı aktörler
Nitrik Oksit(NO)	Endotelin
Prostasiklin	Tromboksan A2
Hiperpolarize edici faktör	Prostaglandin H2
Bradikinin	Anjiyotensin II
	Serbest radikaller

2.2.4 İnsülin Direnci Ve Endotel Disfonksiyonu

Hiperinsülineminin ve insülin direncinin KVH ve ateroskleroz riskini arttırdıkları ve sadece diyabet hastalarında değil, genel popülasyonda da hipertansiyon gelişmesinde potansiyel bir risk faktörü oldukları gösterilmiştir. Hiperinsüliniminin veya insülin direncinin ateroskleroz riskini artırma mekanizması halen belirsizdir. Hiperinsülinemi, obezite, yüksek trigliserid ve düşük HDL düzeyleri, okside LDL kolesterol, hipertansiyon ve artmış reaktif oksijen radikalleri üretimini kapsayan metabolik sendrom komponentleri endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir. Bu ilişkiye aracılık eden faktörler şunlardır: Dislipidemi, serbest yağ asitleri, inflamasyon ve sitokinler, endotelin, renin-anjiyotensin sistemi ve oksidatif stres. İnsülinin hücre içine glukoz alımını sağlayan metabolik etkileri insülinin damarsal yapılardan nitrik oksit üretimini arttırmasıyla artar. İn vivo ve in vitro çalışmalarda, nitrik oksitin glukoz transportu ve insülin etkisinde önemli rol oynadığı saptanmıştır. İnsülin stimülasyonu ile olan NOS aktivitesinin bazal insülin düzeyi ile ters orantılı olduğu, NOS aktivitesindeki defektin insülin direnciyle paralellik gösterdiği görülmüştür. NO endotel hücre zedelenmesini izleyen ateroskleroz ile ilişkili pek çok süreci inhibe eder. İn vitro olarak NO'nın vasküler düz kas hücre gelişimini ve intimal hiperplaziyi inhibe ettiği gösterilmiştir. Nitrik oksitin önemli bir etkisi de “**vasküler adhesion molecule–1 (VCAM–1)**”, e-selectin ve intercellüler adhesion molecule–1 (ICAM–1) gibi adhezyon moleküllerinin

ekspresyonunu azaltmasıdır. TNF α gibi proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesinin inhibasyonu ve ‘**monocyte chemoattractant molecule-1**’ gibi kemokinlerin üretimini baskılanması yolu ile inflamatuvar reaksiyonun şiddetini azaltmasıdır. Bu etkiler ‘**nuclear factor-k**’ etkisindeki azalmanın sonucudur. Nitrik oksit molekülü NF-k inhibitörünü uyarıp stabilize ederek NF-k etkisini azaltmaktadır. Nitrik oksit ayrıca platelet adhezyonunu ve trombositlerin damar duvarı ile ilişkilerini inhibe eder ve prostosiklinin platelet agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisini artırır. İnsülin vasküler düz kas hücrelerine etki eden ‘**platelet derived growth factor**’ (PDGF) ve diğer büyüme faktörlerinin etkisini artırır. Vasküler düz kas proliferasyonu üzerine etki eden farklı yolların bulunması olasılığına karşın en önemli aday olarak ‘**mitojen activated protein kinase**’ (MAPK) yolağıdır. Vasküler düz kas hücresi büyümesi ve proliferasyonu yanında insülin bu hücrelerce PAI-1 üretilmesine de neden olmaktadır. Vasküler düz kas hücresi ile ilişkili mezenkimal hücre kültürlerinde MAPK aktivitesi induksiyonunda insülin ve anjiotensin II’nin additif olduğu saptanmıştır. İnsülin vasküler düz kas hücrelerinde ekstrasellüler matriks üretimini de stimule etmektedir.

İnsülin, MAPK aracılığı ile endotelin salgısını kontrol etmektedir. Endotelin-1 endotelden insülin ve diğer agonistlere yanıt olarak salgılanan potent bir vazokonstriktör peptittir. Hiperinsülinemi, endotel hücresinden ET-1 sentezini arttırmakta, artan ET-1 düzeyi ile insülin direnci ağırlaşmakta ve endotel fonksiyonları bozulmaktadır. İnsülin direncinde NO ve endotelin salınımlarında dengesizlik vardır.

İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve metabolik sendrom komponentleri vasküler yatakta bozukluğa yol açmakta olup, bu konuda pek çok teori öne sürülmüştür. Bunlar arasında insülin ile indüklenen tuz retansiyonu, vasküler düz kas hücrelerinin (DDKH) doğrudan artan proliferasyonu (25) ve endotel hücreleriyle yoğun bir etkileşim içinde bulunan fibroblastlar, epitelyum hücreleri, DDKH’ler ve kardiyak miyositler gibi hücrelerde büyüme faktörleri ve sitokinlerle ilgili değişikliklerin endotelial hücre homeostazını dolaylı bir şekilde regüle etmesi gibi teoriler yer almaktadır (26, 27, 28).

Vasküler hücreler üzerinde insülin reseptörleri karakterize edilmiştir ve bu reseptörlerin bağlanma, yapısal özellik ve tirozin fosforilasyonu aktivitesi açısından vasküler olmayan hücrelerde bulunan reseptörlerle benzer olduğu görüldü (29, 30). Hiperinsülineminin ya da insülin direncinin, aort düz kas hücrelerinde proliferasyonu

ve arter duvarında ekstrasellüler matriks (ESM) proteinlerinin sentezini arttırarak aterosklerozun hızlanmasına katkıda bulunduğuna inanılmaktadır; ancak insülinin hücreler üzerindeki mitojenik etkileri, fizyolojik koşullarda önemli olmayabilir (31). Çünkü insülin vasküler hücrelerin büyümesini ancak 10 nmol/L'nin üzerindeki konsantrasyonlarda uyatabilmektedir. Plazma insülin düzeyi sadece çok şiddetli insülin direnci ya da hiperinsülinemi durumunda, düz kas hücrelerindeki büyümeyi arttırıcı etkilerini sergileyebilmektedir. İnsülinin DKH'ler üzerindeki bu etkisi, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi daha güçlü büyüme faktörlerinin mitojenik etkisini arttırmak şeklinde ortaya çıkmaktadır (32).

Tablo–2. Vasküler Hücrelerde İnsülin Etkilerinin Listesi

Glikojene glukoz eklenmesi
Amino grup asit transportu
Endotelin asit ekspresyonu
eNOS ekspresyonu ve aktivasyonu
Endotelin ekspresyonu
Damar düz kas hücrelerinde VEGF ekspresyonu
Çeşitli proteinlerin tirozin fosforilasyonu
Ekzositoz ve reseptör aracılı transsitoz
Bazal matriks sentezi
Artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)
c-myc, c-fos ekspresyonu
Protein sentezi
DNA sentezi
Hücreyel proliferasyon

Vasküler dokularda insülinin, PI3K, Ras ve Ras-MAP kinazı kapsayan en az iki farklı sinyal aracılığıyla düzenlenebilen çok çeşitli etkileri bulunmaktadır. Fizyolojik konsantrasyonlardaki insülinin NO üretimine açar ve PI3K/Akt direncinin aktivasyonu buna aracılık eder. Bu, anti-aterojenik bir etki olarak yorumlanabilir.

Bunun aksine insülinin ESM üretiminin ve insülin hücre proliferasyonu ile göçünün uyarılması gibi Ras-MAP kinazı direnci aracılığıyla düzenlenen etkileri pro-aterojenik gibi görünmektedir. Hücre proliferasyonunun ve göçünün uyarılabilmesi için insülin direnci durumlarında gözlenebilen yüksek insülin konsantrasyonunun varlığı gerekmektedir. İnsülin direnci durumlarında artmış ateroskleroz riskinin, insülinin PI3K/Akt direnci ve buna bağlı olarak NO üretimi üzerindeki etkisinin kaybına bağlı olduğu ve Ras-MAP kinaz direnci üzerindeki etkisinin sağlam kaldığı öne sürülmektedir. Bu teoriye destek olarak, insüline dirençli obez **Zaucker Farelerin** mikrodamarlarındaki PI3K/Akt yolu aktivasyonu ve eNOS ekspresyonu, sağlıklı ve zayıf farelerle karşılaştırıldığında belirgin bir şekilde azalmış olmasına karşın, Ras-MAP kinaz yolu aktivasyonunun etkilenmemiş olduğu belgelendirildi (33). Bu sonuçlar, hem insülin eksikliğinde hem de insülin direnci durumlarında KVH'lerde hızlanmaya yol açabileceği şeklindeki klinik bulgular için moleküler bir açıklama sağlamıştır.

Son on yıl boyunca, insülinin glikoz, protein ve yağ asidi metabolizması etkilerine ek olarak vasküler sistem üzerine de belirgin etkiler gösterdiği açık hale gelmiştir. Dolaşımdaki artmış insülin düzeylerinin kardiovasküler hastalık (KVH) için bağımsız bir risk faktörü olduğunun bulunması önemlidir. İnsülin direnci/hiperinsülinemi KVH ile ilişkili olduğundan, insülinin kendisinin aterosklerozu hızlandırabilecek veya hipertansiyona neden olabilecek doğrudan vasküler etkilere sahip olup olmadığına ilişkin soru ortaya çıkmaktadır. Aslında son on yılda insülinin iskelet kası damar yapısı, kalp ve sempatik sinir sistemi düzeyinde koordine bir yanıt ortaya koyduğu gösterilmiştir.

İnsülinin iskelet kasındaki kan akımı üzerine etkisinin en güçlü endojen vazodilatatör olan endotel kökenli nitrik oksit (NO) salınımı aracılığıyla ortaya çıktığı gösterilmiştir. NO'nun yalnızca bir vazodilatatör olmayıp anti-aterosklerotik özelliklere de sahip olması önemlidir. NO salınımı üzerine etkisine ek olarak, insülin damar endoteli ve damar düz kas hücresi düzeyinde anjiotensin II veya norepinefrin (NE) gibi diğer vazoaaktif hormonlara yanıtı da değiştirmektedir. Dolayısıyla insülinin normal kişilerin damar yapısına ve kan basıncı artışını önleyebilen yararlı etkilere sahip ve aterosklerotik süreci inhibe ediyor gibi görünmektedir. İnsülin direncinin endotel üzerindeki etkisi, normal endotel damarın tonusunu regüle eder, adhezyonu engeller ve koagülasyon kaskadını dengede tutar. İnsülin direnci endotelial disfonksiyonla eşdeğerdir (34). Sağlıklı endotel fosfotidil inozitol 3 kinaz

yolu ile insülin reseptörlerin sinyal artışına yol açarak glukoz alımını artırır (35). İnsülin veya insülin benzeri büyüme faktörleri ile stimule olan endotel hücreleri NO üreterek antiinflamatuvar ve antitrombotik özelliği ile ateroskleroza önler. NO'nun antiinflamatuvar özelliği sellüler adezyon molekül-1, selektin molekül-1, kemoatraktant protein-1, TNF α etkilerini arttırmasıdır. Antitrombotik özelliği, trombosit adezyonunu azaltması ve prostasiklin üretimini arttırmasıdır (36).

Endotel bozukluğu üzerindeki diğer yol, mitojen aktive edici protein kinaz yoludur. Bu insülin sinyal benzeri büyüme faktörü hücre proliferasyonuna ve farklılaşmasına yol açar. Endotel hücreleri tarafından sekrete edilen endotelin-1 vazokonstruksiyona yol açarak, vasküler permeabiliteyi, VSMC proliferasyonunu, IL-6'yı arttırarak ateroskleroz gelişiminde rol oynar. Günümüzde insülin tarafından fosfatidil inozitol 3-kinaz ve mitojen aktive edici protein kinaz yoluyla endotelin-1'in nasıl regüle edildiği net değildir (37, 38).

Makrofaj ve monositlerde insülin ve insülin benzeri büyüme faktör reseptörleri bulunmaktadır. Bozulmuş insülin sinyali makrofaj köpük hücre oluşumu ile ilişkili bulunmuştur (39). Obez farelerin makrofajlarında insülin resptör sayısı, insülin reseptör fosforilasyonu ve insülin sinyal akımının azaldığı gösterilmiştir. Benzer şekilde obez insanların monositlerinde insülin reseptörlerin azaldığı gösterilmiştir. Klemp tekniği ile normal kan glukoz idamesi için doz-bağımlı ve zaman bağımlı durumlarda monositler üzerindeki reseptörlerin azaldığı gösterilmiştir (40). İlaveten insülin direnci olan, obez olmayan ve normoglisemik kişilerde monositlerde tirozin kinaz aktivitesi azalmış olduğu gösterilmiştir(41).

İnsülinin vasküler etkilerini araştırmadan önce çeşitli teknik değerlendirmeler yapılmalıdır. İnsülinin vasküler sistem üzerine etkilerini araştıran in vivo çalışmalar, birçok olguda, sabit glukoz konsantrasyonlarının sürdürülmesi için sistemik glukoz uygulaması (öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği) gerekmektedir. Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğinin kullanılması (42). hipoglisemiye ayrıca metabolik ve vasküler insülin etkisini körleştirebilen epinefrin, NE ve kortizol gibi hormonların salınımını engellemektedir. Bununla birlikte, glukoz metabolizması insülinin vasküler ve metabolik etkilerinin ayrıştırılması zor olabilir. Ayrıca, küçük insülin miktarları bile farklı uyarılara vasküler yanıtı değiştirebilecek şekilde sistemik FFA düzeylerinin azalmasına veya SSSA'nın artmasına yol açabilir.

İnsülin yalnızca fizyolojik konstrasyonlarda iskelet kası kan akımını arttırmakla kalmayıp, endotel-bağımlı vazodilatatör metakolin klorüre yanıtı da

arttırmaktadır. Yaklaşık 25 mU/ml’lik insülin düzeylerinde endotel-bağımlı vazodilatasyonda yaklaşık % 50 oranında bir artış gösterildi (43). Bununla birlikte, insülin endotelden bağımsız vazodilatatör sodyum nitroprusid bacak kan akımı yanıtını değiştirmemiştir. Başka bir çalışmada, izole sıçan aortunda insülin endotel-bağımlı vazodilatatör asetilkoline yanıtta endotel-bağımlı gevşemeyi artırırken, sodyum nitropruside yanıtı etkilememiştir (44). Birlikte değerlendirdiğinde, bu veriler insülinin NO üretimini arttırdığını, ancak NO yanıtı etkilemediğini göstermektedir. Yukardaki bulguların aksine, öglisemik hiperinsülinemisinin insülin duyarlılığından veya plazma lipid konsantrasyonundan bağımsız olarak FMD’yi azalttığı bulunmuştur (45). Bir NO sentaz inhibitörü olan NG-monometil-L-arjinin (L-NMMA) kullanarak, insülinin vazodilatatör etkilerinin neredeyse tamamen ortadan kalkabileceğini bulundu. Bacak kan akımındaki artış sistemik insülin infüzyonuna başlamadan önce femoral artere L-NMMA uygulanması ile önlenmiştir (46). Ayrıca 4 saatlik öglisemik hiperinsülinemiye yanıtta neredeyse iki misline çıkan bacak kan akımı femoral artere L- NMMA infüzyonundan sonraki 5 dakika içinde başlangıç düzeylerine dönmüştür (47).

İnsülin aracılı NO salınımında rol alan sinyal yolağının daha ileri incelemesi genestainin (bir tirozin kinaz inhibitörü) NO salınımını neredeyse tamamen önlediğini ortaya koymuştur. İnsülinin glukoz tutulumunu artırma etkisi için gerekli bir sinyal molekülü olan fosfatidilinozitol 3-kinazı (PI3K) inhibe eden ‘**wortmannin**’ uygulanmasının NO üretiminde yaklaşık % 50 oranında bir azalmaya neden olması dikkat çekicidir. Bu in vitro sonuçlar insülinin indüklediği NO salınımına tirozin kinaz, PI3K ve insülin reseptöründe Akt’nin aşağı doğru akımını içeren sinyal yollarının aracılık ettiğini göstermektedir (35). Kısa bir süre önce Akt’nin endotel NO sentazı (eNos) fosforilleyerek eNos aktivitesinin artmasına yol açtığının gösterilmesi önemlidir (48, 49). Birlikte değerlendirildiklerinde, bu bulgular insülinin metabolik ve vasküler etkilerinin ortak sinyal yollarını paylaştığını düşündürmektedir. Dolayısıyla, insüline yanıtta iskelet kası vazodilatasyonunun ve glukoz tutulumunun benzer zaman süreçleri ortak bir sinyal yolağı ile açıklanabilir. Ayrıca obezite de hipertansiyonda veya diyabette ortak sinyal yolun bozulması hem insülin aracılı kan akımı artışlarının körleşmesine hem de iskelet kası glukoz alım hızının azalmasına yol açabilir. Bu bağlamda, eNOS’tan yoksun farelerin insüline dirençli ve hafif derecede hipertansif olduklarının (50); ancak endotelde insülin resptörlerinden yoksun farelerin normal glukoz metabolizması sergilediklerinin

belirtilmesi önemlidir (51). Adipositten salgılanan bir hormon olan Leptin yalnızca endotel hücrelerinden NO salınımına neden olmakla kalmayıp, insülinin NO salımı etkisini de arttırmaktadır (52). Ayrıca bir başka adiposit kökenli hormon olan adiponektinin endotel hücrelerinden NO salınmasına neden olduğu gösterilmiştir (53).

İnsülin direncinde tutarlı olarak gözlenen metabolik anormalliklerden biri yükselmiş FFA düzeyleridir. FFA düzeyi artışı kısmi olarak insülin ilişkili vazodilatasyonun bozulmasına aracılık edebileceği insülin direncini de indüklemektedir. Dolayısıyla zayıf, insüline duyarlı hastalarda FFA artışının endotel fonksiyonu üzerine etkisini inceleyen bir çalışmanın sonuçları, lipid ve heparinin sistemik infüzyonu ile sağlanan ve iki saat orta derecede iki veya üç kat artmış FFA düzeylerinin endotel-bağımlı vazodilatatör metakolin klorüre yanıtı engellerken, endolden bağımsız vazodilatör sodyum nitroprusside yanıtı engellemediğini göstermiştir (54). Benzer sonuçlar FFA yükselmesinin öncesinde ve sonrasında önkol vasküler yanıtlarını ölçen **Kreutzenberg** ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir (55).

2.3 Vasküler Giriş Yolları

Damar yolu hem akut hem de kronik böbrek yetmezliği tedavisinde temel gereksinimdir. 1960'lardan önce diyaliz tekrarlanan arter ve ven ponsiyonları ile gerçekleştiriliyor; bu şekilde damar yolları hızla tükeniyordu. Ancak 1960'da bu durum **Quinton** ve arkadaşlarının, arter ve ven arasına yerleştirdiği silastik bir tüp ile ilk eksternal arteriovenöz şantı (Scribner şant) tanımlaması ile radikal olarak değişti. Fakat enfeksiyon ve tromboz gibi komplikasyonların şantın ömrünü oldukça kısıtlaması periferik sirkülasyona giriş yolu olarak yeni arayışlar gerektirdi. **Brescia** ve arkadaşları 1966'da radyal arter ile yandaş ven arasında cilt altında bir arteriovenöz (AV) fistül yapma tekniğini açıkladı ve bu teknik günümüze kadar uygulanan modifikasyonları ile beraber arteriovenöz fistüller için temel teşkil etti (56).

2.3.1 Kateterler

Hemodiyalizin ilk senelerinde kullanılan Scribner şantı, komplikasyonları nedeni ile popülerliğini yitirmiştir ve yerine artık yüksek akımlı tek veya çift lümenli poliüretan diyaliz kateterleri kullanılmaktadır (57).

Tek veya çift lümenli kateterler internal juguler, subclavian ya da femoral vene kolayca takılabilir. Kateter takıldıktan hemen sonra kullanılabilir. Femoral ven kateterizasyonu enfeksiyona en açık bölge olması nedeniyle en az tercih edilen lokalizasyondur. Kullanım süresi bir haftayı geçmemelidir. Ayrıca ileride transplantasyon planlanan hastalarda iliak venlerde tromboza yol açabilmesi riski nedeni ile kullanılmamalıdır. Subclavian ven kateterizasyonu fistül planlanan kol tarafına venöz darlığa yol açması nedeni ile uygulanmamalıdır. Subclavian ven kateterizasyonu sırasında pnömotoraks ve hemotoraks riski vardır; ayrıca atriuma kadar uzanan kateterizasyonlar tehlikeli aritmilere yol açabilir. Bu nedenle mutlaka takıldıktan sonra kullanım öncesi radyografik olarak pozisyonu saptanmalıdır. Santral septik ven trombozu geçici kateterlerin en ciddi komplikasyonudur. Fonksiyon kusuru, tromboz ve/veya enfeksiyon varlığında kateter çıkartılarak başka bir bölgeden yeni bir kateter yerleştirilebilir. Sepsis, genellikle kateterin takılırken ve diyalizde kullanımı sırasında uyulması gereken aseptik teknikteki yanlışlardan dolayı ortaya çıkar. Enfeksiyon ajanı genellikle stafilokoklardır; ateş, lökositoz ve sepsisin diğer bulguları ile karakterizedir. Cilt giriş yerinde püy görülebilir veya görülmeyebilir. Tedavi kateterin çıkarılıp uygun antibiyotiklerin verilmesidir (58).

Santral venöz kateterler pozisyon değiştirebilir, bükülerek ya da içi tromboze olarak tıkanabilir. Eğer kateter normal fonksiyon görmüyorsa, hem giriş hem de çıkış kanalları nazıkçe aspire edilebilir. Kateter radyoopak ise düz bir grafi yanlış pozisyonu ya da bükülmeyi gösterebilir. Trombolitik ajanların kateter içine verilmesi trombüsleri temizleyebilir. Geçici hemodiyaliz kateterlerinin yol açtığı santral venöz trombozunun gerçek insidansı belli değildir. Ancak, özellikle subclavian trombozu çok da nadir değildir. Çoğu zaman semptomatik olmasa da, ekstremitelerde şişliğe yol açabilir. Tanı en güvenilir olarak venografi ile konulur. Bunu takip eden pulmoner emboli insidansı düşüktür ancak trombozun proksimalinde fonksiyone bir arteriyovenöz fistül var ise, ödemi azaltmak için fistül bağlanabilir. Ödem ileri boyutta ise, trombolitik tedavi ve stenzun balon dilatasyonu bazı hastalarda yararlı olabilir (59).

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

Kalıcı kateter uygulanan hastalara genel popülasyondaki kontrendikasyonlara dikkat edilerek profilaktik warfarin veya klopidoğrel verilmesi son yıllarda giderek yaygınlaşmaktadır. Kalıcı kateter kullanımında profilaktik antikoagülanlar INR=2–2,5 olacak şekilde verilir. Kalıcı kateterde arka arkaya üç diyalizde kan akım hızı 450 ml/dk altında kalırsa kateterin tıkanma olasılığı çok yüksektir, trombolitik tedavi lokal veya sistemik olarak denenmelidir (60).

Tablo 3: Tüneli kufli venöz kateterler (61).

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

2.3.2 AVF

Kalıcı hemodiyaliz giriş yolu için hazırlık, uygun hemodiyaliz tedavisini planlamak için kalıcı giriş yolunun sağlanması gerekir. Glomerül filtrasyon hızı (GFR): 30 ml/dk/1.73m² (KBY: stageIV)'den düşük olan hastalar tüm KBY tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilmelidir. Bu seçenekler diyaliz ve renal transplantasyondur. Zamanında bu yöntemlerin uygulanması ve eğer diyaliz yapılacaksa kalıcı damar giriş yolunun sağlanması gerekir (62).

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

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

Hastalar venlerin korunması, fistül açılması ve fistülün olgunlaşması konusunda eğitilmeleri gerekir. Subclavian ven kateterizasyonu santral ven stenozu ile ilişkilidir. Subclavian ven stenozu aynı kolda fistül açılımına engel olmaktadır. Böbrek hastalarında geçici kataterizasyon için subclavian ven kataterinden kaçınılmalıdır. Santral ven stenoz ve okluzyon insidansı uzun süreli periferik katater veya venöz port takılanlarda % 7 bulunmuş. Santral uzun süreli kateterizasyon aynı zamanda üst ekstremité trombozu ile ilişkili bulunmuştur. Üst ekstremité venöz tromboz insidansı % 11 ve % 85 bulunmuştur. Bu da üst ekstremité fistül kaybına yol açmaktadır (63).

En ideal olanı hastaların hemodiyaliz başlangıcında fonksiyonel kalıcı giriş yoluna sahip olmalarıdır. Giriş yolunun özelliği sadece yeterince kanı diyaliz için dağıtmakla kalmamalı aynı zamanda rahat kanüle edilebilmelidir. Genelde giriş yolu kan akımı yaklaşık olarak 600 ml/dk, cilt yüzeyinden 0,6 cm'den daha altta olması, en küçük çapı 0,6 cm olmalıdır. Fistülün hem büyüklüğü hem de anatomik kalitesi, venöz arteriyel komponentlerin matürasyonunu etkiler. Hasta HD'e girmeden önce fistül açılırsa fistülün olgunlaşması için zaman olur, gerekirse başka giriş yolları denenebilir, böylece HD başladığında geçici giriş yollarından da kaçınılır (63).

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

yoktur. Böylece fistül olgunlaşınca kadar el-kol egzersizleri önerilir. Genellikle fistül kaybı damarın venöz dalının kan akımının bozulması sonucu oluşur.

AVF öncesi damarın görüntülenmesi ve hastanın sistemik olarak incelenmesi gerekir. Preoperatif incelemede doppler USG tercih edilebilecek medottur. HD'e hazırlanan KBY hastaları AVF için hem arter hem de venin görüntülenmesi gerekir. Preoperatif hastalarda görüntülenme oranları gittikçe artmaktadır (64).

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

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

Günümüz kronik hemodiyaliz teknolojisi kolayca dolaşıma giriş yolu olarak kullanılabilecek bir yüksek akımlı arteriovenöz fistülü gerektirir. Uygun olduğu sürece otojen venler kullanılmalıdır. Bu maliyet, enfeksiyon ve yabancı madde kullanımına bağlı cilt erozyonu gibi problemleri önler (63).Oluşturulabilecek AV fistüller tablo II'de verilmiştir.

Tablo 4: AVF Bölgeleri

Üst ekstremité: Radyo-sefalik
Ulna-bazilik
Brakio-sefalik
Brakio-bazilik(ters akımlı)
Sefan venin loop tarzında interpozisyonu
Alt ekstremité: Safeno-femoral(loop)
Safeno-popliteal(düz)

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

Kalıcı damar yolu sağlamak için temel gereksinimler:

- a-) Oluşturması kolay olmalı
- b-) Lokal anestezi altında yapılabilmesi
- c-) Kolayca ponksiyone edilmeli
- d-) Uzun ömürlü olmalıdır

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

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

‘Anatomik snuff-box’(AS) başparmağın tabanında ekstensör pollicis kasının tendonları arasındaki yerdir (enfiye çukuru) ve hemodiyaliz için vasküler cerrahiye başlanılacak ideal bir bölgedir (65). AS avantajları şunlardır:1-Arter ve venin

rahatlıkla bulunabileceği basit bir girişimdir.2-Giriş yolu olarak yaygın bir vasküler segment elde edilir. 3-Tıkandığında ön kol proksimalinde yeni bir AV fistül yapılma olasılığı her zaman vardır.

AS'ın uygun olmadığı ya da fonksiyone edilmediği durumlarda el bileğinde radyosefalik fistül (Brescia-Cimino) yapılmalıdır. Bu fistül yapılmadan önce Allen testi ile ulnar arterin (elin dominant arteri) patent olup olmadığı ortaya konmalıdır. Radyo sefalik fistüllerin hemodiyaliz için kanüle edilebilecek yeterlilikte olgunlaşması 2 ile 12 haftalık bir süre gerektirir. Cilt altı sefalik vende pulsatil akım hissedilmesi fistül olgunlaşmasının tamamlandığını gösterir. Hastanın lastik bir topu sıkması akımı arttırarak fistül olgunlaşmasını hızlandırabilir. Diabet ya da sistemik lupus Eritromatozuslu hastalarda olduğu gibi eğer radyal arter kalınlaşmış ya da yetersiz bir akıma sahip ise fistül olgunlaşmayabilir. Genellikle daha evvelki venöz kanülasyonlara bağlı nedbeleşme veya tromboz gelişmesine bağlı olarak sefalik ven de fistül gelişmesine engel teşkil edebilir. Bu durumda diğer fistül alternatifleri gündeme gelecektir. Tabiatı ile daha iyi bir ven, ulnar arterin yakınında olabilir ve ulnobazilik AV fistül yapılabilir. Ancak daha evvel yapılmış fonksiyone olmayan bir radyosefalik fistül varlığında radyal arterin patent olup olmadığı arteriografik olarak belirlemeden ulno-bazilik fistül yapılması önerilmez. Çünkü eğer ulnar arter de tromboze olursa elin dolaşımı sadece anterior interosseöz artere bağlı kalacaktır. Bu da yetersiz beslenme ve iskemiye yol açacaktır (63).

El bileği ya da önkolda uygun damar yapısı yoksa veya önceden yapılan AV fistül çalışmıyorsa, antekübital bölgede brakial arter kullanılarak üç ayrı tip fistül yapılabilir. Sefalik ven bu bölgede kolayca bulunarak brakial artere anastamoze edilebilir. Sefalik ven klavikula altından klavipektoral fasyayı delip geçene kadar subkütan yerleşimlidir. Brakial arter ile yapılan fistüllerde kan akımı daha yüksek olduğundan, fistül olgunlaşması daha kısa sürecektir. Eğer bu bölgede sefalik ven anastomoz için uygun değil ya da daha önceden kullanılıp tromboze olmuş ise brakiobazilik fistül de yapılabilir. Her ne kadar birbirlerine yakın komşuluğu sebebiyle bazilik ven ile brakial arter arasında kolay bir AV fistül yapılabilir olsa da bu tip fistül, bazilik venin cilt altı yağ içinde derin yerleşmesi ve dirsekten yaklaşık 5 parmak mesafede kolun derin fasyası altına girerek kronik hemodiyaliz için sınırlı bir uzunluğu olması sebebi ile bir takım problemler yaratır. Bu problemi halletmek için iki teknik denenebilir. 1-Veni proksimalde plike etmek ve distalde valvüler mekanizmasını bozmaktır; bu şekilde distal ya da ters yönlü akım venin dallarını

doldurarak önkoldaki venlerin genişlemesine yol açacaktır. 2-Bazilik venin distalde bağlanıp kesilerek proksimale doğru aksiler vene kadar prepare edilmesi ve cilt altı bir tünelden geçilerek brakial arter uç-yan anastomoze edilmesidir; bu şekilde aksiler vene kadar cilt altı yeterli uzunlukta ven elde edilmiş olur (63).

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

Koldaki damar yapısı uygun olmadığında bacak kullanılabilir. Ancak bacağın kullanılmasında bazı teorik sakıncalar vardır: Birincisi venler çok derindedir ve ikincisi arterler ateroskleroza bağlı düşük kalitede olabilirler. Derin yağlı dokuda yerleşmiş olan safen venin cilt altına getirilmesi gerekir. Eğer pulse eden bir popliteal arter varsa popliteal fossanın üst kısmında ekspoze edilir ve kasıktan dize kadar bütün yan dallar bağlanarak mobilize edilen safen venin ayrı bir insizyon ile cilt altı tüneline alınması ile düz bir uç-yan safenopopliteal AV fistül gerçekleştirilir. Çoğu yaşlı insanda olduğu gibi eğer popliteal arter uygun değilse, kasıktaki femoral arter kullanılarak safen venin mobilizasyonu ve cilt altı tüneline alınmasını takiben loop tarzı uç-yan loop safenofemoral AV fistül yapılabilir (66).

İdeal bir arteriovenöz fistül, uzun bir süre düzenli ve tekrarlayan diyaliz yapılmasına izin vermelidir (Tablo 5).

Tablo 5: İdeal AVF özellikleri

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

Başarılı bir internal AV fistül oluşturmak için üç şey çok önemlidir. Birincisi, kalsifikasyon gibi ateromatöz hastalık bulgusu olmayan ve normal nabız bulgusu bulunan uygun akımlı bir arterdir. 1.5 mm'den küçük arterlerde, fistül için yeterli kan akımı sağlamak oldukça zordur. İkincisi, çapı 3 mm'den daha büyük ve stenotik

hastalığı olmayan bir vendir. 3 mm'den küçük venlerde başarılı bir fistül oluşturulamaması yanı sıra bu venler diyalize izin verecek bir maturasyon da gösteremezler. Üçüncüsü ise, zarar görmemiş ve fistül açılmasıyla artmış kan akımını drene edebilecek aksiller ve subklavian venin bulunmasıdır (67). Arteriovenöz bir fistül operasyonu, genellikle lokal anestezi ile yapılır. Hastanın kooperasyon probleminin olması veya doktor ile hastanın lokal anesteziyi tercih etmemesi durumunda genel anestezi uygulanabilir. Anestezi seçiminin fistül akımında önemli bir yeri vardır. Genel anestezide kardiak atım azalır ve dolayısıyla da fistül akımı azalır. Brakial ve supraklavikuler reyonel anestezi arteriyel periferik vazodilatasyon ile kan akımını artırabilir.

Operasyon prosedürü, seçilen arter ve ven arasına bir anastomoz yapılmasını içerir. Steril hazırlık ve örtüm sonrasında, AV fistül yapılacak lokalizasyona uygun bir insizyon yapılır. Fistül için seçilen venin dalları bağlanarak ven hazırlanır. Bu esnada, farkına varılmadan venin bükülmesini engellemek için venin traktının iyi belirlenmesi gerekir. Venin distali bağlanır. Arter dalları bağlanarak anastomoz için hazırlanır. Arter ve venin çapına göre değişmekle birlikte 0,5–1 cm arasında bir uzunlukta her iki damarı da anastomoz için hazırlamak gerekir. Bu sırada arter ve vene fazla hasar verilmemeli, dikkatli disseksiyon yapılmalıdır. Arterle ven arasında 0,5–1 cm uzunlukta, gergin olmayan bir anastomoz yapılır. Anastomoz çapı küçük olduğunda trombüs, büyük olduğunda steal sendrom riski ortaya çıkar. Anastomoz 6/0 ya da 7/0 polipropilen monofilaman bir sütür ile kontinü olarak yapılır (68). Bir AV fistül için 4 tip anastomoz yapılabilir. Bu anastomozlar yan - yana, uç arter - yan ven, uç ven – yan arter ve uç – uca'dır. Yan yana olan anastomozlarda elde venöz hipertansiyon komplikasyon riski potansiyel olarak daha fazladır. Bu komplikasyon başlangıçta nadir olarak görülür. Fistül matürasyonu tamamlanıncaya kadar venöz sistemde bulunan kapakçıklar sayesinde venöz hipertansiyondan korunur. Zamanla kapakçıklarda bozulma olması üzerine elde venöz basınç artar ve siyanoz, ağrı ve ödem gelişmeye başlar. Venin distali bağlanması sonucunda eldeki artmış venöz basınç azaltılır. Eğer venöz basınç, zamanla infeksiyon ve atrofi gelişmesi azaltılamaz ise AV fistül yetmezliği başlayacaktır. Uç arter-yan ven anastomoz yapılan fistüllerde arteriyel steal sendrom riski azalmıştır. Ama venöz hipertansiyon riski yüksektir. Uç ven-yan arter şeklinde yapılan anastomoz en sık kullanılan yöntemdir. Elde venöz hipertansiyon oluşma riski en azdır ve en yüksek akımı sağlamaktadır. Ulnar arter ve distal radyal arter fistül kan akımına yaklaşık % 30

kadar bir katkıda bulunmaktadır. Bu katkı fistül kan akımına önemli bir artışa neden olmaktadır. Aynı zamanda steal sendrom için de potansiyel bir problem ile karşı karşıya kalmaya neden olmaktadır. Elde soğukluk ve solukluktan parezi veya paresteziye kadar değişen semptomlar ortaya çıkabilir. Distal radyal arterin bağlanması steal sendrom örneklerinin çoğunda semptomların gerilemesine neden olur.

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

Proksimal ya da distal de fistül açılımı ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bununla beraber çoğu cerrah pratiklerde distalde giriş yolu açılmasını önerirler. Genelde öncelikli olarak giriş yolu sırası periferden santrale olmalıdır. Öncelikli olarak enfiye çukurundan başlayıp daha sonra sırası ile el bileği, ön kol sefalik fistül, orta hat sefalik fistül şeklindedir. Ön kolda fistül mümkün değilse antekubital fistül, dirsek ve sonuçta transpoze bazalik fistül denenir. Fistül mümkün değilse greft denenmelidir. Ön kol kısmında greft başarısız olursa üst kol ile değiştirilebilir, femoral kısımda giriş yolu düşünülmeden önce tüm üst ekstermite kısmında giriş yolu denenmelidir. Greftlerde problem olursa göğüs ön kısmında ve internal juguler ven kateteri düşünülebilir. Kateter yerleştirmeden önce venöz sistemin radyolojik olarak değerlendirilmesi gerekir. Uzun süreli fistül oluşturmak hem hasta hem de doktor için çok zor olmaktadır. Öncelikli olarak distalden başlayıp proksimale gitmek hem üst kısmın korunması hem de ileriki zamanlarda oluşacak problemlerden dolayı o bölgenin kullanılması sağlanmış olacaktır. Öncelikli olarak distal kısmın by-pass edilip proksimalde giriş açmak hem hasta hem de fistülü açan kişi için tam bir trajedi ile sonuçlanır. Proksimalde giriş için öncesinde görüntüleme yapılması önerilir; çünkü daha sonra arteryel çalma meydana gelebilir (63). Fistüller daha çok tercih edilir; çünkü komplikasyon oranları ve tromboz riski daha düşüktür, daha az müdahale gerektirir; ömürleri uzundur. Prostetik greftlerde fistüllere göre 3 ile 7 kat daha çok komplikasyon gelişir. Fistül

açılması ve devam ettirilmesi için gereken maliyet çok düşüktür. Fistüllerin grefte göre enfeksiyon ihtimali daha düşüktür. Enfeksiyona yatkınlık bakımından perkütan kateter ve subkutan port kateterinden daha az risklidir. KBY hastalarında vasküler giriş yeri enfeksiyonları sık görülmekte ve ölümlerin önemli bir nedenini oluşturmaktadır (63).

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

Tablo 6: AV fistüllerde tromboz nedenleri

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

Snuffbox fistül, ekstensor pollicis longus ve ekstensor pollicis brevis tendonları arasında radyal arter ve sefalik ven arasında yapılır. Geleneksel Brescia-Cimino fistülüne göre daha cazibeli gözüken Snuffbox AV fistülün, daha az

disseksiyon yapılması ve dirsekleşme olmaması gibi avantajları vardır. Ayrıca kronik diyaliz ihtiyacı olan hastaların proksimal vasküler sistemi bu şekilde korunmuş olur. Yara yeri komplikasyonları, disseksiyonun az olması ve flep hazırlanmaması nedeniyle belirgin olarak azalmıştır. Damar çapları küçük olsa da uzun dönem açık kalma oranları, Brescia-Cimino fistülü ile karşılaştırıldığında benzerdir (69). Fistüller, DOPPS (Result the dialysis outcomes and practise patteins studys) grubu fistüllerin açıldıktan ilk bir ay içerisinde kanüle edildiğini göstermiştir. Fistüllerin fonksiyon kaybı FM ve doppler USG ile gösterilebilir. Çoğu çalışma fistül matürasyonu açısından venöz çapı > 0,4 cm ve kan akımı (500 ml/dk), % 35 prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir. Kadınlarda fistül çapının 0,4 cm ve üstünde olması açısından % 40'a karşılık % 69 oranla erkeklere göre daha az sahiptirler. Tüm bunlara rağmen diyaliz hemşireleri tarafından fistül matürasyonu % 80 bulunmuştur. Çok sayıda akım yoluna sahip fistüllerde yan dal venler bağlanarak bu durumdan kurtarmak mümkündür. Çoğu yaşlı hastalarda fistül matürasyon kaybı artmaktadır. Fistülde matürasyon olup olmadığını fistül açıldıktan 6 hafta sonra FM ve USG ile kontrol edilmelidir (70).

2.3.3 AVG

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

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların sürvileri uzarken daha güç damar yolu problemleri ile karşılaşmakta ve artifisyal materyallere olan ihtiyaç artmaktadır. Bunun yanında, obesiteye bağlı olarak hastanın otojen venini ponksiyone etmekte karşılaşılabilecek olan zorluklar öngörüldüğünde ya da A-V fistülün olgunlaşması için yeterli zaman olmadığı durumlarda artifisyal materyaller kullanılabilir (71).

Günümüzde en çok tercih edilen materyal PTFE'dir. PTFE üst ve alt ekstremitede kullanılabilir. Üst ekstremitede önkol ya da üst kolda, düz ya da loop tarzında, uygun arter ve ven arasına interpoze edilir. Önkolda radial arter ya da ulnar arter ile antekübital fossada uygun bir ven arasına düz bir köprü grefti konabileceği

gibi yine önkolda antekübital fossada brakial arter ya da bifürkasyon sonrası proksimal radyal arter ile yandaş patent bir ven arasına loop tarzı bir greft konabilir. Üst kolda ise dirsek düzeyinde brakial arter ile aksiler ven arasına düz bir köprü grefti ya da aksilla seviyesinde aksiler ven ve arter arasına loop tarzı bir greft de yerleştirilebilir. Genellikle tercih edilen greft boyu loop için 45 cm, düz için 25–30 cm ve greft çapı 6 mm'dir. Loop tarzı konan greftlerde greftin kıvrımını yaptığı yerde bir yüzük bulunması, greftin bu noktada keskin bir açı yaparak tromboza yol açmasını önler. Ayrıca greft açık kalma sürelerinin genellikle venöz taraftaki anastomozlarda oluşan stenozlara bağlı olması dolayısıyla venöz tarafı 6,5 mm çapında ve arter tarafı oluşabilecek steal sendromuna karşı 4,5 mm olarak geliştirilmiş PTFE greftler de piyasada bulunmaktadır. İlk önce venöz taraftaki anastomozun yapılması, önkol iskemi süresini kısaltacaktır. Genellikle anastomozlar uygun damar cerrahisi tekniği ile 6/0 monofilaman dikiş materyali kullanılarak yapılır. Kullanılan dikiş materyalinin de PTFE olması greft üzerinde iğnenin meydana getirdiği deliklerden erken dönem kanamaları önlemede etkilidir. Greftlerin cilt altından geçirilmesi bu iş için geliştirilmiş tünel açıcılar sayesinde gerçekleştirilir. Bütün artifisyal greft kullanımlarında kesin antiseptik tekniğin uygulanmasının yanı sıra sistemik antibiyotiklerin de uygulanması zorunludur (63).

Üst ekstremitelerde uygun damarları bulunmayan hastalarda alt ekstremitelerde PTFE greftleri kullanılabilir. Kasık bölgesinde süperfisyal femoral arter ile safen ven arasında loop tarzı ya da popliteal arter ile femoral ven arasına konacak bir köprü grefti en sık uygulanan konfigürasyonlardır. Ancak alt ekstremitelerde kullanılan PTFE greftlerde enfeksiyon insidansı oldukça yüksektir. Özellikle sık olarak periferik arteriyel yetmezliği olan yaşlı ve diyabetik hastalarda alt ekstremitelerde greft uygulanması kötü bir seçim olacaktır. Femoral üçgen sepsisi olan hastalarda yüksek bir amputasyon ve mortalite oranı ortaya çıkar (63).

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

greft etrafına tetrasiklin enjekte edilerek cilt altı dokusu ile kaynaşmanın hızlandırılması gerekir.

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

Diyaliz ünitelerinde karşılaşılabilecek bir diğer problem ise özellikle loop tarzı yerleştirilen greftlerin hangi kolunun arteryel akımı ve hangi kolunun venöz diyaliz makinesine ters olarak bağlanırsa yüksek bir resirkülasyon oranı ile yetersiz diyaliz meydana gelecektir. Bu problem greftin şematik bir çiziminin diyaliz ünitesi ekibine verilmesi ile önlenabilir.

Elde edilen son verilere göre PTFE greftler biyolojik ve diğer sentetik materyellere göre enfeksiyon riski daha az olup, daha uzun ömürlüdür, cerrahi onarımları daha kolaydır. Biyolojik greftler sentetik greftlere göre daha çok komplikasyona yol açmaktadır. AVGs'nin daha çok proksimal damarlarda kullanılması öngörülmektedir. Bu durumda kan akımı daha fazla olmakta, başlangıç fonksiyonu daha iyi, ömürleri uzun olmaktadır. Sentetik diyaliz AVGs ömürleri 3 ile 5 yıldır. Periferik yerleşimli greftte tromboz oluşması daha kolaydır; ancak periferik yerleşimde olası fonksiyon kaybında proksimalde yeni greft takılması şansı mevcuttur. Greft yerleştirmede antekubital ve üstkol olmak üzere iki şekilde olmaktadır. Kullanılan arteryel bölgelerde arter olarak el radyal arter, antekubital çukurunda brakiyal arter, kolun alt kısmında brakiyal arter, axillanın alt bölgesinde brakiyal arter, axiller arter ve en son olarak da femoral arter mevcuttur. Ven olarak median antekubital ven, proksimal ve distal sefalik ven, basilik ven, axiller ven, juguler ven ve femoral ven kullanılır (63).

2.3.4 AV Fistül ve Greft Komplikasyonları

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

Tablo7: AVF Komplikasyonları

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

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

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

arasında değişir ve bir yama anjioplasti tekniği ile düzeltilerek AV fistülün açık kalma süresi uzatılabilir.

Anevrizma: Anevrizmalar büyüklüklerine bağlı olarak önemli olabilirler. Gerçek anevrizmalar, yani arterin anormal dilatasyonu nadirdir. Anevrizmal dilatasyonlar, belki de anevrizmal varisler demek daha doğru olur, daha sıktır ve genellikle anastomoz sahasında olurlar. Yalancı anevrizmalar damar lümeni ile ilişkili kapsüllü hematomlardır. Anastomozdaki iyileşme problemlerine bağlı olarak ya da fistülün ponksiyona edildiği yerde, ekstrasvazasyona bağlı olarak oluşurlar. Konservatif tedavi venin anevrazmatik sahanın uzağından ponksiyone edilmesi ve enfeksiyondan korunma genellikle yeterli olmasına karşın, anevrizmalarda boyuta ve üzerindeki cildin incelmesine bağlı olarak, rüptür ve distal emboli riski, yandaş yapılarla bası ya da kozmetik nedenlerden dolayı cerrahi müdahale gerekebilir. Cerrahide anevrizma olan damarı mümkün olduğu kadar korumak esastır. Mümkünse basit ligasyon ve fistülün iptal edilmesinden kaçınmak gerekir. Yapılması gereken anevrizmanın çıkarılması ve aynı seansta fistülün rekonstrüksiyonudur.

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

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

Arteriyel Steal Sendromu: Steal kelimesi venin arter kanını alması anlamındadır. Steal sendromu besleyen arterden gelen kanının çoğunun, arterin daha distalindeki dokular yerine daha az direnci olan fistülün venöz koluna büyük oranda kaçması sonucu oluşur. Steal sendromu genellikle brakiosefalik gibi daha proksimal fistüllerde karşılaşılan bir problemdir. Steal sendromunun bulguları, o ekstremit

parmaklarında soğukluk, hissizlik, solukluk ve ağrıdır. Ağrı karakteristik olarak hemodiyaliz esnasında pompanın daha fazla miktar kan çekmesine bağlı olarak artar. Tedavide temel prensip, kanın yeterli miktarda periferik yönlendirilmesini sağlamaktır. Bu, çapı azaltacak şekilde anastomozun rekonstrüksiyonunu ya da anastomozdan hemen sonraki venöz segmentin artifisyal materyal ile (örneğin PTFE, Teflon) sarılarak çapının daraltılmasını gerektirebilir. Nadir olarak radyosefalik fistüllerde de steal sendromu ortaya çıkabilir. Arter-ven yan-uç ya da yan-yan anastomozlarda radial arter palmar ark sayesinde ulnar arterin kanının üçte birini çalabilir, bu durumda arter yan anastomozunu uç anastomozla çevirmek gerekir.

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

Venöz hipertansiyon: Bu 3 evrede meydana gelir: 1- Ödem olmaksızın venöz dilatasyon, 2- Ciltte renk değişikliği ya da ağrı olmaksızın venöz dilatasyon ve ödem, 3- Ağrı ile beraber ciddi ödem ve ciltte renk değişikliği ve ülserasyon.

Bilekte yapılan yan-yana radyosefalik AV fistül sonrası başparmak ve işaret parmağında venöz hipertansiyon oluşabilir. Proksimal vende obstrüksiyon olduğunda, elin venöz ağında distale doğru akım artarak venöz hipertansiyonu meydana getirebilir. Ağrı ve ülserasyon olduğunda distal ven bağlanmalıdır. Daha önceden şüphelenilmeyen bir subclavian ven stenozu olan ekstremitede yapılan bir AV fistül sonucu bütün kolu içeren venöz hipertansiyon oluşabilir. Diyaliz için uzun süreli subclavian kateterizasyonu yapılan olgularda stenoz, fistülün yapılarak venöz dönüşün artmasına kadar klinik olarak kendini göstermeyebilir. Bu durum ortaya çıktığında fistülün ligasyonu hızla rezolusyon sağlar.

Kozmetik problemler: Hastaya başarılı bir renal organ aktarımı yapıldığında kozmetik nedenlerden ötürü fistülün iptal edilmesi istenebilir. Bu isteklerin, ancak fistül açmaya uygun başka venlerin varlığında yerine getirilmesi uygundur, çünkü transplante böbrek problem çıkartığında ya da kronik rejeksiyona giderek fonksiyone etmediğinde hastaya fistül gerekecektir (72).

PTFE greft hemodiyaliz fistüllerin komplikasyon oranı otojen AV fistüllerden daha yüksektir. PTFE fistülleri tromboza yatkındır ve ortalama açık kalma süreleri otojen AV fistüllerin ortalama açık kalma süresinden daha kısadır (1,9 seneye karşın 3,1 sene). Tromboz genellikle venöz anastomoz tarafında meydana gelen subintimal fibroza bağlıdır. Ayrıca diyaliz sonrası iğnenin çıkarıldığı yere fazla basınç ya da çok gergin bandaj uygulanması, uykuda olan kolun üzerine yatırılması, hipotansiyon ya da hipovolemiye bağlı düşük akım, fazla diyaliz ya da ağır hipertansif tedavi da tromboza neden olabilir (73).

Trombüs ile tıkalı PTFE greftlerinde terapötik olarak: Tıkalı bir fistülün açılması genellikle lokal anestezi altında yapılabilir. Gittiği hat boyunca istenildiği alanda ortaya konabilen greft içindeki trombüs embolektomi kateteri ile çıkartılır. Greft fistülündeki anatomik problem genellikle venöz kol olduğundan ilk önce venöz tarafa girişim yapılır. Venöz tarafa uygulanan trombektomiye takiben fazla miktarda geri kanama olursa ve hasta hipovolemik veya hipotansif ise arteriyel kol da temizlenebilir ve akım sağlanarak fistülün açılan bölgesi kapatılır. Fistülün açılan bölgesinde yeni bir trombüs olmaması için girişim sırasında sistemik heparin kullanılır. Geç trombozda greftin ilk 48 saat içinde eksplere edilmesi ve trombektomi yapılması ve belki de buna ek olarak anastomozun da revizyonu gereklidir. Greft trombozlarında greft içine infüzyon yapılan trombolitik ajanların da (örneğin streptokinaz) başarılı olduğu olgular bildirmiştir (74).

Venöz taraftaki trombüsün çıkarılmasını takiben normal bir geri kanama olmaz ise, greftin venöz kesiminde bir problem olup olmadığını ortaya koymak için operatif fistülografi yapılması gerekir. Fistülografi tam olarak çıkarılmamış bir trombüsü ya da venöz stenoza gösterebilir. Anatomik bir problem varsa düzeltilmesi gerekir. Bu da greft-ven anastomozunu ortaya koyup eliptik bir yama anjioplastisi ile düzeltilmesini gerektirir. Greft ven anastomozundan hemen sonra oluşan subintimal hiperplaziye bağlı tekrar eden venöz obstruksiyon başka bir tarafta bir fistül oluşturulmasını ya da greftin ven üzerinde daha proksimal bir bölgeye anastomoz

edilmesini gerektirir. PTFE greftlerin arteriyel obstruksiyonu nadirdir ve genellikle greftin takılması sırasındaki teknik hatalara bağlıdır.

PTFE greft kullanılan diyaliz fistüllerinde enfeksiyon sık görülür. Üst ekstremitelerde kullanılan PTFE greftlerinin ortalama % 16'sında enfeksiyon gelişir. Greft etrafındaki sellülit uygun antibiyotikler ile tedavi edilir. Bu tip enfeksiyon ajanı genellikle gram (+) organizmalar olduğundan, çoğunlukla vankomisin yeterlidir. Eğer greft etrafında püy varsa ve/veya kan kültürü pozitif ise enfeksiyonun giderilmesi için greftin çıkarılması muhtemelen gerekecektir. Greft üzerindeki cildin nekrozu predispozan bir faktör olabilir. Greft enfeksiyonu sepsis ve sekonder kanamaya yol açan çok ciddi bir problemin yanı sıra hastanın yaşam destek tedavisi için gerekli damar yolu kaybını da birlikte getiren bir komplikasyondur. Lokalize enfeksiyonlarda enfekte greft segmentinin eksizyonu ve başka bir cilt altı tünelden yeni bir greftin araya interpoze edilmesi denenebilir; ancak anastomozu ya da cilt altı tüneli tutan enfeksiyonlarda greft total olarak çıkarılmalıdır. Greftin total olarak çıkarılmadığı, geride yabancı materyel kalan vakalarda enfeksiyon devam edecektir. Greftin total olarak çıkarılmasında arter-greft anastomozu özellikle brakial arter kullanılan vakalarda özel bir problem yaratır. Bu sahada primer tamir mümkün olmadığından, arterdeki açıklığın venöz bir yama ile onarılması ya da proksimal ve distalinin bağlanarak, otojen bir ven ya da artifisyal materyel ile enfeksiyon bölgesinden uzak ekstraanatomik bir köprüleme yapılması seçilecek yöntemlerdir. Bir diğer problem ise enfekte bölge üstündeki cildin nekroze olarak primer tamiri mümkün olmayan bir açıklık meydana getirmesidir. Bu açıklık lokal yara bakımı ile enfeksiyonun kontrol edilmesini takiben cilt grefti ile ya da cilt flepleri ile kapatılabilir (75).

PTFE diyaliz greftlerinin bir komplikasyonu da grefte bitişik pulse eden kitle olarak ortaya çıkan yalancı anevrizmalardır. Greft materyalindeki küçük bir delik bunlara sebep olur ve zaman içinde yavaş yavaş büyür. Genellikle iki alanda, greft-arter anastomozunda (greftin arter anastomozundan kısmi ayrışmasına bağlı olarak) veya greft boyunca (ponksiyon iğnesinin laserasyona ve kanamaya yol açtığı yerde) meydana gelir. Eritem, sepsis ya da enfeksiyonun diğer bulguları mevcut ise anevrizmanın ince iğne aspirasyonu enfeksiyonu doğrulamada yardımcı olur. Enfekte yalancı anevrizmalarda greft çıkartılmalıdır. Eğer enfeksiyon yoksa ve yalancı anevrizma anastomozda ise, arterin proksimal ve distal kontrolü sağlandıktan sonra anevrizma rezeke edilmelidir. Ayrılmış grefti tekrar artere tutturmak akıllıca bir

yaklaşım değildir. Bunun yerine anastomoz tam olarak ayrılmalı ve eğer arter müsait ise PTFE greftin bu kesimi rezeke edilerek yeni bir anastomoz yapılmalıdır. Eğer arter çok küçük ise venöz bir yama ile arterdeki açıklık kapatılmalı ve arterin daha proksimali kullanılarak yeni bir greft-arter anastomozu gerçekleştirilmelidir. PTFE greftin ortalarındaki bir yalancı anevrizma söz konusu olduğunda arter ve greftin venöz tarafında vasküler kontrol sağlandıktan sonra anevrizma rezeke edilmeli ve anevrizmanın tabanındaki lasere bölge bulunmalıdır. Laserasyon bölgesi onarılmadan önce greft içindeki kan ve trombüs boşaltılmalıdır. Gerekirse laserasyon bölgesi biraz genişletilerek bir embolektomi kateteri ile trombüsler uzaklaştırıldıktan sonra laserasyon alanı 6/0 monofilaman materyal ile tek tek ya da kontinü kapatılmalıdır (76).

PTFE grefti kullanılan bazı hastalarda venöz ya da lenfatik obstrüksiyona bağlı ödem olabilir. Greftin takılmasını takiben önkolda ve elde hafif bir ödem normaldir ve zaman içinde çözülür. Ekstremitte elevasyonu genellikle yeterlidir. Loop tarzı yerleştirilen greftlerde loopun her iki kolu arasındaki lenfatik obstrüksiyon sonucu meydana gelen şişlik de zaman içinde düzelir. Ancak subclavian ven obstrüksiyonu olan hastalarda normal greft fonksiyonuna karşın massif kol ödemi olur. Bu problem fistülografi ya da venografi ile teşhis edilir ve ödemin azaltılması için fistülün ligasyonunu gerektirir. Proksimal subclavian ven trombozu olan hastalarda her şeye rağmen kol, önkol ve elde kalıcı şişlik ve fonksiyon kusuru meydana gelebilir. Bu hastaların geçmişinde muhakkak diyaliz için subclavian ven kateterizasyonu vardır.

PTFE greftlerde de steal sendromu ya da kalp yetmezliği görülebilir. Arter anastomozundan geçen kan miktarı ile doğru orantılı olan bu iki komplikasyonu da bertaraf etmek için venöz ucu 7 mm çapında arteryel ucu 4 mm çapına denk düşen PTFE greftler imal edilmiştir. Ancak bu komplikasyonlar oluştuğunda anastomozun revizyonu ya da anastomozdan hemen sonraki greft segmentinin bant tekniği ile daraltılması gerekecektir.

PTFE greftlerin açık kalma sürelerinin uzatılması için revizyonu ya da değiştirilmesi gerekebilir. Bu özellikle transplantasyon ya da periton diyalizine aday olmayan ve yaşamları süresince hemodiyalize bağlı kalacak olan hastalar için geçerlidir. Aslında sonunda tüm PTFE greftler tıkanır. Diyaliz esnasında venöz direnc artar ve akım yavaşlayarak pıhtılaşma oluşur. Bu genellikle venöz anastomozdaki progresif okluzyona (intimal poroliferasyon sonucu), ya da sık sık iğne ponksiyonu yapılan bir

yerde okluzyona (greft içine doğru bir flep yerleştirerek ya da yalancı bir intima oluşturarak) bağlıdır. Buna ek olarak aylar ya da yıllar içinde greftte genarelize bir yalancı intima da oluşur. Bütün bu örneklerde greft revizyonu gerekir. Greft trombozunda trombektomi esnasında fogarthy embolektomi kateterinin venöz anastomozdan güçlükle geçirilmesi venöz dönüş obstrüksiyonunu düşündürür. Eğer arteryel akım iyi ve problem sadece venöz anastomozda ise yapılacak en akıllı seçim greft-ven anastomozunu venin daha proksimaline taşımaktır. Eğer orijinal anastomoz aksiler ven de ise yeni anastomozun subclavian vene yapılması gerekir. Orjinal greft subclavian vene ulaşamayacağı için araya ayrı bir greft interpozisyonu gerekir. Bu hastalarda meydana gelen yalancı anevrizmalar da eğer arteryel akım ve venöz dönüş yeterli ise greftin o segmenti köprülenebilir ya da çıkartılıp değiştirilebilir (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'na üremi nedeniyle başvuran ve SDBY tanısı alan 75 hasta çalışmaya alındı. Daha önce SDBY tanısı alan veya AVF açılmış, HD veya PD alan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların 44'ü erkek 31'i kadındı.

Biokimyasal metodlar

Plazma üre, kalsiyum, fosfor düzeyleri spektrofotometrik metod ile automated Abbott Aeroset (Toshiba Corp for Abbott Lab, Tochigi-Ken, Japan) cihazında çalışıldı. Plazma kreatinini Jaffey Metodu'yla automated Abbott Aeroset (Toshiba Corp for Abbott Lab, Tochigi-Ken, Japan) cihazında çalışıldı. Günlük proteinüri 24 saat toplanan idrarda benzethonium chloride çökertme sonrası turbidimetrik yolla ölçüldü. Abbot Aeroset Analyzer (Toshiba, Tochigi-Ken, Japan) cihazında çalışıldı.

Plazma glikozu hexokinase metoduyla automated Abbott Aeroset (Toshiba Corp for Abbott Lab, Tochigi-Ken, Japan) ile ölçüldü. Serum insulin düzeyi Radioimmonoassay (RIA, Diagnostic System Laboratories, Webster, Texas, USA, Berthold LB 2111) ile değerlendirildi. Insulin direnci homeostasis model assessment (HOMA-IR) ile hesaplandı, $(HOMA-IR = \text{açlık insulin (mU/L)} \times \text{açlık glikoz (mg/dl)} / 405)$. HOMA-IR > 2.5 olması insulin direnci kabul edildi.

Andropometrik Ölçümler

Vücut yağ kitlesi (VYK) bioelectrical impedans ile ölçüldü (Tanita body composition analyzer. TANITA corporation 14-2, 1-chome, Maeno-cho, itaba-shi-hu, Tokyo, Japan). Tüm hastaların belçevresi cm olarak kaydedildi. Vücut kitle indeksleri hesaplandı.

AVF Operasyonu

Tüm hastalara aynı kalp-damar cerrahı tarafından AVF açıldı. Arteriovenöz bir fistül operasyonu, lokal anestezi ile yapılır. Operasyon prosedürü, seçilen arter ve ven arasına bir anastomoz yapılmasını içerir. Steril hazırlık ve örtüm sonrasında, AV

fistül yapılacak lokalizasyona uygun bir insizyon yapılır. Fistül için seçilen venin dalları bağlanarak ven hazırlanır. Venin distali bağlanır. Arter dalları bağlanarak anastomoz için hazırlanır. Arter ve venin çapına göre değişmekle birlikte 0,5–1 cm arasında bir uzunlukta her iki damarı da anastomoz için hazırlamak gerekir. Bu sırada arter ve vene fazla hasar verilmemeli, dikkatli disseksiyon yapılmalıdır. Arterle ven arasında 0,5–1 cm uzunlukta, gergin olmayan bir anastomoz yapılır. Anastomoz çapı küçük olduğunda trombüs, büyük olduğunda steal sendrom riski ortaya çıkar. Anastomoz 6/0 ya da 7/0 polipropilen monofilaman bir sütür ile kontinü olarak yapılır. Bir AV fistül için 4 tip anastomoz yapılabilir. Bu anastomozlar yan - yana, uç arter - yan ven, uç ven – yan arter ve uç –uca’ dır.

Tüm hastalarda post-op 1. günde üfürüm ve trıl varlığı kaydedildi. Hastaların 1 ay sonra fistül yetmezlikleri fistülden en az ardışık 3 seans HD alabilmeleri ile değerlendirildi.

İstatistik

Tüm devamlı değişkenler ortalama±standart sapma sıklıkları yüzde (%) olarak ifade edildi. Grup ortalamalarını karşılaştırmak için student t-testi, frekans dağılımlarının karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Gruplar primer fistül yetmezliğine sahip hastalar ile fistülü HD için yeterli olan hastalar arasındaki karşılaştırmada anlamlı farklılığa ulaşan faktörler logistik regresyon analizine alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 75 vakanın 18'inde (%24) primer AVF yetmezliği saptandı. AVF açılma bölgeleri ve Fistül yetmezliği oranları Tablo 8'de gösterildi.

Tablo-8. AV fistüllerin açıldığı bölgeye göre dağılımı

	VAKA SAYISI (75)	Primer AVF Yetmezliği %
SOL SNUFFBOX	2	0
SAĞ SNUFFBOX	2	0
SAĞ BRACHİO SEFALİK	2	0
SOL BRACHİO SEFALİK	13	38.5
SAĞ RADİO SEFALİK	6	33.3
SOL RADİO SEFALİK	50	22

AV fistül açılan vakalarımızın 60'ında önkola, 15'inde üstkola AV fistül açıldığı, önkola AV fistül açılanların 13'ünde (% 21,7) ayrıca üstkola AV fistül açılanların 5'inde (% 33,3) primer AV fistül yetmezliğinin geliştiği görüldü. Bu her iki grup arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada primer AV fistül yetmezliği arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

KBY etyolojisi açısından karşılaştırıldığında pAVF yetmezliği açısından fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 9)

Tablo-9. Hasta grubunun etyolojiye göre dağılımı

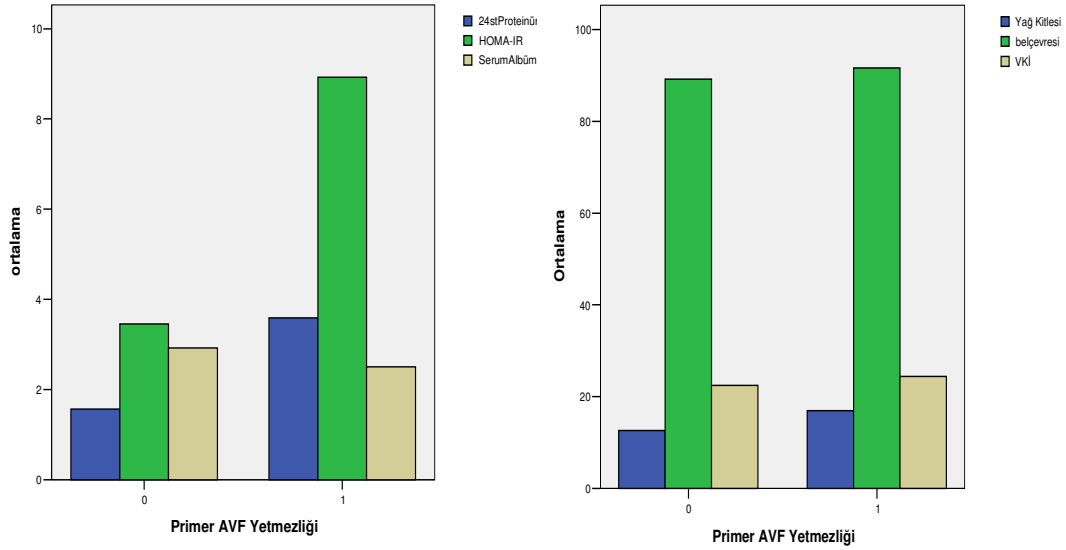
ETYOLOJİ	VAKA SAYISI	Primer AVF Yetmezliği %
AMLOİDOZ	4	50
D.M	25	28
H.T	18	28.6
N.B	14	40
PKBH	3	0
ÜROLOJİK	11	9.1

Tablo 10: pAVF yetmezliği gelişme durumuna göre hastaların karşılaştırılması

	pAVF Yetm(+)	pAVF Yetm(-)	p
HT (%)	50.0	54.4	ad
DM(%)	33.3	31.6	ad
ID	83.3	43.9	0.003
Postop trıl (%)	16.7	75.4	<0.0001
Postop üfürüm(%)	20.8	79.2	0.002
CaXP	44.3±11,2	43.0±14,6	ad
Yaş(yıl)	55.5±115,9	54.5±18,5	ad
Kadın/Erkek	10/8	21/36	ad
Kilo(Kg)	66.2±11,8	62.6±9,8	ad
Boy(cm)	164.6±7,7	167.1±8,4	ad
Yağ Kitlesi(Kg)	17.0±7,8	12.7±5,1	0.008
Bel Çevresi(cm)	92.0±5,2	89.1±6,0	ad
Üre(mg/dl)	217.8±81,0	230.0±80,1	ad
Kreatinin(mg/dl)	8.0±3,5	8.4±3,3	ad
Ca(mg/dl)	7.8±1,6	8.4±3,3	ad
P(mg/dl)	5.7±1,3	5.3±1,6	ad
Hb(mg/dl)	9.5±1,3	9.3±1,7	ad
TG(mg/dl)	190±182	149.3±104,0	ad
sTA(mmHg)	140.8±20,9	137.7±14,9	ad
dTA(mmHg)	82.8±10,7	80.4±9,8	ad
24 saatlik İdrarda Protein(gr/gün)	3.8±2,3	1.7±1,6	<0.0001
Arter Çap(mm)	1.8±0.27	1.7±0.27	ad
Ven Çap(mm)	1.4±0.23	1.4±0.26	ad
İnsülin(U/ml)	34.36±22.15	14.9±11.0	0.002
Glikoz(mg/dl)	108.5±28.0	111.4±44.4	ad
HOMA-IR	8.9±5.9	3.5±2.7	0.002
PTH (pg/ml)	300.8±166.5	280.9±185.3	ad
Albümin(gr/dl)	2.5±0.7	2.9±0.6	0.017
Kolesterol(mg/dl)	172.0±61.9	141.0±40.1	ad
BMİ(Kg/m2)	24.4±4.1	22.5±3.4	ad

pAVF yetmezliği gelişen ve gelişmeyen hastalar farklı preoperatif ve postoperatif faktörler açısından karşılaştırıldığında, pAVF yetmezliği gelişenlerde İnsülin direncinin, yağ kitlesinin, 24 st idrar proteinüri miktarının ve BMI'nın anlamlı olarak daha yüksek ayrıca serum albumini, postop trıl ve üfürüm saptanma oranlarında yüksek olduğu saptandı (Tablo 10) (Şekil 3).

Şekil 2: pAVF yetmezliği gelişme durumuna göre ortalamaların karşılaştırılması



Preoperatif Faktörlerin primer AVF yetmezliğindeki rolü logistik regresyon analizi ile araştırıldığında HOMA-IR, albumin ve günlük proteinürinin bağımsız belirtici faktör olduğu görüldü (Tablo11). Post-op trıl bu analize eklendiğinde HOMA-IR halen bağımsız belirleyici olmaya devam etti (Tablo12)

Tablo 11: Preoperatif Faktörlerin primer AVF yetmezliğindeki rolü

	Mean	Sig.	Adjusted OR and 95% CI)
HOMA-IR	4.7 ± 4,2	0.004	1.423 (1.120-1.808)
Albümin	2.8 ± 0,6	0.032	0.134 (0.021-0.843)
Yağ Kütlesi	13.7 ± 6,0	0.45	1.090 (0.870-1.367)
24st Proteinüri	2.2 ± 2,0	0.034	1.745 (1.042-2.924)

Tablo 12: Preoperatif ve Postoperatif Faktörlerin primer AVF yetmezliğindeki rolü

	Mean	Sig.	Adjusted OR and 95% CI)
HOMA-IR	4.7± 4,2	0.024	1.394 (1.046-1.858)
Albümin	2.8 ± 0,6	0.033	0.130 (0.020 - 0.849)
Yağ Kütlesi	13.7 ± 6,0	0.907	1.015 (0.794 - 1.297)
24st Proteinüri	2.2 ± 2,0	0.100	1.560 (0.918-2.648)
Postop trıl(%)	61.3	0.028	27.74 (1.422-541.047)

AV fistül açılan vakaların 67'sinin BMİ değeri 27'den küçük, 8 vakanın da BMİ değerinin 27'inin üzerinde olduğu tespit edildi. BMİ değeri 27'den küçük olan 53 (% 79,1) vaka da primer AV fistül yetmezliğinin gelişmediği; 14'ünde (% 20,9) geliştiği; aynı zamanda BMİ değeri 27'den büyük olan 4 (% 50) vakada primer AV fistül yetmezliğinin gelişmediği; 4'ünde (%50) geliştiği görüldü (p=0.073).

AV fistül açılmadan önce vakalarımızın 42'sinde sağ subclavian santral venöz kateter, 30'unda sağ juguler interne bölgeye santral venöz kateter, 1'sine sol subclavian bölgeye santral venöz kateter takıldığı ve 2 vakaya da santral venöz kateter takılmadığı tesbit edildi. Sağ subclavian kateteri olan 14 vakada (% 33,3) primer AV fistül yetmezliğinin geliştiği; ayrıca sağ juguler interne kateteri olan 4 vakada (%13,3) AV fistül yetmezliğinin geliştiği tespit edildi ($p=0.061$).

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik böbrek yetmezlikli bir hastanın hayatını devam ettirebilmesi için hemodiyaliz, periton diyalizi veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinden birinin kullanılması zorunludur (78). Hemodiyaliz halen tüm dünyada kronik böbrek yetmezliği için en çok kullanılan renal replasman tedavi yöntemidir. Kronik hemodiyaliz, çoğu transplantasyon merkezinde transplantasyon öncesi geçici bir dönem veya bu olanağın olmadığı merkezler de son dönem böbrek yetersizliğinde devamlı uygulanan bir tedavi yöntemidir (79). Kronik hemodiyaliz programına alınan olgularda devamlı damar yolu girişine ihtiyaç vardır. NKF-DOQI (National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative) klavuzlarına göre hemodiyaliz hastalarının % 40–50’ sinin arteriyovenöz fistül aracılığıyla hemodiyalize girdiği belirtilmektedir (80). Türk Nefroloji Derneği’ nin 2007 yılında yayımlamış olduğu Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Raporu’ nda ülkemizde 39267 düzenli hemodiyaliz replasman tedavisi gören hasta olduğu ve bu hastaların %86’sının arteriyovenöz fistül aracılığıyla hemodiyalize girdiği belirtilmiştir (81).

Bu açıdan bakıldığında AV fistül kronik böbrek yetmezliği olan hastalar için çok önemli ve neredeyse vazgeçilmez bir damar ulaşım yoludur. Aynı zamanda primer ve sekonder AVF yetmezliği de kronik böbrek yetmezliği olan hastalar için çok önemli bir sorun teşkil etmektedir.

Yüksek beceri ve uğraşmalara rağmen fistülün kısa veya uzun süreli açıklığı, matürasyonu, komplikasyonların tedavisi gibi durumlara bağlı fistül yerleştirme başarısını azaltabilir. Gerçekten de Avrupa da, Amerika Birleşik Devletleri’ne göre fistül genç yaş, erkek cinsiyet, diyabetik olmama, düşük BMİ, iskemik kalp hastalığı öyküsünün, periferik vasküler hastalığının olmaması ile güçlü ilişkisi bulunmuştur (82).

A-V fistüllerin major problemi yüksek oranda görülen fistül başarısızlığıdır. Bu da ya trombozis ya da olgunlaşmanın olmamasından dolayı olur. Birkaç çalışma fistül başarısızlık insidansını yukarıdaki kriterlere dayandırmışlardır..

Birinci giriş yolu olarak AV fistül seçenlerde yapılan serilerde Feldman ve arkadaşları primer başarısızlığı %44,5 (83) Lok ve arkadaşları % 41 bulmuştur (84)Titiz ve dikkatli yaklaşıma rağmen primer fistüllerin % 20-40’ı olgunlaşmıyor (85).

Yeni çok merkezli bir yaklaşık 500 HD hastasının inceleyen bir çalışmada %23 primer AVF yetmezliği oluşmuştur (86) Bizim çalışmamızda ise AV fistül açılan 75 hastamızın 18'inde (%24) primer AV fistül yetmezliği gelişti. Primer AV fistül açılan vakalarımızın 60'ında önkola, 15'inde üstkola AV fistül açıldığı; önkola açılanların 13'ünde (% 21,7) primer AV fistül yetmezliği geliştiği ayrıca üstkola açılanların ise 5'inde (% 33,3) primer AV fistül yetmezliği geliştiği görüldü. Bizim çalışmamızda bulduğumuz primer AVF (% 24) daha önce yapılan çalışmalardaki primer AVF oranıyla benzer bulundu.

Sağ subclavian katateri olan 14 vakada (% 33,3); ayrıca sağ juguler interne katateri olan 4 vakada da (% 13,3) primer AV fistül yetmezliği geliştiği tespit edildi (p=0.061). Sağ subclavian katateri olan hastalarda primer AVF yetmezliğinin daha fazla olması, bu katatere bağlı olarak trombus ve stenoz olma durumunun daha sık olmasına bağlandı (63)

Primer fistül başarısızlığının risk faktörleri olarak plansız yapılan cerrahi, nefrolog hastanın geç gönderilmesi, damar çapı, kalitesi, kardiyovasküler hastalık olması, normal ya da düşük kan basıncı, yaşlılık ve ırk fistül başarısızlığı hakkında önceden fikir verebilir.

Lok ve arkadaşları fistülde olgunlaşma başarısızlığını 4 ketagoride (düşük, orta, yüksek ve çok yüksek) toplamışlardır (87). Buna sebep olanlar ise yaş, koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalıklar ve ırktır. Bu ketagoride tahmin edilen matürasyon başarısızlığı, sırası ile % 24, % 34, % 50 ve % 69'dur.

A-V fistül başarısızlığında özellikle obezitenin fistül yerleştirilmesi ve fistül açıklığı üzerindeki etkisine bakılmış, preoperatif ven araştırılması yapılanlarda artmış BMİ (BMİ>27KG/m²), A-V fistül yetmezliği ile ilişkisi bulunmuştur. Oysa preoperatif ven araştırılması yapılmayanlarda obez ve obez olmayanlar arasında AVF yetmezliği açısından fark bulunmamıştır. AV fistülü olan obezlerde preoperatif fiziksel muayene ile venler iyice incelenememesi bu çelişkiyi açıklayabilir. **Lats** ve arkadaşları primer olarak AVF veya AV greft yerleştirilen obez ve obez olmayan hastaları karşılaştırmışlardır. Primer fistül yerleştirilen 183 hastanın 54'ü obezdi (BMİ> 30) ve bunlar arasında primer fistül başarısızlığı açısından fark bulunmamış; fakat sekonder fistül başarısızlığı obezlerde daha fazla bulunmuştur (88)

Bizim hastalarımızdan AV fistül açılan vakaların 67'sinin BMİ değeri 27'den küçük, 8 vakanın da BMİ değerinin 27'inin üzerinde olduğu tespit edildi. BMİ değeri 27'den küçük olan vakaların 14'ünde (%20,9) AVF yetmezliği geliştiği,

aynı zamanda BMİ değeri 27'den büyük olan 4'ünde (%50) geliştiği görüldü (P: 0.073). BMİ değeri 27'den büyük hasta sayısının az olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

AVF'de insülin direnci bağımsız bir risk faktörü olarak gözükmektedir. İnsülin direncinin vasküler endotelial fonksiyon anormalliklerinden doğrudan ya da dolaylı bir şekilde sorumlu olabilmesi mümkündür. Makrofaj ve monositlerde insülin ve insülin benzeri büyüme faktör reseptörleri bulunmaktadır. İnsülinin VSMCs'lerdeki sinyalizasyonu sonucu bu hücrelerde proliferasyon ve migrasyon oluşur (89). İnsülin ve AT-II morfolojik olarak VSMCs benzeri hücre olan mezenşimal hücreleri üzerindeki mitojen-aktif edici kinaz artışında additif etki gösterir (90). Bozulmuş insülin sinyali makrofaj köpük hücre oluşumu ile ilişkili bulunmuştur (39). İnsülinin damar yapısı üzerine etkisinin hiperinsülineminin seyrinde erken dönemde ortaya çıktığına ve insülinin glukoz metabolizması üzerine etkisi ile paralellik gösterdiğine işaret etmektedir (91). Bütün bunlar göz önüne alındığında insülinin etkisi, diğer aterojenik faktörlerle sinerjistir. Örneğin platelet kaynaklı büyüme faktörü sıgır aort düz kas hücrelerinde proliferasyon ve migrasyona yol açmaktadır. Primer AVF başarısızlığı yetersiz venöz dilatasyon ve yeni intimal hiperplaziye bağlı olabilir (16,17).

P-AVF başarısızlığında agresif yeni intimal hiperplazi anjiyografik yöntemlerle sıkı stenoz gösterilmiştir. Neo intimal hiperplazi spesifik klinik basamak, ekzentrik yönelme olur ve primer olarak miyofibroblastlardan kaynaklanır. Bütün bunlar değerlendirildiğinde insülinin çeşitli büyüme faktörleri salgılayarak neointimal proliferasyona yol açmakta ve bunun sonucunda da AV yetmezliğine neden olmaktadır.

Çalışmamızda HOMA-IR ortalaması pAVF yetmezliği gelişen grupta $8,9 \pm 5,9$ idi ve pAVF yetmezliği olmayanlardan ($3,5 \pm 2,7$) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.002$). İnsülin direncinin pAVF yetmezliğinde rolüne dair literatürde başka bir çalışmaya rastlamadık. Sadece bir çalışmada sekonder AVF yetmezliğinden sorumlu olan faktörler arasında hiperinsülinizm de saptanmıştır. Çalışmamızda tril varlığı gibi postop faktörler de analiz alındığında HOMA-IR değerinin AVF yetmezliği için bağımsız belirleyiciliğini koruması aradaki ilişkinin güçlü olduğunu desteklemektedir. Hiperinsülinemi ve trombotik faktörün, AV fistül yetmezliğiyle ilişkisi ele alındığında bu hastalarda hiperinsülinemi, hiperlipidemi mevcuttur. Tromboza yol açan iki hemostatik faktör mevcut olup plazminojen aktivatör

inhibitör-1 ve F-7'dir. Fistül disfonksiyonunda monosit kemoatraktanlar protein-1, İL-6, plazminojen aktivatör inhibitör-1, F-7, trigliserit, apolipoprotein A1/apo-c-III, kolesterol/HDL oranı, apo A1/apo B, glukoz/insülin bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Hiperinsülinemi ve üremik dislipidemi, PAI-1, F-7 ve MAC-1 düzeyi ile ilişkili bulunmuştur.

Avrupa'da, Amerika Birleşik Devletleri'ne göre primer AVF diabet olma ile yakından ilişkili bulunmuştur (92). Bizim, AV fistül açılan hastalarımızın % 24'ünde DM mevcuttu. Diyabet olanla olmayan hasta grupları arasındaki primer AVF gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı. Bunun nedeni hasta sayılarının azlığı ve diyabetin iyi regüle edilmesine bağlı olabilir.

Yapılan çalışmalarda AV fistül yetmezliği normal ve düşük kan basıncı ile ilişkili bulunmuştur (93) Bizim vakalarımızın % 24'ünde HT mevcuttu. HT olan ile olmayan gruplar arasında primer AVF yetmezliği gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Lok ve arkadaşları AV fistül yetmezliğini yaş ile ilişkili bulmuşlardır. A.B.D Renal veri sistemini temel alan bir çalışmada, hasta yaşı ve damarsal girişim tipinin, fistül ömrünün üzerindeki etkileri araştırıldı. İleri yaşlarda daha fazla fistül yetmezliği saptanmıştır (94) Bizim çalışmamızda primer AV fistül yetmezliği ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bunun nedeni olarak çalıştığımız yaş grubunun daha genç olabileceği düşünüldü.

Primer AV fistül yetmezliği açısından bağımsız risk faktörlerinden 24 saatlik idrar proteini ve serum albümin değerleri hastalarımızda anlamlı çıkmıştır. p değerleri 0.034 ve 0.032 olup bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı. pAVF yetmezliğinde hipoalbumineminin rolünü araştıran bir çalışma saptayamadık. Ancak AVG yetmezlik nedenlerinin araştırıldığı bir çalışmada hypoalbuminemi olanlarda daha düşük greft ömrü bildirilmiştir (P = 0.003. (95). Genel cerrahi opresyonu geçiren 10,253 hastanın analizinde hioalbuminemia (OR: 1,8; 95% CI = 1,1-2,8) yara yeri infeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (96) Tüm bunların yanı sıra serum albümin düzeyi inflamasyonla ters orantılı olduğundan hastadaki yüksek inflamatuar ortamın göstergesi olarak fistül yetmezliğine katkıda bulunmuş olabilir. Kateter, AVF ve AVG ile HD alan çocuklarda 304 damaryolu incelendiğinde damaryolu yetmezliği ile ilişkili faktörler arasında hypoalbuminemi de saptanmış olması bulgularımızı desteklemektedir (97).

Sonuçlar

1-Merkezimizde Primer AV yetmezliği, daha önceki çalışmalarla benzer olarak %24 bulunmuştur.

2- Her ne kadar cerrahi özellikler ön planda olsa da insülin direncinin primer AV fistül yetmezliğinde bağımsız bir risk faktörüdür. Bu anlamda daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

3- Serum albumin düzeyi de primer AV fistül yetmezliğinde bağımsız bir risk faktörüdür. Bu konuda da daha güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

4- Kronik böbrek hastalığı olan hastaların erken dönemde nefrologa yönlendirilmesi daha erken dönemde damar yolunun planlanmasını ve hastaların katetersiz diyalize başlamalarına ve daha başarılı AVF sağ kalımına olanak sağlayabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Erek E, Süleymanlar G. Böbreğin Yapısı Fonksiyonları. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları.2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:1211–1228.
2. Skorecki K, Gren J, Brenner BM. Chronic Renal Failure. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th edn. New York: McGraw-Hill Companies, 2001: 1551–1562.
3. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, et al. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. Am Fam Physician. 2004; 70: 861–876
4. Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. Primer on Kidney Diseases. 4th ed. Greenberg A (ed). Elsevier Saunders. Philadelphia, 2005, p: 444–454
5. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, et al. HOMA- estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. Diabetes Care 2002; 25: 1135–1141
6. Reaven GM. 1988 Banting lecture: role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595–1607
7. De Frouze RA. Is insulin resistance atherogenic possible mechanisms atherosclerosis. 2006, 11–17
8. Nigro J, Osman N, Dart AM, Little PJ. Insulin resistance and atherosclerosis. Endocr Rev 2006; 27: 242–259
9. Hsueh WA, Law R. central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor- α on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. Am J Cardiol 2003, 92(suppl) : 3j-9j
10. DeFronzo RA. Is insulin resistance atherogenic Possible mechanisms 2006, 11-15
11. Piltas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 447–452
12. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity inflammation and atherogenesis. Endocrinology 2003;144: 2195–2200

13. Piemonti L, Clori G, Mercalli A, Lattuada G, Moonti P, Garancini MP, Costantino F, Ruotolo G, Luzi L, Perseghin G. Fasting plasma leptin, tumor necrosis factor- α receptor-2 and monocyte chemoattracting protein 1 concentration in a population of glucose tolerant and glucose intolerant women: impact on cardiovascular mortality. *Diabetes Care* 2003; 26: 2883–2889
14. Andreozzi F, Laratta E, Sciacqua A, Perticone F, Sesti G, Angiotensin II impairs the insulin signaling pathway promoting production of nitric oxide by inducing phosphorylation of insulin substrate-I on ser 312 and ser 616 in human umbilical vein endothelial cells. *Circ Res* 2004;94:1211–1218
15. Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B, Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:535–542
16. Gimbrone MA. Vascular endothelium: Nature's blood container. In Gimbrone MA Jr (ed) *Vascular endothelium in homeostasis and thrombosis*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986: pp: 1–13
17. Lucher TF. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *J Myocard ischemia*.1995; 7 (suppl 1): 15–20
18. Rubanyi GM: The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*.1993;22 (suppl 14) : s1-s4
19. Müller MM, Griesmacher A. Markers of endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(2):77–85
20. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000;32:293–304
21. Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996;93, 1809–1817
22. Prof. Dr. M. Remzi Önder: Endotel; s:99
23. Furchott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine *Nature* 1980;288:373–376
24. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524–526

25. Banskota NK, Taub R, Zellner K, Olsen P, King GL. Characterization of induction of protooncogene c-myc and cellular growth in human vascular smooth muscle cells by insulin and IGF-I Diabetes 1989; 38:123–129
26. Miele C, Rochford JJ, Filippa N, Giorgetti-Peraldi S, Van Obberghen E. Insulin and insulin-like growth factor-I induce vascular endothelial growth factor mRNA expression via different signaling pathways. J Biol Chem 2000; 275: 21695–21702
27. Jiang ZY, He Z, King BL, et al. Characterization of multiple signaling pathways of insulin in the regulation of vascular endothelial growth factor expression of vascular cells and angiogenesis. J Biol Chem 2003; 278: 31964–31971
28. Poulaki V, Qin W, Joussen AM, et al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1 alpha and VEGF. J Clin Invest 2002; 109: 805–815
29. Banskota NK, Taub R, Zellner K, King GL. Insulin, insulin-like growth factor I and platelet-derived growth factor interact additively in the induction of the protooncogene c-myc and cellular proliferation in cultured bovine aortic smooth muscle cells. Mol Endocrinol 1989; 3: 1183–1190
30. King GL, Davidhaizer S, Banskota NK, Oliver J, Inoguchi T. Insulin receptors and actions on vascular cells. In: Smith U, Bruun NE, Hedner T, Hokfart B, (eds). Hypertension as an Insulin-Resistance Disorder. Genetic Factors and Cellular Mechanisms. Elsevier Science Publisher, Amsterdam, 1991. pp: 183–197
31. King GL, Davidhaizer S, Banskota N, Oliver J, Inoguchi T. Insulin receptors and actions on vascular cells. In Smith U, (ed). Nono Nordisk Foundation Symposium No: 5 Excerpta Medica, Amsterdam, 1991, pp. 183–187
32. Bornfeldt KE, Raines EW, Nakano T, Graves LM, Krebs EG, Ross R. Insulin-like growth factor-I and platelet-derived growth factor-BB induce directed migration of human arterial smooth muscle cells via signaling pathways that are distinct from those of proliferation. J Clin Invest 1994; 93: 1266–1274
33. Jiang ZY, Lin YW, Clemont A, et al. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. J Clin Invest 1999; 104: 447–457
34. Romano M, Guagnano MT, Pacini G, Vigneri S, Falco A, Marinopicolli M, Manigrasso MR, Basilli S, Davi G. Association of inflammation markers with impaired insulin sensitivity and coagulative activation in obese healthy women. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5321–5326

35. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H, Quon MJ, Roles for insulin receptor PI3-kinase and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide of human vascular endothelial cells. *Circulation* 2000; 101: 1539–1545
36. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, Feener EP, Herbert TP, Rhodes CJ, King GL. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000;101: 676–681
37. Lia W, Liu Y, Love WL, Jr. The role of phosphatidylinositol 3-kinase and the mitogen-activated protein kinases in insulin-like growth factor-mediated effects in vascular endothelial cells. *Endocrinology* 2001; 142: 1710–1719
38. Hu RM, Levin ER, Pedram A, Frank HJ. Insulin stimulates production and secretion of endothelin from bovine endothelial cells. *Diabetes* 1993; 42: 351–358
39. Bar RS, Gorden p, Roth J, Kahn CR, De Meyts P. Fluctuations in the affinity and concentration of dietary insulin receptors on circulating monocytes of obese patients: effects of starvation and refeeding. *J Clin Invest* 1977; 58: 1123–1135
40. Soman VR, DeFronzo RA. Direct evidence for downregulation of insulin receptors by physiologic hyperinsulinemia in human. *Diabetes* 1980; 29: 159–163
41. Liang CP, Han S, Okamoto H, Carnemolla R, Tabas I, Acilli D, Tall AR. Increased CD36 protein as a response to defective insulin signaling in macrophages. *J Clin Invest* 2004; 113: 764–773
42. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E14–E23
43. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, et al. Insulin mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. *J Clin Invest* 1994; 94: 1172–1179
44. Laight DW, Wotherspoon F, Browne DL, et al. Pharmacological modulation of endothelial function by insulin in the rat aorta. *J. Pharm Pharmacol* 1998; 50 (10): 1117–1120
45. Campia U, Altarescu G, Moore DF, et al. Insulin Impairs Endothelium-Dependent Vasodilation Independent of Insulin Sensitivity of Lipid Profile. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H76-H82
46. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, et al. Effect of perfusion rate on the time course of insulin mediated skeletal muscle glucose uptake. *Am J Physiol* 1996; 271: E1067-E1072

47. Steinberg HO, Helmut O, Alain D, et al. Insulin mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. *J Clin Invest* 1994; 94: 1172–1179
48. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999; 399 (6736): 601–605
49. Fulton D, Gratton JP, McCabe TJ, et al. Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt. *Nature* 1999; 399 (6736): 597–601
50. Shankar R, Wu Y, Shen H. et al. Mice with gene disruption of both endothelial and neuronal nitric oxide synthase exhibit insulin resistance. *Diabetes* 2000; 49 (5): 684–687
51. Vicent D, Ilany J, Kondo T, et al. The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 111 (9): 1373–1380
52. Vecchione C, Aretini A, Maffei A, et al. Cooperation between insulin and leptin in the modulation of vascular tone. *Hypertension* 2003; 42 (2): 166–170
53. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, et al. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells *J Biol Chem* 2003; 278(45): 45: 21–26
54. Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium- vasodilation. *J Clin Invest* 1997; 100: 1230–1239
55. De Kreutzenberg SV, Puato M, Kiwanuka E, et al. Plasma free fatty acids and endothelium dependent-vasodilation: effect of chain-length and cyclooxygenase inhibition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 793–798
56. Quinton W, Dillard D, Scribner BH: Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans ASAIO* 1960; 6: 104–107
57. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwicz BJ: Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 275: 1089–1092: 1966
58. Beathard GA: Management of bacteremia associated with tunneled-cuffed hemodialysis catheters. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1045–1049
59. Negulescu O, Coco M, Croll J, Mokrzycki MH: Large atrial thrombus formation associated with tunneled cuffed hemodialysis catheters. *Clin Nephrol* 2003; 59: 40–46
60. Moran JE: Subcutaneous vascular Access devices. *Semin Dial* 2001; 14: 452–457

61. Hernandez D, Diaz F, Rufino M, et al: Subclavian vascular Access stenosis in dialysis patients: Natural history and risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1998;9: 1507–1510.
62. Kolff WJ, Berk HT: The artificial kidney: A dialyzer with a great area. *Acta Med Scand* 1944;117:121–131
63. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access 2000 Update. New York, National Kidney Foundation, 2007; 944; 117–121
64. Silva MB, Hobson RW, Pappas PJ, et al: A strategy for increasing use of autogenous hemodialysis Access procedures: Impact of preoperative noninvasive evaluation. *J Vasc Surg* 1998; 27: 302–308
65. Allon M, Ballard R, Bailey R et al: A multidisciplinary approach to hemodialysis Access: Prospective evaluation. *Kidney Int* 1998;53: 473–479
66. Schon D, Mishler R: Salvage of occluded autologous arteriovenous fistulae. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 804–810
67. Cayco AV, Abu-Alfa AK. Reduction in aretriovenous graft impairment: Results of avascular access surveillance protocol. *The Am Journal of Kidney Dis.* 1998; 32: 302–308.
68. Gelabert HA and Freischlag JA. Hemodialysis access. Rutherford RB (Ed.) *Vasc Surg.* 2000;3: 1466–1476.
69. May RE, Himmelfarb J, Yenicesu M et al: Predictive measures of vasculer access thrombosis. *Kidney Int.* 1997; 52: 1656–1662.
70. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B, Wolfe RA, Goodkin DA, Held PJ. Vascular Access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney int* 2002; 61: 305–316.
71. Paulson W.D. Ram J.S. Accuracy of decrease in blood flow in predicting hemodialysis graft trombosis, *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 35, No 6(June)2000,pp: 1089–1095
72. Wixon CL, Hughes JD, Mills JL: Understanding strategies fort he treatment of ischemic steal syndrome after hemodialysis Access. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 301–310.
73. Guillou PJ, Leveson SH, Kester RC: The complications of arteriovenous grafts for vascular Access. *Br J Surg* 1980; 67: 517–521.
74. Matsumoto H, Hasegawa T, Fuse K. Et al: A new vascular prosthesis for a small caliber artery. *Surgery* 1973; 74: 519–523.

75. Cameron BL, Tsuchida H, Connall TP, et al: High porosity PTFE improves endothelialization of arterial grafts without increasing early thrombogenicity. *J Cardiovasc Surg* 1993; 34: 281–285
76. Nakao A, Miyazaki M, Oka Y, et al: Creation and use of a composite polyurethane-expanded polytetrafluoroethylene graft for hemodialysis Access. *Acta Medica Okayama* 2000; 54: 91–94
77. Nakagawa Y, Ota K, Teraoka S, Agishi T: Experimental studies on improved polyester-polyurethane vascular grafts for hemodialysis. *ASAIO Trans* 1991; 37: M273-M274
78. El Nahas M. Progression of Chronic Renal Failure. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. Johnson R, Feehally J (eds). London, Mosby 2000: 67–71.
79. Gruskin AB, Baluarte HJ, Dabbagh Shermine. Hemodialysis and Peritoneal Dialysis In: *Pediatric Kidney Disease*. Edelmann CM (ed). Second Edition, Boston, Little, Brown and Company, 1992: 827–916.
80. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for vascular access, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (1): 176–247.
81. Turkish Society of Nephrology. Registry of the Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey. Registry 2004. Omega CRO. İstanbul, Turkey: Turkish Society of Nephrology; 2007 June.
82. Allon M, Robbin ML. Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: problems and solutions. *Kidney Int* 2002; 62: 1109–1124.
83. Feldman HI, Joffe M, Rosas SE, Burns JE, Knuass J, Brayman K, Predictors of successful arteriovenous fistula maturation *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1000–1012
84. Lok CE, Allon M, Moist L, Oliver MJ, Shah H, Zimmerman D. Risk equation determining unsuccessful cannulation events and failure to maturation in arteriovenous fistulas (REDUCE FTM I). *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3204–3212.
85. Mehta S. Statistical summary of clinical results of vascular Access procedures for hemodialysis. In: *Vascular access for hemodialysis*. Sommer, BG, Henry, ML ed. Chicago: Precept Press, 1991
86. Allon M, Lockhart ME, Lilly RZ, Gallichio MH, Young CJ, Barker J, Deierhoi MH, Robbin ML. Effect of preoperative sonographic mapping of vascular Access outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 2013–2020.

87. Lok CE, Allon M, Moist L, Oliver MJ, Shah H, Zimmerman D. Risk equation determining unsuccessful cannulation events and failure to maturation in arteriovenous fistulas (REDUCE FTM I). *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3204–3212.
88. Kats M, Hawxby AM, Barker J, Allon M: Impact of obesity on arteriovenous fistula outcomes in dialysis patients. *Kidney Int* 71: 39–43, 2006
89. Banskota NK, Taub R, Zellner K, Olsen P, King GL. Characterization of induction of protooncogene c-myc and cellular growth in human vascular smooth muscle cells by insulin and IGF-I. *Diabetes* 1989; 38: 123–129
90. Wang CC, Gurevich I, Draznin B. Insulin affects vascular smooth muscle cell phenotype and migration via distinct signaling pathways. *Diabetes* 2003; 52: 2562–2569
91. Westerbacka J, Wilkinson L, Cockcroft J, et al. Diminished wave reflection in the aorta. A novel physiological action of insulin on large blood vessels. *Hypertension* 1999; 33 (5): 1118–1122
92. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B, Wolfe RA, Goodkin DA, Held PJ. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 2002; 61: 305–316.
93. Ravani P, Barrett B, Mandolfo S, Brunori G, Camcarini G, Imbasciati E, Malberti F. Factors associated with unsuccessful utilization and early failure of the arteriovenous fistula for hemodialysis. *J Nephrol* 2005; 18: 473–479.
94. Woods JD, Turenne MN, Strawderman RL, et al. Vascular access survival among incident hemodialysis patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 50–57
95. Natural history of arteriovenous grafts in hemodialysis patients. Miller PE, Carlton D, Deierhoi MH, Redden DT, Allon M. *Am J Kidney Dis*. 2000 Jul; 36 (1): 68–74.
96. Predictive factors for surgical site infection in general surgery. Haridas M, Malangoni MA. *Surgery*. 2008 Oct; 144 (4): 496–501.
97. Vascular access survival in children and young adults receiving long-term hemodialysis. Ramage IJ, Bailie A, Tyerman KS, McColl JH, Pollard SG, Fitzpatrick MM. *Am J Kidney Dis*. 2005 Apr; 45 (4): 708–714.