



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMODİYALİZ İÇİN OLUŞTURULAN EL BİLEĞİ
DÜZEYİNDEKİ ARTERİOVENÖZ FİSTÜLLERİN
OLGUNLAŞMASINA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE VE
ENDOTELYAL PROGENİTÖR HÜCRE DÜZEYİNİN
ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Eray EROĞLU

KAYSERİ -2014



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMODİYALİZ İÇİN OLUŞTURULAN EL BİLEĞİ
DÜZEYİNDEKİ ARTERİOVENÖZ FİSTÜLLERİN
OLGUNLAŞMASINA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE VE
ENDOTELYAL PROGENİTÖR HÜCRE DÜZEYİNİN
ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Oktay OYMAK

Dr. Eray EROĞLU

KAYSERİ -2014

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşmasında katkıları ve fikirleriyle yol gösteren danışman hocam saygıdeğer Prof. Dr. Oktay OYMAK'a, hem asistanlık hem de tez süreci boyunca yardımını ve bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen ağabeyim gibi sevdiğim ve saydığım hocam Yrd. Doç. Dr. İsmail KOÇYİĞİT'e, tezimde ve projemde yardımcı olan Doç. Dr. Mustafa Yavuz KÖKER'e, tez süresince emeğini esirgemeyen ve numunelerin çalışılmasında gösterdiği özveriden dolayı Berkay SARAYMEN'e, çalışmaya katılan hastaların arteriovenöz fistül operasyonlarını gerçekleştiren Öğr. Gör. Dr. Aydın TUNÇAY ve ekibine, operasyona hazırlık sürecinde hastaların venografi işlemini gerçekleştiren Doç. Dr. Ertuğrul MAVİLİ ve ekibine, çalışmanın istatistik analizindeki katkılarından dolayı Arş. Gör. Gökmen ZARARSIZ'a, asistanlık sürem boyunca Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı'nda birlikte çalıştığım başta doktor arkadaşlarım olmak üzere görevli tüm personele,

Emeklerini ve desteklerini tüm hayatım boyunca hiçbir zaman eksik etmeyen canım anneme, fedakâr babama, biricik kardeşime ve sevgili Burcu'ma sonsuz teşekkürler ederim.

Bu proje Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. (PROJE ID: 4456, PROJE KODU: TTU-2013-4456)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
TABLO LİSTESİ	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ARTERİOVENÖZ FİSTÜLLER.....	3
2.1.1. AVF'nin Genel Özellikleri ve Faydaları.....	4
2.1.2. Nativ AVF Tipleri	5
2.1.2.1 Radial-sefalik	5
2.1.2.2 Brakial-sefalik fistül.....	6
2.1.2.3 Brakial-bazilik fistül.....	7
2.1.3. Nativ AVF Tipi Tercihleri	8
2.2. AVF KULLANIMI İÇİN GEREKSİNİMLER.....	10
2.2.1. Anatomik erişilebilirlik	10
2.2.2. Yüzeye yakınlık	10
2.2.3. Kan akımı.....	11
2.2.4. Olgunlaşma	11
2.2.5. AVF oluşturulması için zamanlama.....	11
2.3. ERİŞİMİN SAĞLANMASI ÖNCESİ HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ	13
2.3.1. Hikaye ve fizik muayene.....	13
2.3.2. Arteriyel değerlendirme	14
2.3.3. Kan basıncı.....	14
2.3.4. Nabızların değerlendirilmesi.....	14
2.3.5. Arteriyel görüntüleme	15
2.3.5.1. AVF için arteriyel gereksinimler	16
2.3.6. Venöz değerlendirme	16

2.3.6.1. Fizik muayene	17
2.3.6.2.Ultrasonografi	17
2.3.6.3.Venografi.....	17
2.4.UYGUNSUZ DAMARI OLAN HASTALAR	18
2.5. AVF YETMEZLİĞİ.....	19
2.5.1. Uygunsuz anatomi.....	20
2.5.2.Obezite	20
2.5.3.Yaş	20
2.5.4. Cinsiyet	21
2.5.5. Kardiyak hastalık	21
2.6. YÜKSEK RİSKLİ HASTALARA YAKLAŞIM	22
2.7. MATÜRASYON DEĞERLENDİRİLMESİNİN İZLENMESİ.....	23
2.8. ARTERİOVENÖZ FİSTÜL MALFONKSİYONLARI.....	24
2.8.1. Fistül Disfonksiyonları.....	24
2.8.2. Fistül Afonksiyonları	25
2.9. AKIM SİTOMETRİ.....	25
2.10. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE [CD 34] VE ENDOTELYAL PROGENİTÖR HÜCRELER [CD133 VE CD309(VEGFR-2)]	26
3. MATERYAL ve METOD	28
3.1. AKIM SİTOMETRİ.....	29
3.1.1. Hücrelerin Floresan işaretli Antikorlar İle İşaretlenmesi.....	29
3.1.2. Eritrositlerin Hücre Ortamından Uzaklaştırılması	30
3.1.3. Hücrelerin Yıkanması	30
3.1.4. Akım Sitometri ile Hücre Analizi	30
3.2. VENOGRAFİ.....	31
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

AV	: Arteriovenöz
AVF	: Arteriovenöz fistül
CD	: Cluster of Differentiation (Farklılaşma Kümesi)
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes mellitus
DOPPS	: Diyaliz Sonuçları ve Uygulama Modelleri Çalışması
EPH	: Endotelyal progenitör hücre
G-CSF	: Granulosit-koloni stimulan faktör
GFH	: Glomeruler filtrasyon hızı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
LDL	: Low-density lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)
MFİ	: Mean fluorescence intensity (Ortalama floresan yoğunluğu)
NKF-KDOQI	: Ulusal Böbrek Vakfı-Böbrek Hastalığı Kalite Sonuçları Girişimi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
VEGFR-2	: Vasküler endotelyal growth faktör reseptörü-2
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hemodiyaliz başlangıcında ve idamesinde damar erişim yolu oranları	4
Şekil 2. Radial-sefalik arteriovenöz fistül.....	6
Şekil 3. Brakial-sefalik arteriovenöz fistül	7
Şekil 4. Brakial-bazilik arteriovenöz fistül	8
Şekil 5. Akım sitometri ile hücrelerin analizi	26
Şekil 6. Bir hastanın akım sitometri ile CD34 CD133 ve CD309 ekspresyon grafisi ...	31
Şekil 7. Periferik kanda CD309 sayısı, CD309MFİ seviyesi ve VKİ'nin fistül matürasyonuna etkisini gösteren box-plot grafiği	39
Şekil 8. Vücut kitle indeksi ile fistül matürasyonu arasındaki korelasyon grafiği	40
Şekil 9. Fistül matürasyonuna VKİ ve CD309MFİ etkisinin sensitive ve spesifitesinin ROC analizi eğrisi ile gösterilen grafiği	40

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Tüm hasta grubunun analizi	34
Tablo 2. Fistül hastalarının diabetes mellitusu olan ve olmayanlar açısından karşılaştırılması	35
Tablo 3. Fistül matürasyonu olan ve olmayanların klinik ve demografik olarak karşılaştırılması ve matürasyon açısından çoklu analizi	37
Tablo 4. CD309MFİ ve vücut kitle indeksinin fistül matürasyonunu belirlemesine yönelik ROC analizi sonuçları	38

HEMODİYALİZ İÇİN OLUŞTURULAN EL BİLEĞİ DÜZEYİNDEKİ ARTERİOVENÖZ FİSTÜLLERİN OLGUNLAŞMASINA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE VE ENDOTELYAL PROGENİTÖR HÜCRE DÜZEYİNİN ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği hastalarında arteriovenöz fistüller (AVF) en uzun süre açıklık oranı sağlaması nedeniyle en çok tercih edilen ve önerilen vasküler erişim tipidir. AVF matürasyonunda başarısızlık görülmesi önemli bir klinik problem olup, birçok faktörün arteriovenöz fistül maturasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda neointimal hiperplazi ve endotelizasyonun fistül matürasyonundaki rolüne odaklanılmıştır. Anjiyogenez ve endotelizasyona, kemik iliğinden kaynaklanan hematopoetik kök hücreler ile endotelial progenitör hücrelerin olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu çalışma ile arteriovenöz fistül matürasyonuna; klinik parametreler, demografik özellikler ve hemopoetik kök hücre (CD34) ile endotelial progenitör hücre CD133 VE CD309 (VEGFR-2) düzeylerinin etkisinin olup olmadığını amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışma Mayıs 2013 - Nisan 2014 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Semiha Kibar Organ Nakli ve Diyaliz Hastanesi nefroloji kliniğine son dönem böbrek yetmezliği tanısı ile yatırılan ve renal replasman amaçlı hemodiyaliz tedavisi planlanıp ilk kez arteriovenöz fistül açılan 48 gönüllü hastada yapıldı. Hastalardan 32'sine arteriovenöz fistül operasyonu öncesinde venografi işlemi yapıldı. Tüm hastalardan tam kan sayımı, rutin biyokimyasal parametreler ve protein C, protein S düzeyleri bakıldı. İşlemden 24 saat öncesinde tüm hastalardan kan numunesi alınarak akım-sitometri yöntemiyle CD34, CD133, CD309 düzeyleri çalışıldı. Erken fistül yetmezliği gelişen 7 hasta çalışma dışında bırakıldı.

Bulgular: Hastalar fistül matürasyonu açısından altı ay süresince takip edilerek fistül matürasyonu başarılı olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki grup olarak ayrıldı. Diabetes mellitusu (DM) olmayan 23 hastanın 18'inde fistül matürasyonu gözlenirken,

5'inde fistül matürasyonu görülmedi. DM'u olan 18 hastanın 7'sinde fistül matürasyonu gözlenmezken, 11'inde fistül matürasyonu saptandı (p:0.231). Fistül matürasyonu olmayan grupta vücut kitle indeksi (VKİ) 29.67 ± 5.35 iken fistül matürasyonu olan grupta 26.10 ± 3.26 idi (p: 0.012). Fistül matürasyonu olan grupta CD309 eksprese eden hücre sayısı 338.00 (35.00-479.00) iken, matürasyon olmayan grupta 36.00(5.50-237.00) idi. (p: 0.031). Fistül matürasyonuna etki eden faktörler için yapılan çoklu değişken lojistik regresyon analizinde, VKİ ve CD309MFİ düzeyi sırasıyla 0.80 (0.65 - 0.99), 25.27 (1.81 - 352.73) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: DM varlığı ve VKİ artışının fistül olgunlaşmasına olumsuz etki ettiği gösterildi. Ayrıca fistül olgunlaşması gözlenen grupta CD309MFİ düzeyinin ve CD309 eksprese eden hücre sayılarının olgunlaşmayan gruba göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Arteriovenöz fistül, matürasyon, diabetes mellitus, endotelyal progenitor hücreler

THE EFFECT OF BOTH HEMATOPOIETIC STEM CELL AND ENDOTHELIAL PROGENITOR CELL LEVELS ON MATURATION OF CREATED ARTERIOVENOUS FISTULAS FOR HEMODIALYSIS IN THE WRIST

ABSTRACT

Background/Aim: Arteriovenous fistulas (AVF) is the most preferred form of vascular access for hemodialysis patients since AVFs are associated with the longest patency rates among other vascular access types. AVF failure is one of the most important clinical problems and it has been shown that many factors were associated with arteriovenous fistula maturation. Recently, it has been focused on the role of endothelization and neointimal hyperplasia on AVF maturation. Bone marrow derived hematopoietic stem cell and its marker is CD34 with endothelial progenitor cells and their markers are CD133 and CD309 (VEGFR-2) effect vascular angiogenesis and endothelization positively. In this study, we aimed to investigate whether some paramaters such as clinical and demographical features, hematopoietic stem cell, CD34 and endothelial progenitor cell, CD133 and CD309 (VEGFR-2) levels effect AVF maturation or not.

Patients and methods: This study was conducted in 48 voluntary patients with end stage kidney failure who admitted for the first renal replacement therapy and available for the arteriovenous fistula creation in nephrology clinic of Erciyes University Medical Faculty. Venography was performed in 32 patients before AVF creation. Complete blood counting and routine biochemical parameters, protein C and protein S levels were tested 24 hours before the fistula operation. Blood specimens for the measurement of CD34, CD133, and CD309 were collected and samples were tested by flow-cytometry method.

Results: Patients were followed during six months for fistula maturation and they divided into two groups after the evaluation of AVF maturation: successful maturation group and failure group respectively. Successful maturation was observed in 18 of 23 patients without diabetes mellitus (DM) whereas 5 patients had fistula failure. 7 of 18 patients with DM were observed fistula failure, 11 patients with DM were observed successful maturation (p: 0.231). Body-mass index (BMI) was 29.67 ± 5.35 in patients

with fistula failure group, successful maturation group was 26.10 ± 3.26 (p: 0.012). CD309 levels were 338.00 (35.00-479.00) in successful group however it was 36.00 (5.50-237.00) (p: 0.031) in failure group. Multiple logistic regression analyses showed that, BMI 0.80 (0.65-0.99), and CD309MFI levels 25.27 (1.81-352.73) were predicted independently AVF maturation.

Conclusion: The presence of DM and increased BMI effect AVF maturation negatively. In addition high levels of CD309 expressed cells and increased CD309MFI were detected in patients with successful AVF maturation.

Key words: Arteriovenous fistula, maturation, diabetes mellitus, endothelial progenitor cells.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

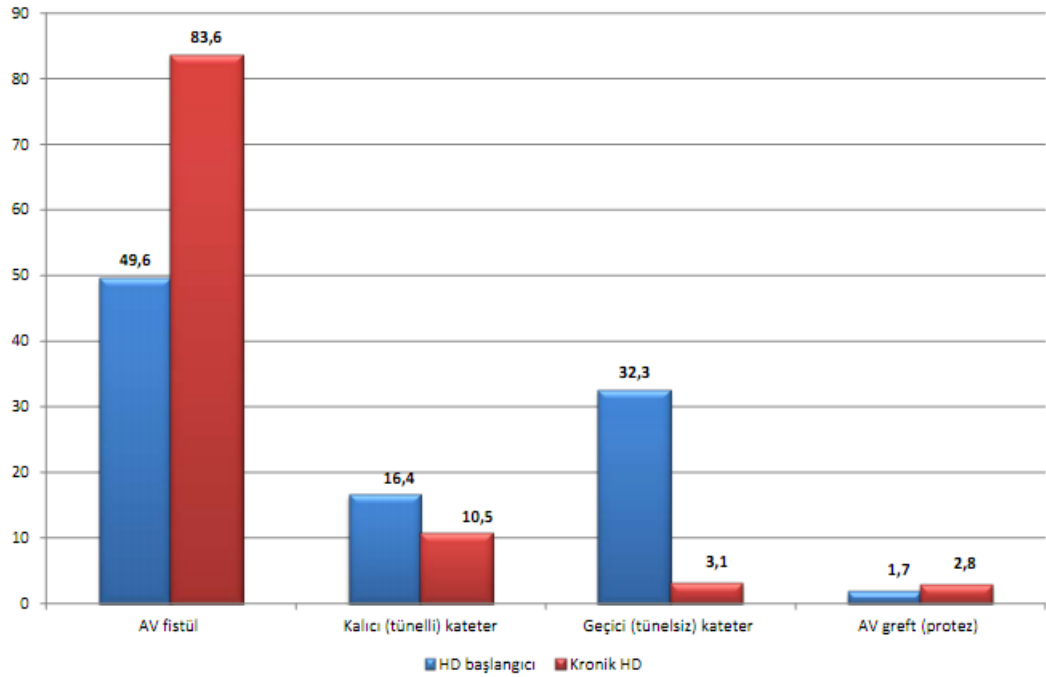
Hemodiyaliz son dönem böbrek yetmezliği hastalarında en çok tercih edilen renal replasman modalitesidir. Hemodiyalizin sürdürülebilir olması için yüksek akımda vasküler bir erişim yoluna ihtiyaç vardır. Vasküler erişim için üç farklı seçenek mevcuttur. Bunlar : 1) Nativ arteriovenöz fistüller (nativ AVF'ler), 2) Greft malzeme kullanılarak açılan arteriovenöz şant (AV greft), 3) Tünelli çift lümenli kateterlerdir. Bu seçenekler arasında en uzun süre açıklık oranı sağlaması, daha az morbidite ve mortalite ile ilişkili olması nedeniyle AVF en çok tercih edilen ve önerilen vasküler erişim tipidir. Buna rağmen fistül açılan hastalarda bir yıllık primer fistül açıklık oranı %60-65 arasındadır (1-6). Erken fistül yetmezliği, fistül matürasyonunun sağlanamaması, dolayısı ile de ikincil girişimlere ve hastaneye yatışa sebep olması nedeniyle problem teşkil etmektedir. Fistül matürasyonunda başarısızlık görülmesi önemli bir klinik problem olması yanında, olgunlaşmaya etki eden birçok faktör tanımlanmıştır. Fistül matürasyonuna olumsuz etki eden ileri yaş, kadın cinsiyet, obezite, hipotansiyon, diabetes mellitus ve diyaliz kateteri varlığı gibi birçok klinik parametre tanımlanmıştır (3,4). Buna rağmen fistül olgunlaşmasını tek başına öngören herhangi bir klinik veya laboratuvar parametresi tanımlanamamıştır. Son yıllarda fistül matürasyonunun histopatolojik açıdan incelenmesi ile neointimal hiperplazi ve endotelizasyonun rolü üzerinde durulmaya başlanmıştır (7-9). Anjiyogenez ve endotelizasyona kemik iliğinden kaynaklanan hematopoetik kök hücre ile endotelial progenitör hücrenin olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (10). Bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmada fistül matürasyonu üzerine klinik parametreler, demografik özellikler ve hematopoetik kök hücre CD34 ile

endotelyal progenitör hücre CD133 ve CD309 (VEGFR-2) düzeylerinin etkisinin olup olmadığını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ARTERİOVENÖZ FİSTÜLLER

Hemodiyaliz için kronik damar yolunun üç temel formu; nativ arteriovenöz fistüller (nativ AVF'ler), greft malzeme kullanılarak açılan arteriovenöz şant (AV greft) ve tünelli çift lümenli kateterlerdir. Bunlardan, nativ AVF'ler, en iyi uzun vadeli primer açıklık oranına sahip olması, her türlü girişim için en az müdahale gerektirmesi ve en önemlisi en düşük morbidite ve mortaliteyle ilişkisinden dolayı uzun dönem hemodiyaliz için en çok tercih edilenidir. (1-5). Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Kalite Sonuçları Girişimi (NKF-KDOQI) klinik uygulama rehberinde nativ AVF oluşturulması için % 65 oranı hedef olarak önerilmektedir (6). Bu hedefe ulaşmak için, başarılı nativ AVF oluşturulmasındaki uyumsuzlukların üstesinden gelinmelidir. Çoğu çalışmada, hemodiyaliz hastaları arasında AVF sayısının sırasıyla kadınlarda ve Afro-Amerikanlarda, erkeklerden ve Afro-Amerikan olmayanlardan az olduğu belirtilmiştir. (11-16). Ülkemizde hemodiyaliz başlangıcında ve idame tedavisinde nativ AVF kullanım oranları sırasıyla %49.6 ve %83.6, AV greft kullanım oranları sırasıyla %1.7 ve %2.8 olarak bildirilmiştir (Şekil-1) (17). Cinsiyet ve ırklar arasındaki bu farklılık tam anlamıyla açık olmasa da, kadınlarda ve Afro-Amerikanlarda primer fistül yetmezliği riski oldukça yüksektir (18, 19).



Şekil 1 . Hemodiyaliz başlangıcında ve idamesinde damar erişim yolu oranları

2.1.1. AVF'nin Genel Özellikleri ve Faydaları

Nativ arteriovenöz fistüller kronik hemodiyaliz erişimi için diğer formlardan daha fazla tercih edilir. AVF oluşturulması mümkün olduğunca, AV greft veya tünelli çift lümenli santral katetere tercih edilmelidir. Ancak, arteriovenöz fistül oluşturulması planlandığında, yetersiz damarları olan hastalar ve ilk fistül-girişimi başarısız sonuçlanan hastalar için tekrarlayan girişimlerle ısrarcı olunmamalıdır. Uygun anatomisi olan hastalarda bile AVF prevalansını artırmak için aşırı agresif girişimler, düşük olgunlaşma oranları ve uzun süre diyaliz kateteri kullanımına yol açar (20). Hemodiyaliz hastalarında, AVF'ler, AV greft ve santral venöz kateter ile karşılaştırıldığında azalmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. (21-23). AVF'ler daha üstün primer açıklık oranı, düşük tromboz oranı ve en az ikincil müdahalele gereksinimi göstermektedir (4, 24-26). AVF'ler genellikle daha uzun süre hemodiyaliz erişimi sağlamaktadır (2,4,24, 26-29). Erişim ömrü boyunca yapılan müdahalelerin sayısı, AVF'lerde, AV greft ile karşılaştırıldığında da oldukça düşüktür (4, 24, 28). AVF'ler hem AV greftlerden hem de perkütan kataterlerden önemli ölçüde daha az enfeksiyon oranı göstermektedir (5,30). AVF'li hastaların hastane yatış oranları AV grefti veya katateri olan hastalara kıyasla daha düşüktür (21).

Oluşturulan AVF ile venöz kan akımında zamanla oluşan artış, bazı duyarlı hastalarda kardiyak yüklenemeye yol açabilir. AVF ile ilişkili olan arterin çapı ve içindeki akım fistül oluşturulma anından başlayarak zaman içerisinde kademeli olarak artış gösterir (31, 32). Akımdaki bu değişiklikler distal ekstremité iskemisine yol açabilir. Bu duruma vasküler çalma denilmektedir ve de brakial-temelli arteriovenöz fistül açılan hastalarda, radial-temelli fistülü olanlara göre daha olasıdır (33).

2.1.2. Nativ AVF Tipleri

Arteriovenöz fistül, yeterli çapı olan bir venin herhangi bir yerinden, uygun çapta bir artere yaklaştırılıp anastomoz edilmesi ile oluşturulur. Fistül türleri, nasıl oluşturulduğuna dayalı olarak, basit doğrudan, damar transpozisyonu veya ven translokasyonuna göre sınıflandırılır. Ven distal ucu serbest bir şekilde disseke edilir ve bir komşu artere dikilir (11). Radial arter-sefalik ven (ön kol), Radial arter-bazilik ven (ön kol, bazı vakalarda transpozisyon gerekir), radial arter-median antekübital ven (ön kol), Radial arter-median antebrakial ven (ön kol), brakial arter-sefalik ven (üst kol) ve Tibial arter-safen ven (alt ekstremité) gibi fistül lokalizasyonları mevcuttur. Anatomik lokalizasyona göre AVF tipi, spesifik arter ve ven ile ilişkili olarak belirlenir (11). Birçok farklı anatomik tipte AVF oluşturabilmesine rağmen, en çok tercih edilen üç temel AVF tipi;

A)Radial-sefalik, radial arter ile sefalik ven arasında

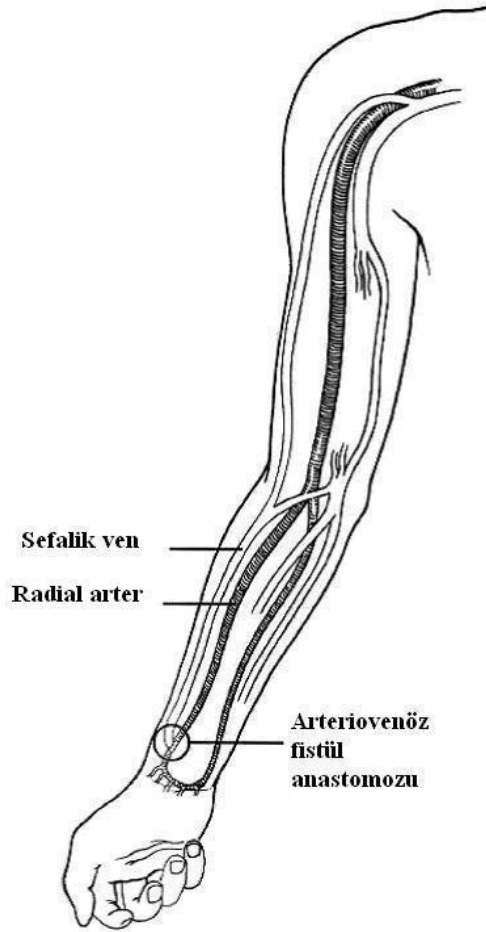
B)Brakial-sefalik, brakial arter ile sefalik ven arasında

C)Brakial-bazilik, brakial arter ile bazilik ven arasında

2.1.2.1 Radial-sefalik

Bu üç temel AVF tipi arasında radial-sefalik ven fistül en basit oluşturulanıdır. Klasik Cimino fistülü olarak adlandırılıp arter ile ven arasında yan yana anastomoz ile oluşturulur, fakat fistül açılan elde venöz hipertansiyon riski mevcuttur. Bu problemten kaçınmak için, çoğu radial-sefalik fistüller venin kesilip uç-yan anastomozu ile oluşturulur. Her ne kadar radial-sefalik AVF'ler proksimal AVF'lere oranla düşük akım hızına sahip olsa da, ilk açılımından itibaren daha sonraları gerektiğinde yapılabilecek

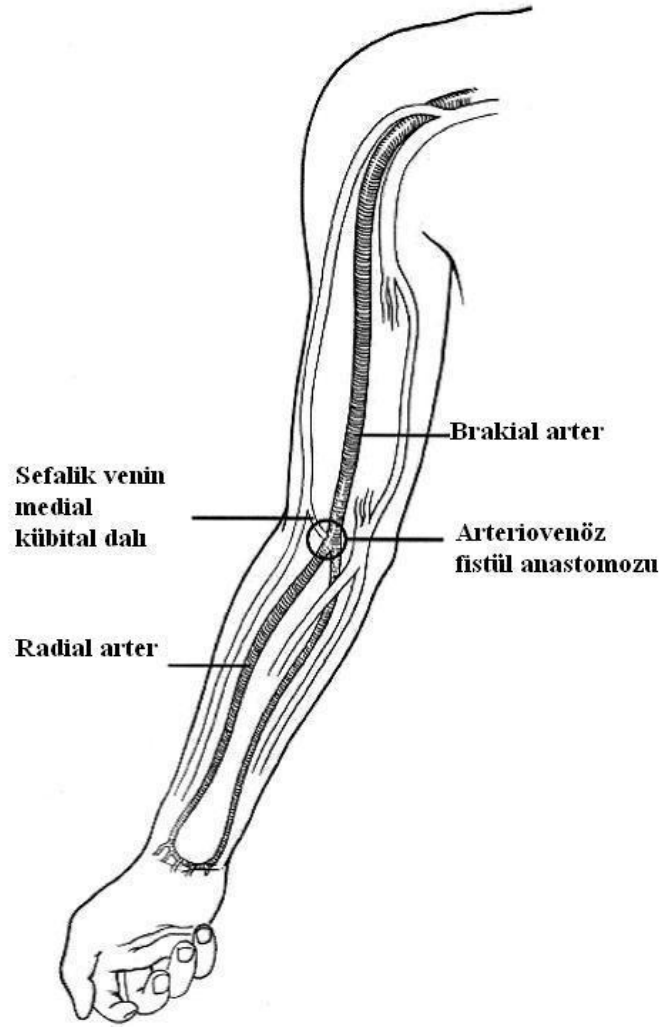
girişimler için proksimal kol damarlarını korur (6,11,25). En çok tercih edilen anastomoz uç ven-yan arter şeklinde yapılan anastomozdur (şekil-2).



şekil 2. Radial-sefalik arteriovenöz fistül

2.1.2.2 Brakial-sefalik fistül

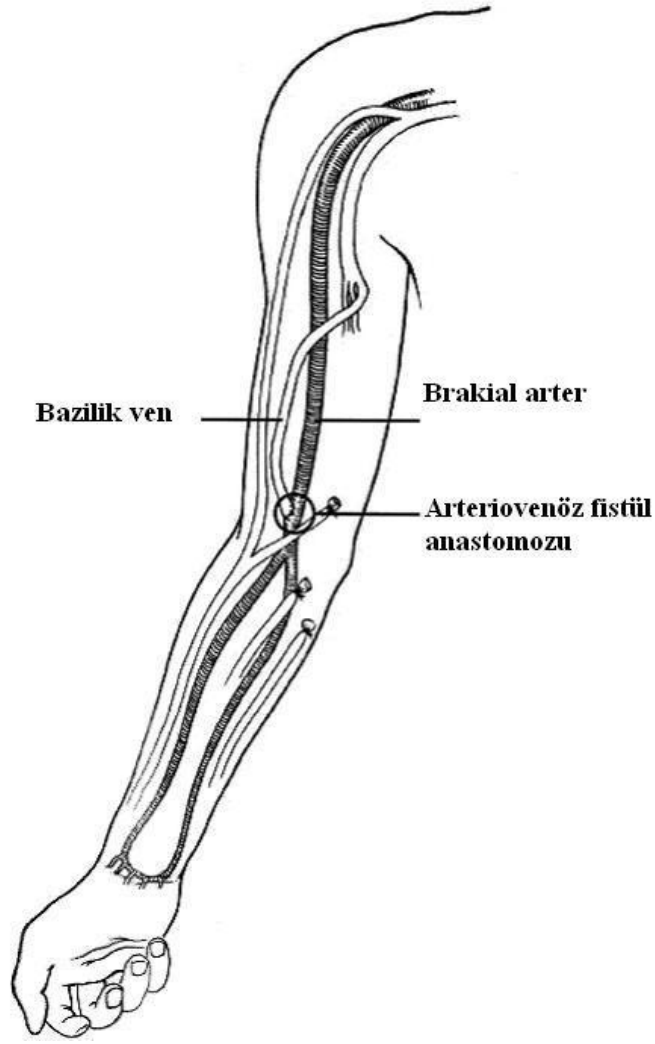
Brakial-sefalik ven fistülü, üst koldaki sefalik ven ile brakial arterin antekübital fossada veya dirsek üzerinde (transpozisyon ile) anastomoz edilmesi ile oluşturulur (şekil-3). Brakial-sefalik fistül oluşturulmasından, sefalik venin uzun bir segmentinin cilde yaklaştırılması için mobilize edilmesi gerekmediği takdirde, daha az diseksiyon gerektirmesi nedeniyle daha kolaydır (6,27,34).



Şekil 3. Brakial-sefalik arteriovenöz fistül

2.1.2.3 Brakial-bazilik fistül

Brakial-bazilik fistül, başarılı fistül oluşturulması için daha fazla deneyim gerektirir. Bazilik ven ön kolun iç yüzeyinde median bisipital oluk içinde uzanır. Bu nedenle, venin hemodiyaliz erişimi için kullanılması için eleve edilmesi ve transpoze edilmesi gerekir. Bazilik ven brakial vene katılarak aksiller veni oluşturduğu noktadan, kendisinden ayrılan tüm dallardan bağlanarak yatağından disseke edilir (Şekil-4). Vasküler çalma sendromu brakial-arter temelli fistüllerde daha yaygındır (6,11,26).



Şekil 4. Brakial-bazilik arteriovenöz fistül

2.1.3. Nativ AVF Tipi Tercihleri

NKF-KDOQI klinik rehberlerine göre, AVF oluşturulması için önerilen tipler sırasıyla, radial-sefalik, brakial-sefalik ve sonrasında brakial-bazilik tip fistüldür (34). 2008 yılında yayınlanan vasküler cerrahi rehberi radial-sefalik erişimin tercih edilmesini önermektedir (35). Tercih önerisi, oluşturulmasındaki kolaylık ve düşük hasta morbiditesine sahip olma oranına dayanarak düzenlenmiştir:

-Uygulamaya distalden başlamak daha sonraları için proksimal venlerin kullanımına izin verir.

-Öneri sırası, oluşturulma kolaylığı ve hasta morbidite düzeyi hesaba katılarak meydana getirilmiştir. Sefalik-temelli fistüller ön kol veya üst kolda olsa bile daha kolay açılır.

-Gözlemsel çalışmalarda vasküler çalma sendromu, proksimal fistülü olan (brakial arter temelli) hastalarda, distal fistülü (radial arter temelli) olanlara kıyasla daha fazla raporlanmıştır (36,37).

Bu tercih önerisinde, orta kol (proksimal ön kol), uygunsuz olmasından dolayı göz ardı edilir. Damar girişi olarak proksimal arter kullanılan, orta kolda fistül oluşturulması ile ilgili çalışmalar çok iyi sonuçlar göstermiştir (38-40).

Proksimal radial arter anteriorda yer alır ve median antebrakial ven ile gerilmeden mobilize edilerek anastomoz kurulabilir. Proksimal radial-median antebrakial fistül genel olarak iki yönlüdür, hem önkolda hem üst kolda kanüle edilebilir. Üstelik brakial arterin kullanıldığı fistüllere oranla düşük vasküler çalma sendromu riski vardır (38), ve çocuklarda (41), yaşlılarda (42), erişim zorluğu olan kollarda daha iyi sonuçlar göstermiştir (41). Eğer temel AVF tiplerinden birini oluşturmak mümkün olmaz ise, sonrasında tüm makul transpoze fistül oluşturma girişimleri, AV greft yerleştirme girişimi kararından önce tükenmiş olmalıdır. Graft yerleştirme planlandığında, iki amaç hedeflenmelidir; diyaliz erişimi için problemsiz geçen süre beklentisi (olabildiği kadar) ve AV greftin kullanımında sorun çıktığında üst kol venlerinin fistül oluşturulmasında kullanılabilmesidir. AVF'ler son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, diyaliz girişimi açısından en az morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve en iyi uzun dönem açıklığı sağlar. Temel prensip, iyi çalışan bir fistülün her zaman alternatiflerinden iyi olduğudur (22,24,27,28,43,44), buna rağmen bu sonucun aksini gösteren bazı çalışmalar rapor edilmiştir (45,46).

AVF oluşumunun plânlanmasında, ilk etapta non-dominant kol tercih edilmelidir. Hasta diyalizde iken, dominant elinin serbest olması ile istediği aktiviteyi rahatça yapabilir. Buna rağmen, non-dominant kol AVF oluşturulması için uygun değilse, dominant kol değerlendirilmelidir. Hastalarda elverişli olmasa bile, herhangi bir lokalizasyondaki iyi bir AVF, AV grefte tercih edilir. İdeal vasküler erişim hedefine ulaşmada normal ve varyant anatomisinin tanımlanması için vasküler haritalamanın önemi göz ardı edilemez.

Erken görüntüleme ve sekonder elektif cerrahi müdahale, AVF başarısızlığını önleyerek uygun bir şekilde matürasyonu sağlar (47).

2.2. AVF KULLANIMI İÇİN GEREKSİNİMLER

AVF'nin kullanılabilmesi için birçok farklı özelliğe sahip olması gerekir. Bunlar;

- AVF hasta oturur pozisyonda kullanılabilir olmalıdır.
- AVF önkolda volar yüzde olmalıdır.
- AVF üst kolda anterior veya lateral yüzde olmalıdır.
- AVF güvenilir şekilde defalarca kanüle edilebilmelidir.
- AVF cilt yüzeyinden itibaren 1 cm içerisinde olmalıdır.
- Kanülasyon için göreceli düz bir segment gerekmektedir.
- Diyaliz uygulaması için kan akım hızı uygun olmalıdır.

2.2.1. Anatomik erişilebilirlik

AVF hasta oturur pozisyonda iken kullanılabilecek şekilde uygun anatomik pozisyonda oluşturulmalıdır. Ön kolun dorsal yüzünde veya medial üst kolda yer alan fistüller kolay kullanılamaz. İdeal lokalizasyona sahip AVF'ler, ön kolun volar yüzü, üst kolun lateral yüzü veya brakial-bazilik olgularda üst kolun anterior yüzünde oluşturulanlardır(48).

2.2.2. Yüzeye yakınlık

Fistülün güvenilir şekilde kanüle edilebilmesi için cilt yüzeyinden itibaren 1 cm içinde olmalıdır. Daha derin bir fistülün kanüle edilmesi zor olabilir. 0.5 cm'lik bir derinlik uygundur. Obez hastalarda, harika bir AVF bile, derinliğinden dolayı kullanılamayabilir. Bu hastalarda ven, kollarından ayrılarak disseke edilmeli ve yüzeysel konuma getirilmeli veya alternatif olarak yağ aldırma işlemi yapılmalıdır (48,49).

2.2.3. Kan akımı

AVF diyaliz işlemini devam ettirebilecek düzeyde kan akımına sahip olmalıdır. Yeterli olabilecek minimum kan akım hızı 600-700 ml/dk olarak önerilmektedir. Örneğin, radial-sefalik AVF matürasyonunun değerlendirildiği 43 hastada yapılan bir çalışmada, fistül fonksiyonu noninvaziv bir şekilde klinik değerlendirme ve kan akım hızı ile postoperatif değerlendirilmiştir (31).Yeterli diyalizin sağlandığı AVF'ler ile sağlanamadığı AVF'lerin akım hızları karşılaştırılmış. Post operatif 1. Gün (754 e karşı 440 mL/dk), 7. Gün (799'e karşı 524 mL/dk) 42.gün (946'a karşı 532 mL/dk) olarak kan akım hızları raporlanmıştır.

2.2.4. Olgunlaşma

AVF tekrarlayan kanülasyonlara uygun olmalıdır. Nativ ven ince bir duvara sahip olmasından dolayı kolay yırtılabilir. Fistül oluşturulduğunda yüksek akım ve basıncın etkisinde vende genişleme ve duvarında kalınlaşma ile karakterize değişiklikler meydana gelmektedir. Bu işlem, matürasyon olarak adlandırılır, sonunda fistülün kullanılabilir hale gelmesi demektir. Diyaliz sonuçları ve uygulama modelleri çalışması (DOPPS) , fistülün ilk kanülasyonunun 15 ile 28. günler arasında yapılması ile 43 ile 84. günler arasında yapılmasının arasında anlamlı fark olmadığını göstermiştir. Eğer AVF oluşturulduktan sonra ilk 14 gün içerisinde kanüle edilirse olumsuz sonuçlara yol açtığı görülmüştür. İlk 14 gün içerisinde kanüle edilen fistüllerde fistül yetmezliği riski 14 günden sonra kanüle edilenlere oranla 2.1 kat fazla gözlemlenmiştir (50).

2.2.5.AVF oluşturulması için zamanlama

Başarılı bir fistülün oluşumu zaman alır. Bunun için bazı aşamalar bulunmaktadır, cerrahi konsültasyonu, cerrahi değerlendirme, cerrahi zamanlaması, matürasyon olasılığı ve olası kurtarma prosedürü ihtiyacı gibi aşamalardır. Bu aşamalar bittikten sonra kullanılabilirlik belirtilir. Bu aşamalara “fistül engeli” denir. Bu aşamalar sırasında maalesef hastalar iki kategoriye ayrılır 1-diyalize katater ile devam edenler, 2-kataterle diyalize başlama riski olanlar. Her ikisi de istenmeyen durumdur.

Yapılan 78 hastalık bir çalışmada diyalize tünelli bir katater ile başlayan hastalarda kalıcı erişime ilk altı ayda %53 oranında ulaşılırken, 1. yılda bu oran % 80 olmuştur.

Hem kateteri hem de immatür erişimi olanların %50'si ilk üç ay sonunda kalıcı erişimi kullanırken, altı ay sonunda bu oran %80 olmuştur. Erişim için cerrahi planlanan kataterli hastaların %45'inde ilk 3 ay içinde cerrahi yapılırken, ilk altı ayın sonunda bu oran sadece %70 olmuştur (51).

Diyalize başlanmadan önce bir nefroloji uzmanı tarafından değerlendirilip diyaliz gerekliliği kararı verilmesi ve ardından kalıcı AVF oluşturulup diyalize başlanması her zaman daha iyi bir seçenektir (52,53). Hastalar, diyaliz gerekliliğinden önce nefroloji uzmanına sevk edilmesine rağmen, kalıcı AVF erişimini geciktirirler ve kataterden diyalize giriş söz konusu olur. Yapılan bir çalışmada, bir ay içinde hemodiyaliz tedavisi başlanması için hastaneye yönlendirilen hastaların ortalama diyaliz kateteri kullanım süresi 202 gün olarak raporlanmıştır. Bir ile dört ay içerisinde hastaneye yönlendirilen hastalarda ortalama katater kullanım süresi 64 gün, 12 ay içerisinde yönlendirilenlerde 67 gün ve hemodiyaliz başlamadan 12 ay öncesinde yönlendirilenlerde ise 19 gün olarak tespit edilmiştir (54). Diğer bir çalışmada ise, diyaliz tedavisi başlanılan hastaların %73.2'si diyaliz öncesinde nefroloji uzmanı tarafından takip edilmiştir. Bunlardan %46.5'i diyaliz öncesi vasküler erişim cerrahisi geçirmiştir ve sadece %35'i ilk diyalize kalıcı erişimden başlamıştır (55).

Erişim planı, birçok problemle dolu karmaşık bir konudur (56). Renal fonksiyon kaybı ve diyaliz erişimi zamanlaması için gelişmiş bir algoritmaya ihtiyaç duyulduğu aşikârdır. AVF'nin erkenden oluşturulması, yeterli matürasyona zaman tanınması için gereklidir ve diyaliz kateterinden kaçınılmasını sağlayabilir. AVF'nin erkenden oluşturulmasının (greftler için aynı durum söz konusu olmasa da) herhangi bir dezavantajı yoktur, bu nedenle hastalar cerrahiye beklenenden önce gönderilebilir. Sorun, planlamanın ne zaman yapılacağı ile ilgilidir.

Yapılan bir retrospektif çalışmada; fistül oluşturulmasının kronik hemodiyalize başlanmadan en az 4 ay önce yapılması, hem sepsis riskinde ve hem de hemodiyaliz katateri kullanımına bağlı ölüm riskinde azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada erişimlerin %80'i AVF olarak raporlanmıştır. Erken erişim, geç erişim ile karşılaştırıldığında düşük sepsis riski ile ilişkili olarak bulunmuştur. Kateter kullanımı ile sepsis riski 1.41 kat artmıştır. Ayrıca erken erişim düşük mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur (57).

NKF-KDOQI klinik uygulama rehberinin önerisi; hemodiyaliz tedavisi başlamadan önce fistülün açılması ve diyaliz başlanmadan çok öncesinde kalıcı erişim oluşturulmasıdır (58). Cerrahi sonrası değerlendirme ve olası kurtarma müdahaleleri için de zamana ihtiyaç vardır. Sonrasında çalışan fistülden emin olunur ve diyaliz tedavisi başlanabilir. Tahmin edildiğinden de öte, zamanlama objektif kriterlere dayanmalıdır. Erişimin zamanlaması için, tahmini glomeruler filtrasyon hızına (GFH) dayalı basit bir algoritma önerilmektedir:

GFH 30 ml/dk – Hastaya ve ailesine transplantasyon, diyaliz alternatifleri ve diyaliz erişimini içeren SDBY yönetimi açısından eğitim başlanması,

GFH 20 ml/dk -Erişim için girişim (arteriovenöz veya peritoneal) ve transplantasyon listesi için hazırlığa başlanması,

GFH 10 ml/dk – Diyalize başlanması önerilmektedir.

2.3.ERİŞİMİN SAĞLANMASI ÖNCESİ HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Prediyaliz aşamasındaki bir kronik böbrek hastasının değerlendirilmesinde fonksiyonel bir AVF yerleştirilme olasılığı bulunmalıdır.

2.3.1. Hikaye ve fizik muayene

Hasta için en uygun olan erişim tipini belirlemek için, genel detaylı bir hikâye ve muayene yapılmalıdır (59). Dikkatli bir şekilde vasküler erişimin oluşturulmasını etkileyebilecek risk faktörleri ve değerlendirme aşağıda vurgulanmıştır:

-Hastanın daha önce santral venöz kateterizasyonu ile ilgili olabilecek herhangi bir fiziksel özellik (skarlar) yazılmalıdır. Bu konuda çoğunlukla hastalar pozitif hikâye vermektedir (60).

-Hastanın göğsü ve üst kolları şişlik ve kollateral ven varlığı açısından değerlendirilmelidir.

-Düşük venöz basıncı olan hastalarda santral venöz oklüzyon ödeme yol açmayabilir, bu durumda kollateral venlerin varlığı olabilecek bir problem açısından uyarıcı olmalıdır.

2.3.2. Arteriyel değerlendirme

Arteriyel ile venöz sistem arasında bir fistül oluşturulduğunda (diyaliz için AVF oluşturulması gibi) hedef, uygun şekilde diyalize izin verecek şekilde tekrarlayıcı kanülasyona izin veren yeterli kan akımının sağlandığı erişilebilir vasküler bir yapı oluşturmaktır. Buna rağmen, anastomozda meydana gelen düşük dirençten dolayı akım el yerine venöz çıkışa yönelip, distal iskemiye yol açabilir. AVF için radial arter kullanıldığında, ulnar arterin perfüzyonunu uygun şekilde destekleyebilir (60). Arteriyel değerlendirmenin hedefi, yeterli kan akımı ve ele dual kan desteğinden emin olmaktır. Arter, diyalizi desteklemeye yetecek kadar kan akım hızı kapasitesine sahip olmalıdır. Arteriyel kalsifikasyonun yol açtığı stenoz, son-dönem böbrek yetmezliği hastalarında özellikle diyabeti veya hipertansiyonu olanlarda oldukça yaygındır. Ciddi periferik arter hastalığı diyaliz erişimi-ilişkili el iskemisi (%90 üzerinde) olan hastalarda yaygındır ve hemodiyaliz girişimi, cerrahisi sonrası oluşan bu problemin önemli bir belirtecidir (61,62).

Periferik arter hastalığı preoperatif olarak teşhis edilebilir (33). Bilateral üst extremité kan basıncı, nabız muayeneleri önerilmektedir. Allen testi ve gerektiğinde de arteriyel görüntüleme, fistül operasyonu öncesi yapılmalıdır(63).

2.3.3. Kan basıncı

Her iki koldaki kan basıncı farklılıkları rapor edilmeli ve derecelendirilmelidir. 10 mmHg'dan az bir basınç farkı normal olarak değerlendirilmelidir(11).

2.3.4. Nabızların değerlendirilmesi

Aksiller, brakial, radial ve ulnar nabızlar her iki üst extremitéde değerlendirilmelidir. Nabız kalitesi normal, azalmış veya yok olarak raporlanmalıdır. Bu amaç için el doppler cihazı kullanımı uygundur. İdeali her nabızın palpe edilmesidir (64).

Allen testi: Açık kalması gereken palmar arkus Allen testi veya modifiye Allen testi kullanılarak test edilebilir. Bu testin kullanımı ile palmar arkı ve parmakları besleyen ulnar ve radyal arterlerin açıklığı değerlendirilebilir. Bu test nabız oksimetre veya vasküler doppler yardımı ile fistül için değerlendirilecek hastalarda uygulandığında %95-100 oranında güvenilirdir (64-66). Allen testi, performansı ve yorumlanması

önemli operatörler arası varyasyon görülmesi nedeniyle güvenilmez olarak eleştirilmiştir. Bu durumun sebebi, büyük ölçüde subjektif olması ve deneyimsiz ellerde yanlış yorumlara açık olmasındandır. Nabız oksimetre; nabız dalgalarını tespit ederek, vasküler doppler; nabız atımlarını tespit ederek, Allen testinin etkinliğini artırır (67, 68).

2.3.5. Arteriyel görüntüleme

Fistül oluşturulurken kullanılacak arterin görüntülenmesi önemlidir. Arteriyografiye ait riskler ve komplikasyonlardan kaçınmak için, dupleks ultrasonografi önerilir. Ultrasonografinin fistül operasyonu öncesi rutin kullanımı, AVF başarısızlık oranının azalmasını sağlamıştır. Bu sonuç fistül açılması planlanan 218 SDBY hastası ile yapılmış randomize bir çalışmadan elde edilmiştir (69). Bu çalışmada ultrasonografi grubunda düşük oranda akut fistül yetmezliği (%4'e karşı %11) ve düşük oranda tromboz oranı saptanmıştır.(%38'e karşı %67). Bir yıllık primer asiste AVF sağkalımı, (fistülün diyaliz için kullanılmaya başlamasından itibaren, kurtarma prosedürü de dahil olmak üzere primer tromboz olana kadar geçen süre) ultrasonografi grubunda kontrol grubuna oranla daha iyi saptanmıştır (%80'e karşı %65). Buna rağmen bir yıllık sağkalım (açık ve kullanılabilir bir fistülün açılmasından ilk fistül yetmezliği tarihine kadar geçen süre) her iki grupta yakın oranlarda saptanmıştır (%56 ya karşı %65). Preoperatif değerlendirmede, arteriyel çapın anastomoz noktasında 1.6 mm den az olması radial-sefalik fistülde yetmezlik açısından yüksek riske işaret eder (70-72). Yapılan 116 hastalık prospektif bir çalışmada, cerrahi sonrası açıklık oranları arteriyel çapı 1.6 mm üzerinde olanlarda %93 iken, 1.6 mm altında olanlarda %32 saptanmıştır. Bazı çalışmalarda ise, arteriyel çapın 2 mm ve üzerinde olması gerektiği belirtilmiştir (63,73). Bu 2 mm'lik gereksinim yaygın bir şekilde kabul edilmiştir, ancak valide edilmemiştir. Başlangıçta planlanan anastomoz düzeyindeki arteriyel ebat ve karakter uygun değilse, anastomoz proksimalden açılabilir. Bu strateji ile başarılı bir fistül elde edilebilir (74). Bu durumda, fistül operasyonu kararı hastanın durumu ve tavrına göre verilmelidir. Bu çocuklar içinde doğru bir seçenektir. Her ne kadar çoğu çocukta hemodiyaliz için santral venöz katater kullanılsa da mikrocerrahi teknikler uygulanarak açılan fistüllerin açıklık oranı erişkinlerdeki fistüllerin açık kalma oranı ile benzerdir (75-77). Ek olarak, cerrahın yeteneği de oldukça önemlidir, diğer faktörlerden belki de daha fazla başarılı diyaliz erişiminin göstergesidir (78-80).

2.3.5.1. AVF için arteriyel gereksinimler

Bir AVF için arteriyel gereksinimler: **a)**AVF girişinin açık olması, **b)**Açık palmar ark, **c)** Luminal çapın planlanan anastomoz hattında 2.0 mm veya daha fazla olması olarak bilinir. Fistülün yetersizliğine yol açabilecek herhangi bir arteriyel lezyonun tedavi edilebilmesi mümkün olsa da, arteriyel değerlendirme esnasında periferik arter hastalığına dair bir delilin olması durumunda dikkatli olunmalıdır (81). Kan akımının distal ekstremitelerde azalması, olası bir iskemi riski oluşturur ve diyaliz esnasında yeterli kan akımına yol açabilir (82). Bu durumda, optimal bir arterden daha az çalışan bir arter fistül için kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada, fistül yetersizliğine yol açan hafif düzeydeki arteriyel lezyonların perkütan anjioplasti ile tedavi edilmesi olumlu sonuçlar göstermiştir (81). Fakat eğer bir lezyon başarılı bir şekilde tedavi edilemez ise, diğer kola hedeflenmelidir. Eğer radial arter açık değilse, radial-arter temelli fistül erişimi pek mümkün değildir.

2.3.6. Venöz değerlendirme

Fistül operasyonu yapılmadan önce, venöz dolaşımın tüm hastalarda değerlendirilmesi önerilmektedir. Venöz anatomisinin doğru bilinmesi fistül oluşturulması açısından oldukça önemlidir. AVF oluşturulmasında vasküler bir problem olursa, arteriyelden ziyade venöz kaynaklı olmaktadır. Fistül operasyonu öncesinde rutin preoperatif venöz değerlendirme, venöz haritalamayı içermektedir. Venöz haritalama basit bir şekilde venlerin, çaplarının ve açıklıklarının değerlendirilmesi öte yandan santral venöz tıkanıklığa dair hikâye veren hastalarda ise santral venlerin incelenmesine olanak tanır. Venöz haritalama, diyaliz için önkolda başarılı AVF oluşturulması ve olgunlaşma olasılığını artırmaktadır (63,83-87). Yapılan bir çalışmada, preoperatif olarak venler ve arterler rutin olarak değerlendirilmiştir. Sadece hikâye ile çalışmaya alınan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyalize girilebilen fistül oranı iki kat fazla gözlenmiştir (%34'e karşı %64) (87). Özellikle kadınlar ve diyabet hastalarında belirgin olarak, ön kol fistüllerinde de maturasyon oranı artmıştır (%34'e karşı % 54).

Venöz değerlendirmede fizik muayene, ultrasonografi ve venografi olmak üzere üç metod kullanılabilir.

2.3.6.1. Fizik muayene

Her ne kadar yeterli fizik muayene yapılsa da, venöz sistemin görüntülenmesi daha detaylı ve doğru bilgi sağlar. Bir çalışmada hastalar, AVF açılmadan önce, sadece fizik muayene ile değerlendirilen ve venöz haritalama için ultrasonografi ile değerlendirilenler olarak randomize edilmiştir. İlk grupta %25 fistül matürasyon defekti görülmüş iken ultrasonografi rehberli grupta fistül matürasyon oranı %94 olarak saptanmıştır (88).

Venöz sistemin görüntülenmesi için gereken haritalama dupleks ultrasonografi ile ya da venografi ile yapılabilir.

2.3.6.2.Ultrasonografi

Fistül operasyonundan önce detaylı venöz haritalama için ve venöz anatomiye göstermek için ultrasonografi uygun bir seçenektir (63,72,88). Avantajı ise ultrasonografi ile venlerin çapı ve derinliğinin kolay bir şekilde ölçülebilmesidir. Venöz sistem, bir turnike yardımı ile esnekliğini değerlendirmek amacıyla test edilir, bu durumun AVF başarısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35,89,90). Ultrasonografinin diğer bir avantajı non-invaziv olmasıdır ve intravenöz kontrast madde gerektirmemesidir. Buna rağmen, kontrast ilişkili nefropatinin önemli bir problem olmadığı bu hasta grubunda gösterilmiştir. Ultrasonografinin dezavantajı ise santral venlerin tamamen görüntülenememesidir, ancak solunum ile kan akım fazı değişimine bakılarak dolaylı yoldan açıklığın değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir (91).

2.3.6.3.Venografi

Venografi ile periferik venlerin açıklığı ve santral ven ile devamlılığının değerlendirilmesi mümkündür, ayrıca santral venöz darlıkların tedavisi ve tanımlanmasına olanak kılar. Her ne kadar, ven çapı ve derinliği venografi ile sağlansa da, venografinin fistül öncesi yaygın kullanılmaması, ultrasonografi ile bu açıdan karşılaştırılmasını engellemiştir. Buna rağmen, venografi oldukça yeterli bilgi sağlayan bir tekniktir. Yapılan bir çalışmada SDBY’li 129 hastada preoperatif yapılan venografi sonrasında hiç komplikasyon görülmemiştir. Hastaların %95’inde AVF oluşturulabilmiş

ve başarısız cerrahi girişim gözlenmemiştir. Erken fistül yetmezliği oranı %8 olarak raporlanmıştır (84).

Venografinin temel dezavantajı, uygun çalışma için el üzerine intravenöz damar yolu açılması ve kontrast madde kullanımındır. İntravenöz damar yolu alanı azalmış olsa bile, kronik böbrek hastalığı (KBH) ile ilgilenen biri bu problemin üstesinden gelebilir (92).

Yapılan bir çalışmada evre 4 KBH olan 34 hastaya, radyokontrast madde kullanılarak 65 adet perkütan fistül revizyon işlemi yapılmıştır. Ortalama kontrast volümü her prosedür için 7.8 mL olarak belirtilmiştir. Akut böbrek yetmezliği insidansı (serum kreatinin seviyesinin yüzde 25 artışı olarak tanımlanmış) 2. ve 7. günlerde sırasıyla %4 ve %5 olarak raporlanmıştır. Tüm değerler bazale 2 hafta içinde dönmüş ve hiçbir hasta için diyaliz gerekmemiştir (93).

AVF oluşturulması için venöz gereksinimler şöyle sıralanmıştır (63,73,94):

Fistül çıkış obstruksiyonu olmaması, venöz çıkışta lümen çapının 2.5 mm ve üzerinde olması, kanülasyon için düz bir segment olması, ven derinliği ile cilt yüzeyi arasındaki mesafenin 1 cm'in altında olması ve venöz çıkışın santral venlerle direkt olarak devam etmesidir.

2.4.UYGUNSUZ DAMARI OLAN HASTALAR

Diyaliz erişiminin yerleştirilmesi öncesinde vasküler değerlendirme yapılmasının amacı AVF oluşturulmasında uygun bir anatominin olup olmadığını belirlemektir. Buna rağmen, uygunsuz damarı olan hastalar uygun şekilde tedavi edilmelidir. Bazı vakalarda AV greft en iyi seçenek olabilir. Gerektiğinde AV greft iki amaçla yapılmalıdır. İlki, kullanılabilir bir diyaliz erişimi sağlamak, ikincisi ise AV greftte problem olduğu zaman üst kol damarlarını ikinci bir fistül için geliştirmektir (95,96). AV greft varlığı, venöz çıkışta değişikliklere yol açar, bu durum da fistül matürasyonunda belirleyicidir (97). Bazı çalışmalarda üst ekstremité venlerinin egzersiz ve kompresyonu ile çapının artırılabilceği belirtilmiştir (98,99).

2.5. AVF YETMEZLİĞİ

Bazı hasta özellikleri, komorbiditeleri ve toplum faktörleri AVF yetmezliği riskini artırır. Bu durumu anlamak ve başa çıkmak için strateji geliştirmek önemlidir. Her ne kadar çoğu hasta AVF için aday olarak görülse de, alternatif diyaliz erişimi bazı hastalarda daha iyi bir seçenek olabilir. Risk faktörleri ; uygun olmayan anatomi, obezite, ileri yaş, kadın cinsiyet, kalp yetmezliği gibi durumlar ve diabetes mellitusdur. Çoğu hastada birden fazla risk bulunmaktadır. AVF oluşturulmadan önce yetmezlik açısından riskin tahmin edilmesi önemlidir. Bir çalışmada bu konu üzerinde durulmuş ve risk kategorilerini tanımlamak için dört faktör kullanılmıştır (19).

Bu faktörler; ırk, 65 yaşından büyük olmak, periferik arter hastalığı varlığı, koroner arter hastalığı varlığıdır. Her bir kriter ağırlığına göre numaralandırılmıştır, ve dört risk kategorisi; düşük, orta, yüksek ve çok yüksek olarak tanımlanmıştır. Tanımlanan kategoriler AVF yetmezliğinin önceden tahmin edilmesi açısından sırasıyla yüzde 24, 34, 50 ve 69 olarak belirlemiştir. Bu faktörlere ek olarak, vasküler erişimi oluşturacak cerrahi deneyimin farklılığı AVF oluşturulmasını ve başarısını etkiler (78,100,101). İki farklı deneyimli ve yoğun çalışan damar cerrahına yönlendirilmiş 148 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada, fistül başarısı değerlendirilmiştir (101). Devlet hastanesi cerrahında, akademik merkez cerrahına oranla daha yüksek değer saptanmıştır (% 98'e karşı % 71). En belirleyici faktörler cerrah seçimi ve diabet hikâyesinin olmamasıdır. Altı ay ve 12 ay süresince değerlendirilen sağkalım süreci devlet hastanesinde çalışan cerrahın vakalarında daha fazla idi. Ulusal Vasküler Erişim İyileştirme Girişiminden alınan "ilk fistül" konsept 3 ve 4 önerileri (23):

- 1) Nefrologlar, AVF oluşturulması ve güncel tekniklerin NKF-KDOQI'nin minimal standartlarını ve beklentilerini cerrahlarla tartışmalıdır.
- 2) Nefrologlar, cerrahlara isteklerini, standartlarını ve beklentilerini iletmelidir.
- 3) Cerrahlar, diyaliz erişimi açılması açısından sıklık, kalite ve açıklık açısından sürekli değerlendirilmelidir.
- 4) Cerrahlar ven transpozisyonu gibi güncel AVF tekniklerini kullanmalıdır.

5) Cerrahlar sadece fizik muayene ile AVF açılma kararının uygun olmadığı her hasta için venöz görüntülemeyi talep etmelidir.

6) Cerrahlar AVF grefti olan hastalarda ikinci AVF planı yaparken nefrologlar ile işbirliği içinde olmalıdır.

2.5.1. Uygunsuz anatomi

Uygun olmayan çap ve kalitede damarı olan hastalarda, en azından başlangıç olarak AVF düşünülmebilir. Bu vakalarda ön kolda sentetik greft konulması en iyi seçenek olabilir. AV greft, hem kullanılabilir bir diyaliz erişimi hem de greftde sorun olduğunda ikincil bir AVF'yi mümkün kılacak düzeyde üst kolda da venlerin gelişimine olanak sağlamaktadır (95).

2.5.2. Obezite

Diyalize hazırlanan hastalarda obezite yaygın olmakla birlikte, obez olmayanlara göre azalmış mortalite ile ilişkilidir (102,103). Ek olarak, obezite ve diabetes mellitus genelde birlikte olan komorbiditelerdir. Obez bir hastada fonksiyonel bir AVF oluşturmak zor olabilir. Özellikle, üst ekstremitedeki yağ dokusundan dolayı venler derinde olmaya meyillidir. AVF güvenli bir kanülasyona olanak sağlayacak kadar yüzeye yakın yerleşmelidir. Eğer AVF cilt yüzeyinden daha derine yerleştiğinde, fistülü eleve edecek bir prosedür yapılabilirse başarılı sonuçların elde edilebileceği bildirilmiştir (104). Alternatif olarak, lipektomi obez kollarda AVF'nin derinliğini azaltmak için önerilmektedir (48,49,105,106). Amerikan Böbrek Veri Sistemi Morbidite ve Mortalite Dalgası II verileri üzerinden yapılan geriye dönük kohort analizi ile obezite ve vasküler erişim sonuçları arasındaki ilişkinin açıklanması hedeflenmiştir (107). Obezite artmış revizyon oranı veya yetmezlik ile ilişkili bulunmasa da, artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ($>35\text{kg/m}^2$) zayıf matürasyon ile ilişkili bulunmuştur.

2.5.3. Yaş

Diyaliz popülasyonunun yaşının artmasından dolayı, vasküler erişim başarısında yaşın önemi giderek artmaktadır. Periferik arter hastalığı ve diğer komorbiditeler arttıkça, bu durum AVF başarı oranlarını etkilemektedir. Bazı çalışmalar distal AVF açıklık oranlarının yaşlı hastalarda düşük olduğunu belirtse de bazıları karşıt sonuçlar vermiştir.

13 çalışmayı içeren bir meta-analizde, önkol AVF'si olan yaşlı hastaların (>65 yaş ,bir çalışma >50 yaş) genç hastalarla aynı riskde olup olmadığı ve distal yerleşimin proksimal yerleşimlilerle aynı yetmezlik riskine sahip olup olmadığı değerlendirilmiştir (108).Bu analizde radial-sefalik AVF yetmezliğinin yaşlı hastalarda gençlere oranla 12 ve 24. aylarda karşılaştırıldığında daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

Tek merkezde yapılan bir çalışmada, primer açıklık oranı birinci ve ikinci yılda radial-sefalik AVF'lerde benzer yaş gruplarında çalışılmış ve 65 yaş altındaki hastalarda %46 ve %27 oranında açıklık oranı bulunmuştur. 65 ile 79 yaş arası bu oran sırasıyla %47 ve %36 iken, 80 yaşın üstünde bu oranlar sırasıyla %45.7 ve %38.1 dir (109). Diğer önemli bir nokta ise, yaşlı hastalarda fonksiyonel bir AVF sağlamak için gereken sürenin uzunluğudur. Hasta AVF olgunlaşması olmadan ölebilir. Bir çalışmada 70 yaşın üzerinde 48 hastalık bir kohortta, hastaların %50'si fistül açılmasından sonraki 18 ay içerisinde ölmüştür, sadece 8 hasta AVF'yi kullanabilmiştir (110).

2.5.4. Cinsiyet

Fistül kullanımında erkekler ile kadınlar arasında önemli farklar vardır. Diyaliz Sonuçları ve Uygulama Modelleri Çalışması (DOPPS) bu trendin global olduğunu göstermiştir (52). Yapılan bir çalışmada 65 yaş altı kadın hastaların sonuçları, 65 yaş üstü erkek hastalardan kötü saptanmıştır. Cinsiyet farkında sebepler net değildir. Kadınlarda göreceli olarak damarların küçük olması, başarılı bir AVF oluşturulmasını zorlaştırmaktadır (111).

2.5.5. Kardiyak hastalık

Kardiyak problemler son dönem böbrek yetmezliğinde yaygındır ve kardiyovasküler mortalite genel populasyonla kıyaslandığında 10 ile 20 kat daha yüksektir (112). AVF oluşturulmasının önemli kardiyak etkisi bulunmaktadır (113,114). Kronik böbrek yetmezliği olan 16 hastada AV fistül operasyonu, sonrasında kardiyak fonksiyonlarda bir takım değişikliklere sebep olmuştur (4). Kardiyak outputda (%15 civarı) önemli artış ve sol ventrikül diyastol sonu hacminde artış (%4) saptanmıştır. Pulmoner hipertansiyon fistül açıldıktan hemen sonra gözlenebilir (113,115). Öte yandan, bazı çalışmalar arteriovenöz diyaliz erişimi açılmasından sonra kardiyovasküler fonksiyonlarda iyileşme saptandığını göstermiştir. Bir çalışmada, AVF açılmasından

sonra iki hafta içerisinde, 30 hastada azalmış total periferik direnç, strok volümde, kalp hızında ve kardiyak outputda ise artış gözlenmiştir (116). Sistolik ve diyastolik kan basınçları azalmıştır ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artmıştır. Gözlenen bu değişiklikler üç ay sonrasına kadar devam etmiştir. Volüm durumunda ve vücut kompozisyonunda değişiklik izlenmemiştir.

2.5.6. Diabetes Mellitus

Diabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık görülme olasılığı diyabeti olmayanlara göre daha fazladır. Diabetik hastalarda periferik arterlerde kalsifikasyon daha sık gözlenir (117). Hemodinamik açıdan önem arzettiğinde, bu lezyonlar distal AVF'lerin olgunlaşmasını, besleyici arterin kompensatuar hipertrofisi ve arteriyel akımın artmasını önleyerek engeller. Buna rağmen brakial arterde kalsifikasyon nadir görülür. Böylece bazı cerrahlar el bileği düzeyinde AVF oluşturulması konusunda çok istekli değildir. Proksimal önkolda AVF oluşturulması alternatif bir metod olmaksızın başlangıçta önerilebilir (118-120).

Bazı araştırmacılar diyabetin primer radiyosefalik fistül yetmezliği ile ilişkili olmadığını belirtmiş ve diabetiklerin distal AVF açılması için iyi birer aday olduklarını öne sürmüşlerdir (15,121- 123). AVF yerleşiminin dikkatli planlanması ile diabetik ve diabetik olmayan hastalarda benzer sonuçlar görülmüştür (119). Diabetik hastalarda vasküler kalsifikasyon olup olmadığını göstermek için preoperatif radyografik değerlendirme önemlidir (117). Kalsifikasyon saptanmazsa distal AVF açılması mümkündür.

2.6. YÜKSEK RİSKLİ HASTALARA YAKLAŞIM

Çoğu vakada önerilen uygun vasküler erişim AVF'dir (124). Buna rağmen, kısa yaşam süresi beklentisi olan hastalarda yapılacak palyatif diyaliz için AVF en iyi seçenek olmayabilir (125).

Çoğu hastalar ve zorlu vakalar da dahil olmak üzere önerilen yaklaşım:

-Hemodiyaliz için primer hedef AVF oluşturmak olmalıdır, çünkü hemodiyaliz katateri veya AV greftlere oranla karşılaştırıldığında daha düşük komplikasyon riski vardır.

-Risk faktörleri varlığı belirli bir birey için AVF yerleştirilmesini engellemez. Çalışmalarda ortaya çıkan risk faktörleri önemlidir, popülasyon istatistiklerini yansıtır.

-Hastanın durumu vasküler erişim ile ilişkili kararda önemlidir. Amaç her hasta için optimal hemodiyaliz erişimini sağlamaktır. AVF yetmezliği için risk faktörlerinin değerlendirilmesi, arter ve venlerin değerlendirilmesi gereklidir.

2.7. MATÜRASYON DEĞERLENDİRİLMESİNİN İZLENMESİ

Bir fistül açıldığında, kullanışlı duruma gelene kadar takip edilmelidir. Bu, prensip olarak AVF nin hemodiyaliz açısından yeterli kan akımını sağlaması ve tekrarlayan kanülasyonlara olanak sağlamasıdır. Prospektif çalışmalar, bir AVF'nin diyaliz için erken postoperatif periyotta bile göreceli olarak uygun olacağını göstermektedir. Matürasyon % 80 doğruluk oranında fizik muayene ile değerlendirilebilir, major yetmezlik sebepleri de fizik muayene ile teşhis edilebilir (82).Fizik muayene tek başına bile fistül değerlendirmesinde iyi bir yöntemdir (126-130). Kolay, en ekonomik ve belki de yeni açılmış fistülün değerlendirilmesinde en temel yöntemlerden biridir (131). Bu yaklaşım fistül durumunu belirleyebilir, gelişmekte olan sorun ve alanları da saptayabilir. Yüz hastanın oluşturduğu bir kohort çalışmasında, ultrasonografi akım ölçümleri ile fizik muayene karşılaştırılmıştır (130). Fistülogram, ultrasonografi kohortunda ; greft akımı 600 mL/dk altında ise, fistül akımı 450mL/dk altında ise veya yüzde 25'den fazla akım azalması varsa, ve klinik kohortunda ise giriş yerinde değişiklik, etrafında değişiklik veya venöz dirençte keskin artış durumunda yapılmıştır. Klinik kohortu ile 1199 gün, ultrasonografi kohortu ile 1162 gün olmak üzere benzer primer açıklık oranı gözlemlenmiştir. Anjiyografik işlemler benzer oranda yapılmıştır. %56 hastada hiç işlem yapılmamıştır.

Prospektif bir çalışmada erken postoperatif ortalama arteriyel kan akımı 30mL/dk olarak ölçülmüştür (132). Cerrahiden sonra 24 saat içerisinde 472 mL/dk olmuştur. Bir hafta içinde akım hızı 861ml/dk'ya çıkmıştır. Diğer bir çalışmada, hastalar arteriyel damar çaplarına göre ikiye ayrılmıştır (1,5 mm üzerinde veya altında olanlar) (133). Kan akımı geniş arteri olanlarda preoperatif 46 ml/dk iken, birinci günde 184 ml/dk, birinci haftada 202 ml/dk, üçüncü haftada 274 ml/dk, sekizinci haftada 488 ml/dk ve 12 hafta sonra 562 ml/dk saptanmıştır. Bu grupta, primer açıklık oranları 12.haftada %83 olarak

bulunmuştur, damar çapı küçük olanlarda ise bu oran %36 olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada damar çapı ile fistül akım hızı arasında bir ilişki bulunamamıştır (81).

Güncel bilgilere dayanarak, uygun fistül çapı ve kan akımı ile matürasyon olup olmayacağı önceden tahmin edilebilir. 69 hastada yapılan geriye dönük çalışmada, başarılı fistül, deneyimli bir diyaliz hemşiresi tarafından başarılı kanülasyon olarak tanımlanmış ve minimum kan akımı 350 ml/dk olarak kabul edilmiştir (32).

2.8. ARTERİOVENÖZ FİSTÜL MALFONKSİYONLARI

Arteriovenöz fistül malfonksiyonları; fistül disfonksiyonu ve afonksiyonu olmak üzere iki başlık altında değerlendirilebilir. Fistül disfonksiyonu, fistülün yeterli verimlilikte çalışmadığını, fistül afonksiyonu ise fistülün hiç çalışmadığını ifade etmektedir.

2.8.1. Fistül Disfonksiyonları

Fistül disfonksiyonlarında; nativ AVF'lerde perianastomotik stenozlar, periferik venöz stenozlar, periferik kronik venöz oklüzyonlar veya santral stenooklüziv lezyonlar izlenirken greft AVF'lerde greft-nativ damar anastomoz darlıkları, greft içi stenozlar, periferik venöz stenozlar, periferik kronik venöz oklüzyonlar veya santral stenooklüziv lezyonlar izlenmektedir. Bahsi geçen lezyonlar arasında en sık görülenler; nativ AVF'lerde perianastomotik venöz stenozlar, greft AVF'lerde ise greft-ven anastomoz hattındaki venöz stenozlardır (134,135). Stenozların oluşumundaki patofizyoloji net olarak anlaşılamamıştır. Patofizyolojisinde, düz kas hücrelerinden, endotelial hücrelerden ve makrofajlardan sitokin salınımı sorumlu tutulmakta ve bu sitokinlerin bahsi geçen hücrelerin aktivasyon ve proliferasyonuna neden olarak venöz neointimal hiperplaziye neden olduğu düşünülmektedir (136). Graft içi stenozların ise psödointimal hiperplazi ve iğne alanında gelişen fibroblastik reaksiyon sonucu olduğu bildirilmektedir (137). Fistül disfonksiyonuna neden olan bu patolojilerin klinik ve görüntüleme olarak erken fark edilmesi fistül kayıplarının en sık nedeni olan trombozların oluşumunu engellemektedir. Ayrıca bu durum hastayı fistül disfonksiyonlarına bağlı ağırlı ve uzun süren diyaliz işlemlerinden de kurtaracaktır.

2.8.2. Fistül Afonksiyonları

Fistül afonksiyonu yani trombozu, fistül kayıplarının en önemli sebebidir. Fistül oluşturulmasından sonraki ilk 1 ay içerisinde olan erken trombozların nedeni genellikle cerrahi teknik hatalar ve erken kanülasyondur (138). Graft AVF'lerde erken dönem başarısızlık nativ AVF'lerden daha az karşılaşılan bir komplikasyon olmasına karşın özellikle tromboz gelişimi nativ AVF'lere göre daha sıktır (139). Greftin cilt altına yerleştirilmesi esnasında bükülmesi veya anastomoz için ince bir damar seçilmiş olması da tromboza yol açabilir. Geç trombozlar; genellikle nativ AVF'lerde venöz stenozlar sonucu, greft AVF'lerde greft kanülasyonlarından sonra greft içinde psödointima formasyonu ya da anastomoz hatlarında gelişen intimal hiperplazi sonucu oluşurlar.

AVF trombozlarının küçük bir kısmı da anatomik bir lezyon oluşmaksızın gelişebilmektedir. Hipotansiyon, intravasküler volüm azalması, uykuda fistül kompresyonu veya diyaliz sonrası hemostaz için yapılan kompresyonlar, fistül akımını azaltmakta ve tromboza neden olabilmektedir. AVF trombozunu presipite eden diğer faktörler; santral venöz stenoz varlığı, sol ventrikül yetmezliği ve hiperkoagülabilité yaratan durumlardır (140). AVF trombozunun tanısı basit olarak palpabl trill'in alınamaması ile konulabilir.

2.9. AKIM SİTOMETRİ

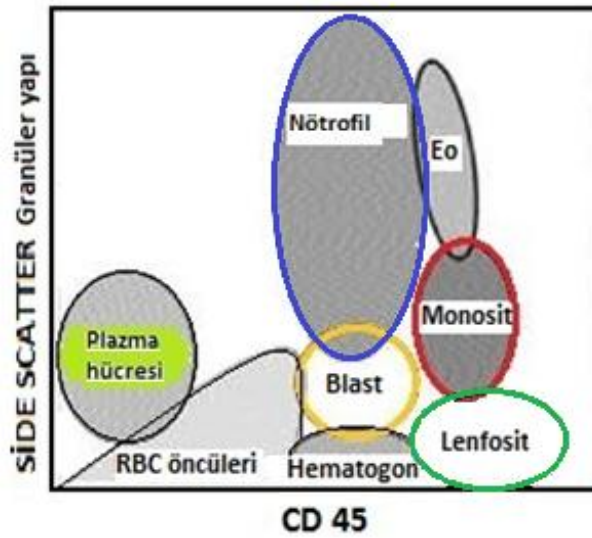
Sitometri, hücrelerin veya biyolojik partiküllerin fiziksel ya da kimyasal karakterlerinin ölçülmesidir (141). "Akım" sitometri ise, akan bir sıvının içerisindeki hücrelerin özelliklerinin incelenmesi olarak tanımlanabilir (142,143). Alt tiplerine kadar hücre ve biyolojik çalışmalar için epitop ekspresyonu akım sitometrinin major kullanım alanlarıdır (144). Akım sitometri ışık mikroskopisine nazaran çok daha fazla hücreyi daha kısa sürede inceleyebilmesi sayesinde avantaj sağlamaktadır. Akım sitometrik teknik ile 1 saniyede 500 hücre sayılıp ortalama 10.000 hücre 20 saniyede analiz edilebilir (145).

Akım sitometrik analiz hücre süspansiyonunun hazırlanması, hücrelere monoklonal antikor eklenmesi, cihazın kalibrasyonu, kontrol ve örneklerin cihazda çalışılması, veri analizi, veri yorumu ve raporu aşamalarından oluşur. Analiz için kan, kemik iliği, bronkoalveoler lavaj sıvısı, beyin omurilik sıvısı, eklem sıvısı, asit sıvısı, plevral sıvı,

doku biyopsi örnekleri, parafin bloktaki dokular ve hücre kültürü örnekleri kullanılabilir (146).

Akım sitometride, hücrenin büyüklüğü, hücrenin iç yapısı ve hücrede incelemek istenilen antijene ait işaretlediğimiz monoklonal antikorum floresansı ölçülmektedir (Şekil 5-6).

İmmün sisteme ait hücrelerin karakteristik görünümünü sağlayan ve mevcut hücreleri birbirinden ayırmamıza yardımcı olan yüzey molekülleri bulunmaktadır. Bu hücre yüzey moleküllerinin tamamına “Cluster of Differentiation” (CD) (Farklılaşma kümesi) işaretleyicileri denilmektedir. Bu moleküller çoğunlukla protein yapısındadır ve hücrelerde adezyon, fagositoz ve migrasyon gibi birçok hücresel olayın içinde yer almaktadır (147).



Şekil 5. Akım sitometri ile hücrelerin analizi

2.10. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE [CD 34] VE ENDOTELYAL PROGENİTÖR HÜCRELER [CD133 VE CD309(VEGFR-2)]

CD34; My-10 olarak da bilinen 105–120 kDa boyutunda, siyalomusin benzeri özellikler gösteren ve yoğun bir şekilde glikozillenmiş olan tip I transmembran glikoproteinidir. Hematopoetik öncü hücrelerde, kemik iliği stromal hücrelerinde ve kapiller endotelde bulunan endotelial prekürsör hücrelerde bulunmaktadır. Kök hücre

işaretleyicisi olarak bilinir ve kemik iliği, periferik kan ve diğer dokulardaki kök hücrelerin tespitinde kullanılır (148).

CD133 transmembran glikoprotein ailesinin bir üyesidir ve ilk olarak insan hematopoetik progenitör hücrelerin spesifik markırı olarak tariflenmiştir. Daha sonraları, CD133 tümör kök hücrelerinin belirlenmesinde ve tanımlanmasında kullanılabilecek bir markır olduğu belirtilmiştir. Çoğu alışmada CD133 işaretili hücrelerin, kendini yenileme, diferansiasyon, yüksek proliferasyon yeteneğine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca ksenograftlarda tümör oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Son yıllarda endotel proliferasyonu ve karsinogenez belirteci olarak kullanılmaktadır (149).

Yüzeyinde CD34 antijeni taşıyan hücrelerin örneğin anjiyoblastların, insan periferik kanından izole edilmesi ile, endotelyal progenitör hücre belirteci olarak kabul edilmiştir (150). İn vitro bu hücrelerin endotelyal hücelere dönüşebildiği gösterilmiştir (151). Günümüzde CD34, CD133 kök hücre markırları ile endotelyal hücrenin spesifik markırı VEGFR-2'nin (CD309) kombinasyonu ile kök hücre ve progenitör hücrelerin belirlenmesi sağlanmıştır (152,153).

Endotelyal progenitör hücreler (EPH) kemik iliği kaynaklı olup hem hemotopoetik (CD34) hem de endotelyal hücre belirteci (CD133) ve (CD309-VEGFR-2) eksprese ederler (150). Anjiyogenezin başlatılmasına ek olarak, vasküler hasar olan bölgelerde endotelizasyonda EPH'lerin rolü olduğu görülmüştür (10). Cerrahi greft ve anjiyoplasti sonrasında EPH infüzyonu sonrasında endotelizasyonun arttığı ve neointimal hiperplazinin azaldığı gösterilmiştir (154, 155).

3. MATERİYAL ve METOD

Bu çalışma Mayıs 2013 - Nisan 2014 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Semiha Kibar Organ Nakli ve Diyaliz Hastanesi nefroloji kliniğine son dönem böbrek yetmezliği tanısı ile yatırılan ve renal replasman amaçlı hemodiyaliz tedavisi planlanıp ilk kez arteriovenöz fistül açılan hastalarda yapıldı. Çalışmaya 48 gönüllü hasta dahil edildi. Hastaların tamamı 18 yaş ve üzerindeydi. Çalışma prospektif olarak yapıldı. Protokol Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak hazırlandı ve 10.02.2012 tarihinde Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay aldı (Etik Kurul Karar no: 2012/115). Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi. (Proje ID : 4456 Proje kodu : TTU-2013-4456). Hastalara çalışma hakkında bilgi verildi, kabul eden hastalar bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu onayladıktan sonra çalışma protokolüne dahil edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, alt hastalıkları, daha önce diyaliz yapıp yapılmadığı, kullandığı ilaçlar sorgulandı. Daha önce diyaliz programına alınmış veya arteriovenöz fistül açılmış olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Herhangi bir arteriyel lezyonu olan hastalar tedavi edilebilir dahi olsa çalışmanın sonuçlarına olumsuz etkisi olabileceği düşünülerek çalışmaya alınmadı. Daha önceden arteriyel veya venöz tromboz öyküsü olan ve bilinen herediter trombofilisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Santral katateri bulunan ve hemodiyalize giren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca endotelial progenitor hücre sayısını etkilediği için statin grubu ilaç kullanan ve eritropoetin kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı (10). Hastalardan 32'sine arteriovenöz fistül operasyonu öncesinde venografi işlemi yapıldı. İşlemden önceki 24 saat içerisinde tüm hastalardan hematopoetik kök hücre markırı CD34 ile endotelial progenitor hücre

belirteçleri olan CD133 ve CD309 ölçümü için numune alındı. CBC tüpünde alınan kan numuneleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mehmet Kemal Dedeman Hematoloji ve Onkoloji Hastanesi Akım Sitometri Laboratuvarı'nda BD FACS Canto II Cihazında (**BD FACSCanto™ II Flow Cytometer**) çalışıldı. Tüm hastalara aynı vasküler cerrah tarafından radial-sefalik tipte arteriovenöz fistül operasyonu yapıldı. Fistül açılan hastaların yedisi tromboza bağlı erken fistül yetmezliği nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Hastalar fistül matürasyonu açısından altı ay boyunca takip edildi ve 350 ml /dk akım hızında diyaliz erişiminin sağlandığı hastalarda fistül matürasyonunun sağlandığı kabul edildi (32). Bu şartı sağlamayan hastalar fistül olgunlaşmasının sağlanamadığı olgular olarak kayıt edildi. Fistül olgunlaşması sağlanan ve sağlanamayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Hastalar demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldı.

Tüm hastalardan tam kan sayımı için numune gönderildi. Tam kan sayımı SIEMENS ADRIA 2120 cihazı ile orijinal kiti kullanılarak ölçüldü. Hastalardan rutin biyokimya testleri için numuneler gönderildi. Tüm bu numuneler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında OLYMPUS 2700 cihazı ile orijinal kiti kullanılarak ölçüldü. Hastalardan ayrıca işlem öncesi protein C, protein S düzeyi alınan numuneler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi hematoloji laboratuvarında SIEMENS SYSMEX CS-5100 cihazı ile ölçüldü.

Çalışmada kullanılan araç-gereçler; 12x75-mm test tüpü (Falcon™ polistiren test tüpleri, BD), otomatik pipetler, vorteks cihazı, santrifüj cihazı (Nuve NF 800 model, FACSCanto II (BD, Bioscience) model akım sitometri cihazı.

3.1. AKIM SİTOMETRİ

3.1.1. Hücrelerin Floresan işaretli Antikorlar İle İşaretlenmesi

Bir flow tüpüne (**BD Falcon 5 ml Polystyrene Round-Bottom Tube 12x75mm style**) 100µL CBC tüpünde alınmış kan örneğinden eklendi. Bu tüp kontrol amaçlı kullanıldı. İkinci tüpe 100µL kan örneği ile 10'ar µL spesifik monoklonal antikorlar (**CD45 FITC: Becton Dickinson, CD34 PerCP, CD309, CD133 APC**) eklendi ve hafifçe vorteksenerek 15 dakika karanlıkta inkübasyona bırakıldı. Şartların aynı olması amacıyla kontrol tüpüne de aynı işlem uygulandı (156).

3.1.2. Eritrositlerin Hücre Ortamından Uzaklaştırılması

Akım sitometri ile sağlıklı bir analiz yapabilmek için lenfosit, monosit, ve granulositlerin hücre ortamında bulunması gerekir. Bu yüzden eritrositler parçalanarak ortamdan uzaklaştırıldı. Bunu gerçekleştirebilmek için her bir akım sitometri tüpündeki karışıma hücre lizis solüsyonu (BD Lysing Solüsyonu: **BD FACST™ Lysing Solution**) ilave edildi ve hızlı bir şekilde vortekslendikten sonra 8 dakika karanlıkta inkübasyona bırakıldı (156).

3.1.3. Hücrelerin Yıkama

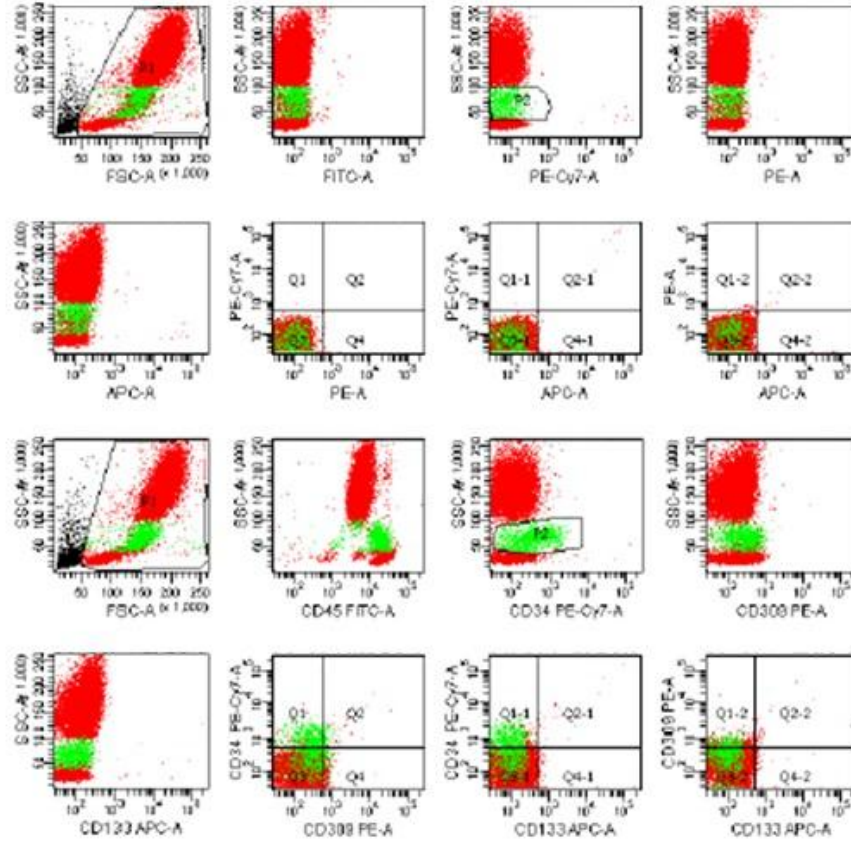
8 dakikalık inkübasyondan çıkarılan her bir tüp 1500 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonunda üstteki supernatant ayrılarak atıldı. Altta kalan lökositlerden zengin hücre pelletine 2 mL hücre yıkama solüsyonu BD Cell Wash Hücre Yıkama Solüsyonu: **BD Cell Wash**) ilave edildi ve tüpler ikinci defa 1500 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonunda süpernatant atıldı. Altta kalan hücre süspansiyonu vortekslenerek akım sitometrik analiz için hazırlandı.

Çalışmada negatif kontrol için FITC Mouse IgG1 κ , FITC Mouse IgG2a κ , PE Mouse IgG1 κ , Mouse IgG1PerCP, APC Mouse IgG1 κ , APC-Cy™7 Rat IgG2b κ , PE-Cy™7 Mouse IgG1 κ izotip kontrol kitleri kullanıldı.

3.1.4. Akım Sitometri ile Hücre Analizi

BD FACS CantoII cihazından saniyede 2000 lökosit sayılması için hücre süspansiyonunun üzerine uygun oranda hücre yıkama solüsyonu (BD Cell Wash Hücre Yıkama Solüsyonu: **BD Cell Wash**) eklendi ve her bir örnek için cihazın uygun dedektör ayarlarında 50000 hücre sayılarak lenfosit, monosit ve nötrofiller kapılanarak (gate alınarak) CD34, CD133 VE CD309 (VEGFR2) ekspresyon düzeyleri ölçüldü. Daha sonra, cihazda elde edilen dataların analizleri, cihazın FACS Diva 6.1.2 programında 50000 hücre sayılarak yapıldı. T-B-NK analizi için lenfositlerden kapı (gate) alındı. Her bir örnek için lenfosit alt grup analizi yapıldı (156). Akım sitometride hücre yüzey ekspresyon düzeyi değerlendirilirken cihazdan elde edilen, mean fluorescence intensity (MFİ) (ortalama floresan yoğunluğu) değeri kullanıldı. Analizi yapılan hücre grubunun MFİ değeri ile normal kontrol grubunun değerleri karşılaştırıldı.

Bu yolla örneklerde ilgili antikorların ekspresyon farkları elde edildi ve karşılaştırıldı. Süspansiyon haline gelen hücreler FACSCanto II (BD, Bioscience) model akım sitometri cihazı ile analiz edildi.



Şekil 6. Bir hastanın akım sitometri ile CD34,CD133 ve CD309 ekspresyon grafisi

3.2. VENOGRAFİ

Tüm venografik değerlendirmeler dijital substraksiyon sistemi ile yapıldı (İntegris CV, Philips Netherlands). El sırtı üzerindeki yüzeysel bir ven 18-gauge kalınlığında bir iğne ile bilateral ya da unilateral kanüle edildi. El yüzeyinde yüzeysel venin kanüle edilemediği durumlarda el bileği distalinden yüzeysel bir ven kanüle edildi. Kol aksiller alandaki psödostenozu aşmak amacıyla supin ve hafif abduksiyona getirilerek görüntüler alındı. Üst extremité venleri, aksiller ven ve subklavian venin bir kısmını opak hale getirmek amacıyla 10 mL non-iyonik düşük osmolaritede iyotlu kontrast ajan manuel olarak enjekte edildi. Ön kol ve kolun venografi görüntüleri elde edildi. Dijital substraksiyon anjiyografik serilerde, otomatik olarak 20 mL iyotlu ajanın enjekte

edilmesi ile subklavian venin medial kısmı, brakiosefalik ven ve superior vena cava görüntüleri elde edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler SPSS 15,0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows) ve R 3.0.2. istatistik paket programları ile değerlendirildi. Histogram ve q-q plotları incelendi ve verilerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Levene testi varyans homojenitesini değerlendirmek için yapıldı. İki yönlü bağımsız örneklem t testi, Welch testi ve Mann-Whitney U testi sürekli değişkenleri karşılaştırmak için kullanıldı ve Pearson chi square analizi kategorisel değişkenleri analiz etmek için kullanıldı. Univariate ve multipl regresyon analizi fistül matürasyon süresi açısından risk faktörlerini belirlemede kullanıldı. Odds oranları %95 güvenlik aralığında hesaplandı. Univariate analizdeki anlamlı değişkenler multiple modeller ve geriye dönük eliminasyon işlemi uygulanarak wald istatistiği ile değerlendirildi. İşlem karakteristiği alma eğrisi (ROC curve) analizi uygulandı ve %95 güvenlik aralığı altında CD309MFI ve vücut kitle indeksi değerleri ve her biri birbiriyle karşılaştırıldı. Cut-off değerleri her değişken için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negative prediktif değer ölçümleri için sağlandı. (%95 güvenlik aralığı sağlandı). Değerler, sıklık ve yüzde, ortalama ve standart deviasyon veya ortanca ve interquartil aralıklarda ifade edildi. P olasılık seviyesi %5'den az olduğu durumlarda istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların özellikleri Tablo-1 de görülmektedir. Hastaların 29'u erkek,12'si kadındı. Hastaların 12'sinde fistül matürasyonu gözlenmezken, 29'unda matürasyon gözlemlendi. Matürasyon gözlenen 29 hastada fistül matürasyon süresi ortancası 40 (32,5-52,5) gündü. Hastalar arasında kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeni olarak en sık DM (n:18 , % 43,9) saptandı. İkinci en sık neden hipertansiyon (n:14 , % 34,1) olarak yer aldı.

Tablo 1. Tüm hasta grubunun analizi

Parametreler	Değer
Yaş (yıl)	63.95 ± 14.83
Cinsiyet	
Kadın (%)	12 (29.3)
Erkek (%)	29 (70.7)
Fistül matürasyonu	
Yok (%)	12 (29.3)
Var (%)	29 (70.7)
KBY nedenleri	
Diabetes Mellitus (%)	18 (43.9)
Hipertansiyon (%)	14 (34.1)
Glomerulonefritler (%)	2 (4.9)
Polikistik böbrek hastalığı (%)	2 (4.9)
Obstruktif Üropati (%)	2 (4.9)
Amiloidoz (%)	3 (7.3)
VKİ (kg/m ²)	27.15 ± 4.24
Hemoglobin (g/dL)	10.26 ± 1.52
Açlık total kolesterol (mg/dL)	186±38
Açlık LDL kolesterol (mg/dL)	121±25
Açlık Trigliserid (mg/dL)	152±46
BUN (mg/dL)	62.63 ± 17.12
Kreatinin (mg/dL)	4.80 (3.40 - 6.90)
Kalsiyum (mg/dL)	8.40 (7.80 - 8.90)
Fosfor (mg/dL)	4.56 ± 1.25
Albumin (g/dL)	3.0 (2.4 - 3.4)
CRP(mg/L)	11.4 (5.5 - 42.0)
Ürik asit (mg/dL)	7.0 (5.6 - 8.6)
Protein C aktivitesi (%)	81.68 ± 23.48
Protein S aktivitesi (%)	90.38 ± 25.54
CD34	50.0 (11.0 - 375.5)
CD34MFİ	65.0 (27.5 - 227.5)
CD133	6.0 (1.5 - 16.0)
CD133MFİ	4.0 (0.0 - 54.0)
CD309	157.0 (24.0 - 451.0)
CD309MFİ	154.0 (56.5 - 208.0)
Fistül matürasyon süresi (gün)	40 (32,5-52,5)

Hastalar DM'si olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı (Tablo-2). DM'si olan grupta VKİ 30.01±3.49 iken olmayan grupta ise 24.87±3.31 idi (p<0.001). CD133MFİ düzeyi DM olmayan grupta 0.00 (0.00-15.00) iken DM'si olan grupta 21.00 (0.00-65.00) idi (p:0.049). Yaş, cinsiyet, VKİ, hemoglobin, biyokimyasal parametreler, CRP, protein C, protein S, CD34MFİ düzeyi, CD34 sayısı, CD133 sayısı, monositlerdeki CD309MFİ düzeyi ve CD309 sayısı açısından DM'i olan ve olmayan grup benzer özellik göstermekteydi (Tablo-2).

Tablo 2. Fistül hastalarının diabetes mellitusu olan ve olmayanlar açısından karşılaştırılması

Parametreler	Diabetes Mellitus		p
	Yok (n=23)	Var (n=18)	
Yaş (yıl)	62.87 ± 17.06	65.33 ± 11.69	0.604
Cinsiyet			
Kadın (%)	8 (34.8)	4 (22.2)	0.380
Erkek (%)	15 (65.2)	14 (77.8)	
VKİ (kg/m ²)	24.87 ± 3.31	30.01 ± 3.49	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	10.32 ± 1.70	10.18 ± 1.31	0.777
BUN (mg/dL)	61.57 ± 18.31	64.06 ± 15.78	0.655
Kreatinin (mg/dL)	5.00 (3.70 - 7.40)	4.20 (3.30 - 5.60)	0.415
Kalsiyum (mg/dL)	8.30 (7.80 - 9.10)	8.45 (7.80 - 8.70)	0.645
Fosfor (mg/dL)	4.47 ± 1.30	4.68 ± 1.22	0.604
Albumin (g/dL)	3.10 (2.70 - 3.50)	2.80 (2.20 - 3.10)	0.155
CRP (mg/L)	9.00 (3.40 - 44.00)	11.70 (10.00 - 23.00)	0.539
Protein C aktivitesi (%)	77.82 ± 21.31	86.36 ± 25.90	0.322
Protein S aktivitesi (%)	85.47 ± 29.14	96.34 ± 19.74	0.245
Ürik asit (mg/dL)	7.30 (5.30 - 9.60)	6.85 (5.80 - 7.70)	0.599
CD34	32 (11 - 482)	87 (15 - 216)	0.665
CD34MFİ	42.00 (24.00 - 208.00)	140.50 (48.00 - 247.00)	0.164
CD133	7 (1-14)	6 (2-20)	0.518
CD133MFİ	0.00 (0.00 - 15.00)	21.00 (0.00 - 65.00)	0.049
CD309	338 (23- 459)	150 (25- 432)	0.854
CD309MFİ	154.00 (60.00 - 216.00)	152.50 (51.00 - 174.00)	0.713
CD34/133/309 ^{&}	6 (0-12)	4 (1-15)	0.832
Fistül matürasyon süresi (gün)	37,5 (30-44,25)	55 (39-75)	0.005

CRP: C-reaktif protein, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, VKİ: Vücut kitle indeksi

&: Her üç markırın birlikte tespitedildiği hücre sayısı

Veriler parametrik ise ortalama ± standart sapma, nonparametrik ise ortancaya (minimum ve maksimum) göre ifade edilmiştir. P<0.05: istatistiksel olarak anlam taşımaktadır.

Hastalar fistül matürasyonu olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı (Tablo-3). DM’u olmayan 23 hastanın 18’inde fistül matürasyonu gözlenirken, 5’inde fistül matürasyonu görülmedi. DM’u olan 18 hastanın 7’sinde fistül matürasyonu gözlenmezken, 11’inde fistül matürasyonu saptandı (p:0.231). DM’si olup matürasyon gözlenen hastaların fistül matürasyon süresi ortancası 55 (39-75) gün iken DM’si olmayıp fistül matürasyonu gözlenen hastalarda fistül matürasyon süresinin ortancası 37, 5 (30-44, 25) gündü (p:0.005). Fistül matürasyonu olmayan grupta VKİ 29.67 ± 5.35 iken fistül matürasyonu olan grupta 26.10 ± 3.26 idi (p: 0.012). Fistül matürasyonu olan grupta CD309 hücre sayısı 338.00 (35.00-479.00) iken, matürasyon olmayan grupta 36.00 (5.50-237.00) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0.031). Monositlerdeki CD309MFİ ekspresyonu matürasyon gözlenen grupta 171.00 (114.00-216.00) iken matürasyonun olmadığı grupta 53.50 (36.00-150.50) idi ve istatistiksel olarak anlamlılığa sahipti (p:0.005). Yapılan çoklu değişken lojistik regresyon analizinde VKİ’nin fistül matürasyonuna etki eden bağımsız bir faktör olduğu tespit edildi. OR: 0.80 (%95CI:0.65-0.99). Fistül matürasyonuna bağımsız bir şekilde etkisi olan diğer bir faktör ise monositlerdeki CD309MFİ seviyesi olarak bulundu. OR: 25.27 (%95CI:1.81 - 352.73). (Tablo-3).

Tablo 3. Fistül matürasyonu olan ve olmayanların klinik ve demografik olarak karşılaştırılması ve matürasyon açısından çoklu analizi

Parametreler	Gruplar arası karşılaştırma		p	Lojistik Regresyon Analizi	
	Matürasyon yok (n=12)	Matürasyon var (n=29)		Univariate OR(95%CI)	Multiple OR(95%CI)
Yaş (yıl)	65.42 ± 13.20	63.34 ± 15.63	0.689	0.99 (0.94 - 1.04)	-
Cinsiyet					
Kadın (%)	4 (33.3)	8 (27.6)	0.721	1.00	-
Erkek (%)	8 (66.7)	21 (72.4)		1.31 (0.31 - 5.60)	
Diabet mellitus					
Yok (%)	5 (41.7)	18 (62.1)	0.231	1.00	-
Var (%)	7 (58.3)	11 (37.9)		0.44 (0.11 - 1.72)	
VKİ (kg/m ²)	29.67 ± 5.35	26.10 ± 3.26	0.012	0.79 (0.64 - 0.97)	0.80 (0.65 - 0.99)
Hemoglobin (g/dL)	9.70 ± 0.90	10.49 ± 1.67	0.131	1.50 (0.88 - 2.55)	-
BUN(mg/dL)	57.58 ± 14.40	64.79 ± 17.96	0.227	1.03 (0.98 - 1.07)	-
Kreatinin (mg/dL)	4.50 (3.55 - 5.50)	4.90 (3.40 - 6.90)	0.899	0.94 (0.71 - 1.25)	-
Kalsiyum (mg/dL)	8.15 (7.65 - 8.50)	8.60 (8.00 - 8.90)	0.195	1.49 (0.74 - 3.01)	-
Fosfor (mg/dL)	4.73 ± 1.39	4.49 ± 1.22	0.597	0.86(0.51 - 1.47)	-
Albumin (g/dL)	2.80 (2.25 - 3.25)	3.00 (2.70 - 3.40)	0.342	1.35 (0.54 - 3.38)	-
CRP (mg/L)	12.00 (9.00 - 19.00)	17.60 (16.40 - 18.00)	0.832	1.02 (0.99 - 1.05)	-
Protein C aktivitesi (%)	83.09 ± 30.01	80.90 ± 19.87	0.808	1.00 (0.97 - 1.03)	-
Protein S aktivitesi (%)	102.18 ± 27.45	83.89 ± 22.54	0.055	0.97 (0.93 - 1.00)	-
Ürik asit (mg/dL)	6.85 (5.95 - 7.45)	7.00 (5.10 - 9.30)	0.899	1.02 (0.78 - 1.34)	-
CD34	16 (5- 151)	65 (36 - 247)	0.287	1.76 (0.77 - 4.01)*	-
CD34MFİ	6.00 (3.00 - 13.00)	7.00 (1.00 - 17.00)	0.357	2.03 (0.53 - 7.85)*	-
CD133	6 (3- 13)	7(1-17)	0.966	2.16 (0.52 - 9.03)*	-
CD133MFİ	0.00 (0.00 - 42.50)	6.00 (0.00 - 49.00)	0.205	0.27 (0.03 - 2.14)*	-
CD309	36 (5-237)	338 (35- 479)	0.031	2.57 (1.01 - 6.52)*	-
CD309MFİ	53.50 (36.00 - 150.50)	171.00 (114.00 - 216.00)	0.005	22.79 (2.13 - 243.52)*	25.27 (1.81 - 352.73)*
CD34/133/309 ^{&}	4.5 (1.5-12)	6(1- 12)	0.682	3.45 (0.59 - 20.16)*	-

*Odds oranı: 10'luk logaritmik aralıkla hesaplanmıştır.

&: her üç markırın birlikte tespitedildiği hücre sayısı

Veriler parametrik ise ortalama ± standart sapma, nonparametrik ise ortancaya (minimum ve maksimum) göre ifade edilmiştir.

ROC analizinde monositlerdeki CD309MFİ için cut-off değer 1.75 iken VKİ için oran 28'in altında bulundu. (Tablo-4).

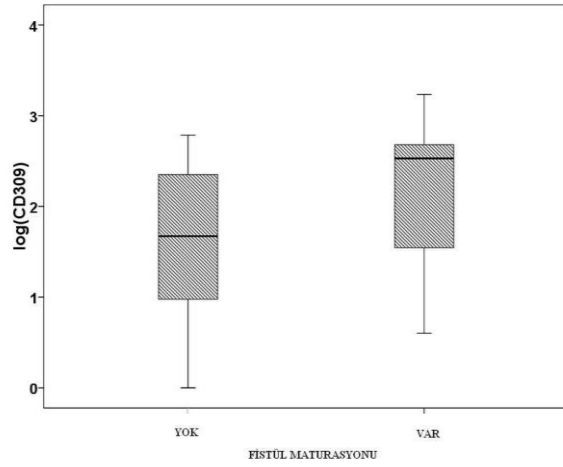
Tablo 4. CD309MFİ ve vücut kitle indeksinin fistül matürasyonunu belirlemesine yönelik ROC analizi sonuçları

Değişkenler	Cut-off Değer	Tanısal Ölçümler			
		SEN(95% CI)	SPE(95% CI)	PPD(95% CI)	NPD(95% CI)
log(CD309MFİ)	> 1.75	0.90 (0.73 - 0.98)	0.58 (0.28 - 0.85)	0.84 (0.66 - 0.95)	0.70 (0.35 - 0.93)
Vücut kitle indeksi	≤ 28 kg/m ²	0.79 (0.60 - 0.92)	0.58 (0.28 - 0.85)	0.82 (0.63 - 0.94)	0.54 (0.25 - 0.81)

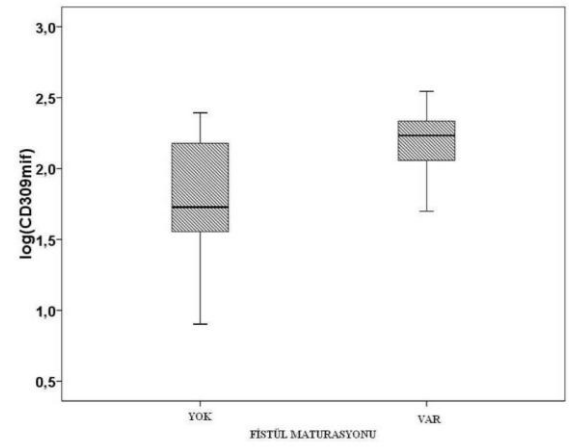
CI: Confidence interval (Güvenlik aralığı), SEN: Sensitivite, SPE: Spesifite, PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer

Fistül matürasyonuna etkisi açısından CD309 hücre sayısı sayısı, monositlerde CD309 yüzey ekspresyonu (MFİ seviyesi) ve VKİ box-plot grafiğinde gösterildi (Şekil -7). VKİ ile fistül matürasyon süresi arasında pozitif korelasyon saptandı (r:0.392, p:0.035) (Şekil-8).

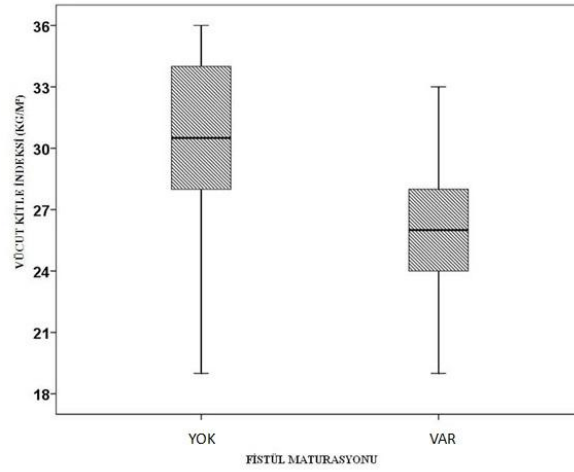
ROC eğrisi analizinde monositlerdeki CD309 yüzey ekspresyonu MFİ ve VKİ değişkenleri karşılaştırıldığında, ROC eğrisi altında kalan alan sırasıyla 0.77(0.62-0.89) ve 0.75 (0.59-0.87) idi ve bu alanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Şekil-9).



(a)

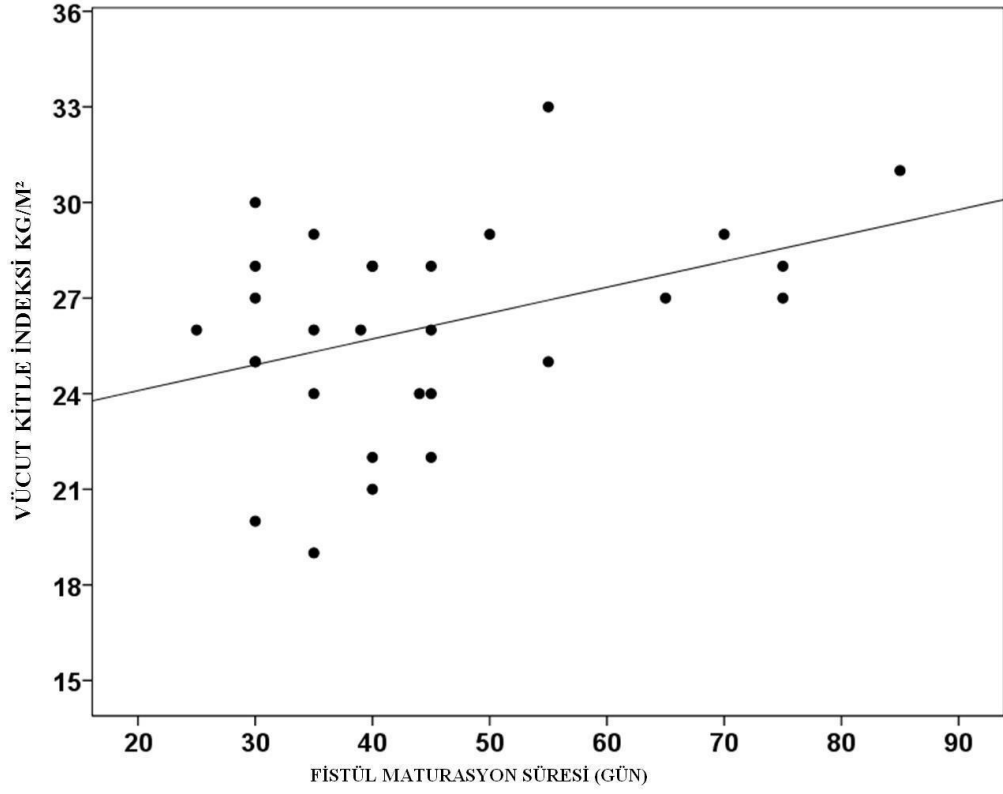


(b)

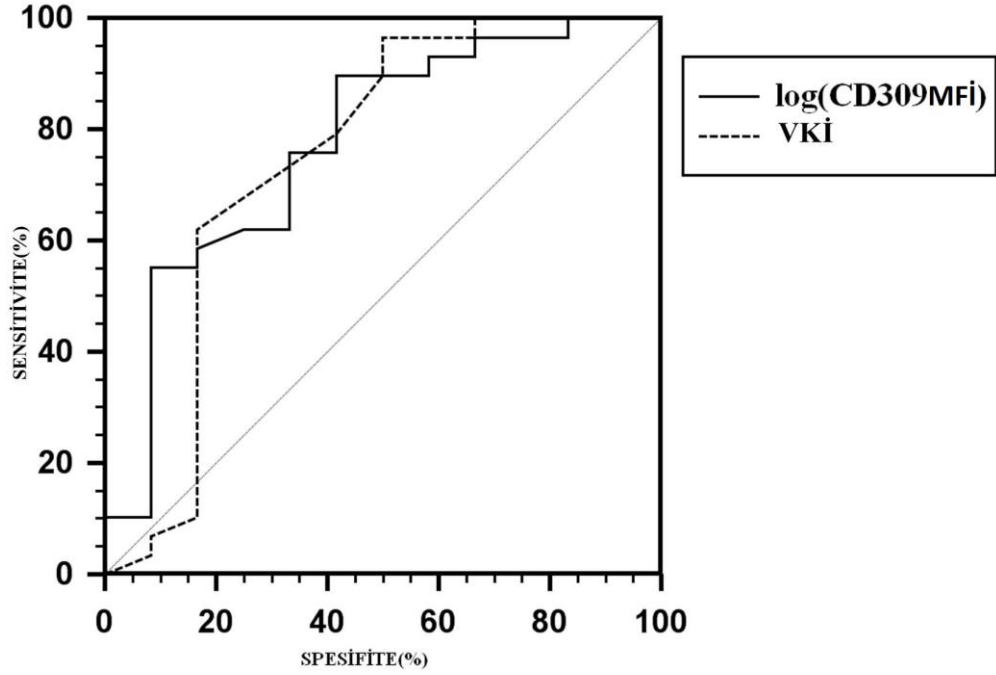


(c)

Şekil 7. Periferik kanda CD309 hücre sayısı, CD309MFİ seviyesi ve VKİ'nin fistül matürasyonuna etkisini gösteren box-plot grafiği



Şekil 8. Vücut kitle indeksi ile fistül matürasyonu arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 9. Fistül matürasyonuna VKİ ve CD309MFi etkisinin sensitive ve spesifitesinin ROC analizi eğrisi ile gösterilen grafiği

5. TARTIŞMA

Arteriovenöz fistüller, santral tünelli katater ve sentetik AV greftlere oranla daha yüksek açıklık oranı, takibinde daha düşük sayıda girişim gerektiren, daha az morbidite ve mortalite ile ilişkili olan vasküler erişim yöntemidir (1-5). Ayrıca diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında daha az maliyetlidir (4,6,12). Bu avantajları yanında bir takım dezavantajları da bulunmaktadır. AVF açılan hastalarda cilt yüzeyinden görülebilecek şekilde venlerde genişleme olmakta bu da kozmetik bir sorun yaratabilmektedir. Öte yandan AVF açılan hastalarda operasyon sonrasında başlayan kardiyovasküler sistemde görülen değişiklikler problem olabilmektedir. Total periferik dirençte azalma, sistolik ve diyastolik kan basıncında düşme ve sonuç olarak kardiyak outputta artış görülmektedir. Kalp yetmezliği olmayan hastalarda bu değişiklikler sorun teşkil etmez iken, özellikle sıvı retansiyonu olan kalp yetmezliği bulunan hastalarda AVF önerilmemektedir (113-116). Diğer bir problem ise vasküler çalma problemidir (33). Mevcut avantajlarının daha çok olmasından ötürü hemodiyaliz planlanan hastalarda AVF ilk tercih edilen yöntemdir. AVF tipleri arasında en çok tercih edilen yöntem ise radial-sefalik uç yan anastomoz ile açılan fistül tipidir. Daha kolay açılması ve olgunlaşmadığı takdirde ön kol ve koldaki venlerin korunmasına olanak sağlaması böylece ikincil AVF açılmasına kolaylık sağlaması avantajlarıdır. NKF-KDOQI klinik uygulama rehberi ve 2008 yılında yayınlanan vasküler cerrahi rehberi radial-sefalik erişimin tercih edilmesini önermektedir (34,35). Bu sebeple çalışmamıza alınan hastaların hepsi radial-sefalik AVF açılan hastalardı. Bu sayede fistül tipi açısından çalışma popülasyonunun homojen bir grup olması sağlandı.

Avantajlarının çok olması ve yaygınlaştırılmaya yönelik hedeflere rağmen AVF açılması ve sonrasında da bir takım problemler ile karşılaşmaktadır. Bu problemlerin başlıcaları erken fistül yetmezliği, tromboz ve fistül olgunlaşma problemleridir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da %23 ile %46 arasında bir oranda erken fistül yetmezliği veya olgunlaşma problemi görülmekte ve bir yıllık açıklık oranı %60-65 arasındadır (4,12,30,31). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu bir matürasyon oranı gözlemlendi. Çalışmaya dahil edilen 41 hastadan 29'unda (%71) fistül matürasyonu saptandı öte yandan 12 hastada ise (%29) fistül olgunlaşması gözlenemedi.

Günümüzde fistül açılmadan önce hastaların uygun olup olmadığının değerlendirilmesinde genel detaylı bir hikâye ve muayene yapılmalıdır (59). Venöz anatomisinin doğru bilinmesi fistül oluşturulması açısından oldukça önemlidir. AVF oluşturulmasında vasküler bir problem olursa, arteriyelden ziyade venöz kaynaklı olmaktadır. Venöz değerlendirmede, fizik muayene, ultrasonografi ve venografi olmak üzere üç metod kullanılabilir. Ancak fizik muayene bu aşamada yetersiz olduğu için, venöz görüntüleme için ultrasonografi ya da venografi öncelikli önerilmektedir. Mihmanli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar, AVF açılmadan önce, sadece fizik muayene ile değerlendirilen ve ultrasonografi ile değerlendirilenler olarak randomize edilmiştir. İlk grupta %25 fistül matürasyon defekti görülmüş iken ultrasonografi rehberli grupta fistül matürasyon oranı %94 olarak saptanmıştır (88). Buna karşın Patel ve arkadaşları ise preoperatif ultrasonografinin ve venografinin fistül açılma sayısını artırdığını ancak matürasyon oranında olumlu katkısının olmadığını raporlamıştır (20). Ek olarak preoperatif venöz görüntüleme konusunda ultrasonografi ile venografi seçimi açısından kesin bir öneri bulunmamaktadır. Bazı araştırmacılar venöz anatomiye göstermek için ultrasonografinin en uygun seçenek olduğunu belirtmiştir (63,72,88). Ultrasonografi ile venlerin çapı ve derinliği kolay bir şekilde ölçülmektedir. Öte yandan non-invaziv olması ve kontrast madde kullanılmaması açısından venografiye avantajlı olsada santral venleri yeterli düzeyde gösterememektedir. Bu durum özellikle santral venlerden daha önce katater takılmış hasta grubunun yoğun olduğu popülasyonda ultrasonografi kullanımını sınırlandırabilir.

Venografi periferik venlerin açıklığının ve santral ven ile devamlılığının tamamen değerlendirilmesini sağlar ve santral venöz darlıkların tedavisi ve tanımlanmasını mümkün kılar. Hyland ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada venografinin klinik

okkült venleri, anatomik varyasyonları göstermesi nedeniyle erişim yerini daha iyi gösterebildiği belirtilmiştir (158). Venografinin iki dezavantajı, uygun çalışma için el üzerine intravenöz damar yolu açılması ve kontrast madde kullanımıdır. Öte yandan SDBY’li 129 hastada yapılan bir çalışmada preoperatif yapılan venografi sonrasında hiç komplikasyon görülmemiştir (84). Venöz görüntüleme, başarılı bir AVF oluşturulması olasılığını artırmaktadır (63,83-87). Bu sebeple çalışma dahilinde fizik muayenede uygunsuz venöz yapıları olduğu düşünülen 32 hastaya venografi çekildi ve uygun olan hastalar AVF açılması için operasyona alındı. Çalışmamızdaki venografi tercihimizin nedeni hastalarımızın önemli bir kısmının santral geçici kateteri bulunması idi.

En uygun arter ve venin seçilmesine rağmen fistüllerin olgunlaşma oranlarının değişmemesi günümüzde hala aydınlatılmaya ihtiyaç duyulan bir konu olduğuna işaret etmektedir. Fistül olgunlaşmasına birçok faktör etki etmektedir. Bunlardan ilki birçok çalışmada belirtildiği üzere damar cerrahının klinik tecrübesidir (78-80). Ayrıca cerrahi sonrası gelişen tromboz, teknik hatalar, uygun olmayan damar seçimi veya uzun süren hipotansiyon fistül matürasyonuna etki eden diğer faktörlerdir (159). Bu nedenle standardizasyonu sağlamak açısından bu konuda tecrübeli olan cerrahi ekip tarafından tüm hastalar değerlendirildi ve tüm hastaların işlemi aynı damar cerrahı tarafından yapıldı.

Erken fistül yetmezliği, fistül açıldıktan sonra ilk bir ay içinde gelişen matürasyon problemidir. Erken fistül yetmezliğinde sıklıkla vasküler tromboz, stenoz ve erken kanülasyonlar suçlanmıştır (138). Bu sebeple tüm hastalar tromboz öyküsü hadisesi açısından sorgulandı ve tromboz öyküsü olan hastalar antikoagülasyon alanlarda dahil olmak üzere çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca hastalardan protein C, protein S seviyeleri preoperatif çalışıldı. Sonuçlar doğrultusunda fistül matürasyonu açısından anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu nedenle bu açıdan hasta sayısı açısından daha kapsamlı çalışmaların yapılması bu konuya ışık tutacaktır. Öte yandan çalışmaya katılan 48 hastanın 7’sinde tromboz nedeniyle erken fistül yetmezliği saptandı ve çalışmadan çıkarıldı.

Diabetes mellitus, vasküler komplikasyonlarından dolayı fistül olgunlaşması açısından değerlendirilen önemli bir parametre olmuştur. Bu konuda farklı çalışmalarda farklı önerilerde bulunulmuştur. Diyabetik hastalarda periferik arterlerde kalsifikasyon daha

sık gözlenir (117). Bu kalsifikasyonlar özellikle el bileği düzeyindeki arterlerde görülmekte ve bu düzeyde oluşturulan AVF'lerin olgunlaşmasını olumsuz etkilediği belirtilmiştir. Öte yandan diabetiklerde brakial arterde kalsifikasyonun daha az olduğuna dair tespitler mevcuttur. Bu sebeple bazı araştırmacılar ilk kez AVF oluşturulan diyabetik hasta popülasyonunda ilk etapta distalden ziyade özellikle brakial arter temelli fistülleri önermektedir (118-120). Buna karşın bazı çalışmalarda diabetin primer radial-sefalik fistül yetmezliği ile ilişkili olmadığını belirtmiştir. (15,121-123). Diabetik hastalarda vasküler kalsifikasyon olup olmadığını göstermek için preoperatif değerlendirmede radyografik değerlendirme önemlidir (117). Kalsifikasyon saptanmazsa distal AVF açılması mümkündür. Bizim yaptığımız bu çalışmaya katılan diyabetik hastalar radial-sefalik fistül açılması açısından engel saptanmadı. Tüm hastalara radial-sefalik tipte AVF açıldı. Çalışmaya dahil edilen 41 hastanın 18'i (%43.9) DM hastasıydı. Aynı zamanda popülasyonun en büyük kısmını diyabetik nefropatiye bağlı gelişen KBY hastaları oluşturmaktaydı. DM'si olan 18 hastanın 11'inde fistül matürasyonu saptandı, 7'sinde fistül matürasyonu gözlenmezken, DM'si olmayan 23 hastanın 18'inde fistül matürasyonu gözlenirken, 5' inde fistül matürasyonu görülmedi. Bu açıdan bakıldığında hastalarda diabetes mellitus olmasının fistül matürasyonuna olumsuz etki ettiği gözlemlendi.

Ek olarak, obezite ve diabetes mellitus genelde birlikte olan komorbiditelerdir. Obez bir hastada fonksiyonel bir AVF oluşturmak sorunlu olabilir. Obez hastalarda özellikle kolun adduksiyonunda özellikle aksiller bölgede bulunan yağ dokusunun yaptığı baskı venöz çıkışdaki akımı azaltarak matürasyona olumsuz etkide bulunabilmektedir (104). Amerikan Böbrek Veri Sistemi Morbidite ve Mortalite Dalgası II verileri üzerinden yapılan geriye dönük kohort analizi ile, obezite artmış revizyon oranı veya yetmezlik ile ilişkili bulunmasa da, yüksek VKİ ($>35\text{kg/m}^2$) zayıf matürasyon ile ilişkili bulunmuştur (107). Buna karşın bizim çalışmamıza katılan hastalar arasında ciddi oranda obezite saptanmadı. Hastaların ortalama VKİ değeri 27.15 ± 4.24 idi. Bu çalışmada fistül matürasyonu olan grupta VKİ 26.10 ± 3.26 iken fistül matürasyonu olmayan grupta VKİ 29.67 ± 5.35 olarak bulundu. Yapılan çoklu değişkenli analizde VKİ'nin fistül matürasyonun belirleyici parametrelerinden biri olduğu gösterildi. Fistül matürasyonu gözlenmeyen grupta VKİ değerlerinin daha yüksek olması daha önceki çalışmaları destekler nitelikte bulunmasına rağmen, matürasyon olan ve olmayan grup

arasında ciddi obezite gözlenmemesi bu açıdan daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğuna işaret etmektedir.

AVF matürasyonuna cinsiyetin etkisi net olmamakla birlikte kadınlarda daha az oranda AVF açılmaktadır. DOPPS çalışması ile bu eğilimin yaygın olduğu belirtilmiştir (27). Mevcut çalışmamızda kadın hasta sayısı 12 iken erkek hasta sayısı 29 idi. Bu sonuçlar DOPPS çalışmasının sonuçlarında bahsedildiği gibi kadınlarda daha az fistül açıldığını destekleyen bir bulgu idi. Kadın cinsiyetin fistül matürasyonunda olumsuz bir gösterge ve bağımsız bir faktör olduğu yapılan iki çalışmada rapor edilmiştir (18,160). Buna rağmen bizim yaptığımız çalışma kadın cinsiyetin fistül matürasyonu açısından olumsuz bir parametre olmadığını gösterdi. 12 kadın hastadan 8'inde fistül matürasyonu gözlemlendi, 4 ünde başarısızlık saptandı. Fakat hasta sayısının az olması nedeniyle bu sonucun genel popülasyonu yansıtmayabileceğini düşündürmüştür.

Roy-Chaudhury ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmalar ve yakın zamanda yayınlanan önemli bir derlemede fistül matürasyonunda klinik parametreler haricinde bazı histolojik ve fizyopatolojik süreçlerin etkisi belirtilmiştir (157). Fistül matürasyonunun histolojik neointimal hiperplazi ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir. Vasküler yeniden şekillenme sürecinde agresif düzeyde artış gösteren neointimal hiperplazinin vasküler stenoza yol açtığı öne sürülmektedir. Fistüldeki akım azlığının damar duvar stresinin azalmasına ve sonuç olarak intimal kalınlaşmaya yol açtığı çeşitli çalışmalardaki vasküler modellerde gösterilmiştir (7-9). Akım artışı ile birlikte damarda dilatasyon olmakta ve buda faydalı vasküler remodelling olarak adlandırılan neointimal kalınlaşmanın azalmasına yol açmaktadır (9). Öte yandan kan akımındaki azalma ve dolayısı ile damar duvarındaki stresin azalması, endotel hücre proliferasyonu, hücre tipi değişimi, prokoagülan ve inflamatuvar maddelerin salımına sebep olmaktadır. Bu süreç ise vazokonstriksiyon ve intimal hiperplaziyle neticelenmektedir (161,162). Ayrıca artan akım ve damar stresi dolayısı ile damardan nitrik oksit, reaktif oksijen radikalleri ve matriks metalloproteinaz enzimi artışı olmakta, bu maddelerin artışı da dolayısı ile arteriyel ve venöz dilatasyona katkıda bulunmaktadır (157). Bu noktada vasküler cerrahın endotel hasarına yol açmadan gerçekleştirdiği operasyonunda fistül matürasyonuna katkısı ön plana çıkmaktadır (101). Ayrıca damar çapının vende 2.5 mm arterde 1.6 mm altında olması durumunda AVF açıklık oranlarının azaldığı bildirilmişken, şaşırtıcı şekilde daha geniş damar çaplarında matürasyon oranlarının

artış göstermemesi dikkat çekicidir. Bu sonuçlar damar çapının yanında elastisitesinin ve endotelial yapının daha önemli olduğuna dair düşüncelerin doğmasına yol açmıştır (4,157).

Endotelial progenitör hücreler (EPH) kemik iliğinden kaynaklanır ve CD34, CD133 ve CD309 (VEGFR-2) gibi belirteçleri eksprese ederler (152). Anjiyogenezin başlatılmasına ek olarak, vasküler hasarı olan bölgelerde endotelizasyonda EPH'lerin rolü olduğu görülmüştür (10). Cerrahi greft ve anjiyoplasti sonrasında EPH infüzyonu sonrasında endotelizasyonun arttığı ve neointimal hiperplazinin azaldığı gösterilmiştir (154,155). Öte yandan bazı ajanların (statin, eritropoetin (EPO), granülosit-koloni stimülan faktör (G-CSF) EPH'nin kemik iliğinden salınımını arttırdığı bilinmektedir (10). Kong ve arkadaşları anjiyoplasti yapılan fare modellerinde G-CSF infüzyonu ile endotelizasyon artışı ve neointimal hiperplazide azalma gözlemlemiştir (163). Yakın zamanda Özkök ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üremik hastalarda endotelial progenitör hücrelerin sayısında sağlıklı kişilere kıyasla azalma saptandığı gösterilmiştir (164). Günümüzde ise AVF matürasyonunda EPH düzeyini gösteren bir çalışma elimizdeki bilgiler ve güncel literatür taraması doğrultusunda rastlanmamıştır. Bu nedenle aynı tip AVF açılan hastalarımızda EPH seviyelerinin fistül matürasyonuna etkisinin olup olmadığını değerlendirdik. Fistül olgunlaşması gözlenen grupta gerek monositlerdeki CD309MFİ gerekse CD309 hücre sayılarının, olgunlaşmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeyde olduğu saptandı. Bu çalışma ile monositlerde CD309MFİ ve CD309 pozitif hücre sayıları ile fistül matürasyonunun korele olduğu ve fistül matürasyonunu gösteren bir prediktif değer olduğu gözlemlendi. Bu bulgulara dayanılarak CD309 eksprese eden monositik karakterli hücre düzeyi ile fistül matürasyonu arasında bir ilişki kurulması muhtemel olup, fistül operasyonu öncesinde değerlendirilecek parametrelerden biri olabileceğine yönelik bir adım atılmasına olanak sağlamıştır. Bu nedenle gelecekte daha fazla hasta ile yapılan daha uzun süreli çalışmalar ihtiyaç duyulacağı aşîkârdır. Bu çalışma, bundan sonra gelecek EPH ve fistül matürasyonu çalışmaları için bir dayanak olma noktasında önem arz etmektedir.

6. SONUÇLAR

1-DM arteriovenöz fistül matürasyonunu özellikle matürasyon için geçen süre açısından olumsuz yönde etkilemektedir.

2-VKİ ile arteriovenöz fistül matürasyonu arasında negatif bir ilişki bulunmaktadır.

3-CD309 işaretli hücre sayısı ve CD309 ekprese eden hücre düzeyi (MFI yöntemiyle) ile arteriovenöz fistül matürasyonu arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır.

4-Hematopoetik kök hücre düzeyi (CD34) ile arteriovenöz fistül matürasyonu ile olumlu bir ilişki bulunamamıştır.

5-CD34, CD133 ve CD309 markırlarının her üçünü ortak ekprese eden hücre düzeyi (endotelyal progenitör hücre) ile fistül matürasyonu arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Feldman HI, Kobrin S, Wasserstein A. Hemodialysis vascular access morbidity. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:523.
2. Ascher E, Gade P, Hingorani A, et al. Changes in the practice of angioaccess surgery: impact of dialysis outcome and quality initiative recommendations. *J Vasc Surg* 2000; 31:84.
3. Allon M, Robbin ML. Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: problems and solutions. *Kidney Int* 2002; 62:1109.
4. Dixon BS, Novak L, Fangman J. Hemodialysis vascular access survival: upper-arm native arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:92.
5. Añel RL, Yevzlin AS, Ivanovich P. Vascular access and patient outcomes in hemodialysis: questions answered in recent literature. *Artif Organs* 2003; 27:237.
6. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines For Vascular Access: Update 2006. Guideline 8: Clinical outcome goals, 8.1 goals for access placement, 8.1.2 prevalent functional AVF placement rate.
7. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med.* 1988 Oct;112(10):1018-31.
8. Mattsson EJ, Kohler TR, Vergel SM, Clowes AW. Increased blood flow induces regression of intimal hyperplasia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997 Oct;17(10):2245-9.
9. Guzman RJ, Abe K, Zarins CK. Flow-induced arterial enlargement is inhibited by suppression of nitric oxide synthase activity in vivo. *Surgery.* 1997 Aug;122(2):273-9; discussion 279-80.

10. Szmitko PE, Fedak PW, Weisel RD, Stewart DJ, Kutryk MJ, Verma S. Endothelial progenitor cells: new hope for a broken heart. *Circulation*. 2003 Jun 24;107(24):3093-100.
11. Sidawy AN, Gray R, Besarab A, et al. Recommended standards for reports dealing with arteriovenous hemodialysis accesses. *J Vasc Surg* 2002; 35:603.
12. Miller CD, Robbin ML, Allon M. Gender differences in outcomes of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63:346.
13. Hirth RA, Turenne MN, Woods JD, et al. Predictors of type of vascular access in hemodialysis patients. *JAMA* 1996; 276:1303.
14. Ifudu O, Macey LJ, Homel P, et al. Determinants of type of initial hemodialysis vascular access. *Am J Nephrol* 1997; 17:425.
15. Allon M, Ornt DB, Schwab SJ, et al. Factors associated with the prevalence of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients in the HEMO study. Hemodialysis (HEMO) Study Group. *Kidney Int* 2000; 58:2178.
16. Astor BC, Coresh J, Powe NR, et al. Relation between gender and vascular access complications in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:1126.
17. Türkiye’de Nefroloji–Diyaliz ve Transplantasyon (Registery–2011). Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul. 2012.
18. Peterson WJ, Barker J, Allon M. Disparities in fistula maturation persist despite preoperative vascular mapping. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:437.
19. Lok CE, Allon M, Moist L, et al. Risk equation determining unsuccessful cannulation events and failure to maturation in arteriovenous fistulas (REDUCE FTM I). *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:3204.
20. Patel ST, Hughes J, Mills JL Sr. Failure of arteriovenous fistula maturation: an unintended consequence of exceeding dialysis outcome quality Initiative guidelines for hemodialysis access. *J Vasc Surg* 2003; 38:439.

21. Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, et al. Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60:1443.
22. Woods JD, Port FK. The impact of vascular access for haemodialysis on patient morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:657.
23. Polkinghorne KR, McDonald SP, Atkins RC, Kerr PG. Vascular access and all-cause mortality: a propensity score analysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:477.
24. Perera GB, Mueller MP, Kubaska SM, et al. Superiority of autogenous arteriovenous hemodialysis access: maintenance of function with fewer secondary interventions. *Ann Vasc Surg* 2004; 18:66.
25. Fitzgerald JT, Schanzer A, McVicar JP, et al. Upper arm arteriovenous fistula versus forearm looped arteriovenous graft for hemodialysis access: a comparative analysis. *Ann Vasc Surg* 2005; 19:843.
26. Keuter XH, De Smet AA, Kessels AG, et al. A randomized multicenter study of the outcome of brachial-basilic arteriovenous fistula and prosthetic brachial-antecubital forearm loop as vascular access for hemodialysis. *J Vasc Surg* 2008; 47:395.
27. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 2002; 61:305.
28. Huber TS, Carter JW, Carter RL, Seeger JM. Patency of autogenous and polytetrafluoroethylene upper extremity arteriovenous hemodialysis accesses: a systematic review. *J Vasc Surg* 2003; 38:1005.
29. Lee T, Barker J, Allon M. Comparison of survival of upper arm arteriovenous fistulas and grafts after failed forearm fistula. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1936.
30. Oliver MJ, McCann RL, Indridason OS, et al. Comparison of transposed brachiobasilic fistulas to upper arm grafts and brachiocephalic fistulas. *Kidney Int* 2001; 60:1532.

31. Tordoir JH, Rooyens P, Dammers R, et al. Prospective evaluation of failure modes in autogenous radiocephalic wrist access for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:378.
32. Robbin ML, Chamberlain NE, Lockhart ME, et al. Hemodialysis arteriovenous fistula maturity: US evaluation. *Radiology* 2002; 225:59.
33. Valentine RJ, Bouch CW, Scott DJ, et al. Do preoperative finger pressures predict early arterial steal in hemodialysis access patients? A prospective analysis. *J Vasc Surg* 2002; 36:351.
34. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines For Vascular Access: Update 2006. Guideline 2: Selection and placement of hemodialysis access, 2.1 the order of preference for placement of fistulae, 2.1.1 preferred: fistulae.
35. Sidawy AN, Spergel LM, Besarab A, et al. The Society for Vascular Surgery: clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access. *J Vasc Surg* 2008; 48:2S.
36. Tordoir JH, Dammers R, van der Sande FM. Upper extremity ischemia and hemodialysis vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27:1.
37. van Hoek F, Scheltinga MR, Kouwenberg I, et al. Steal in hemodialysis patients depends on type of vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32:710.
38. Jennings WC. Creating arteriovenous fistulas in 132 consecutive patients: exploiting the proximal radial artery arteriovenous fistula: reliable, safe, and simple forearm and upper arm hemodialysis access. *Arch Surg* 2006; 141:27.
39. Bonforte G, Rossi E, Auricchio S, et al. The middle-arm fistula as a valuable surgical approach in patients with endstage renal disease. *J Vasc Surg* 2010; 52:1551.
40. Bonforte G, Zerbi S, Surian M. The middle-arm fistula: A new native arteriovenous vascular access for hemodialysis patients. *Ann Vasc Surg* 2004; 18:448.

41. Jennings WC, Turman MA, Taubman KE. Arteriovenous fistulas for hemodialysis access in children and adolescents using the proximal radial artery inflow site. *J Pediatr Surg* 2009; 44:1377.
42. Jennings WC, Landis L, Taubman KE, Parker DE. Creating functional autogenous vascular access in older patients. *J Vasc Surg* 2011; 53:713.
43. Chemla ES, Morsy MA. Is basilic vein transposition a real alternative to an arteriovenous bypass graft? A prospective study. *Semin Dial* 2008; 21:352.
44. Coburn MC, Carney WI Jr. Comparison of basilic vein and polytetrafluoroethylene for brachial arteriovenous fistula. *J Vasc Surg* 1994; 20:896.
45. Schild AF, Perez E, Gillaspie E, et al. Arteriovenous fistulae vs. arteriovenous grafts: a retrospective review of 1,700 consecutive vascular access cases. *J Vasc Access* 2008; 9:231.
46. Snyder DC, Clericuzio CP, Stringer A, May W. Comparison of outcomes of arteriovenous grafts and fistulas at a single Veterans' Affairs medical center. *Am J Surg* 2008; 196:641.
47. Dalman RL, Harris EJ Jr, Victor BJ, Coogan SM. Transition to all-autogenous hemodialysis access: the role of preoperative vein mapping. *Ann Vasc Surg* 2002; 16:624.
48. Bourquelot P, Tawakol JB, Gaudric J, et al. Lipectomy as a new approach to secondary procedure superficialization of direct autogenous forearm radial-cephalic arteriovenous accesses for hemodialysis. *J Vasc Surg* 2009; 50:369.
49. Krochmal DJ, Rebecca AM, Kalkbrenner KA, et al. Superficialization of deep arteriovenous access procedures in obese patients using suction-assisted lipectomy: A novel approach. *Can J Plast Surg* 2010; 18:25.

50. Pisoni RL, Young EW, Mapes DL, et al. Vascular access use and outcomes in the U.S., Europe, and Japan: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol News Issues* 2003; 17:38.
51. Lee T, Barker J, Allon M. Tunneled catheters in hemodialysis patients: reasons and subsequent outcomes. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:501.
52. Rayner HC, Besarab A, Brown WW, et al. Vascular access results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): performance against Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:22.
53. Friedman AL, Walworth C, Meehan C, et al. First hemodialysis access selection varies with patient acuity. *Adv Ren Replace Ther* 2000; 7:S4.
54. Astor BC, Eustace JA, Powe NR, et al. Timing of nephrologist referral and arteriovenous access use: the CHOICE Study. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:494.
55. Lee T, Barker J, Allon M. Associations with predialysis vascular access management. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:1008.
56. O'Hare AM, Allon M, Kaufman JS. Whether and when to refer patients for predialysis AV fistula creation: complex decision making in the face of uncertainty. *Semin Dial* 2010; 23:452.
57. Oliver MJ, Rothwell DM, Fung K, et al. Late creation of vascular access for hemodialysis and increased risk of sepsis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1936.
58. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines For Vascular Access: Update 2006. Guideline 1: Patient preparation for permanent hemodialysis access, 1.3 Patients should have a functional permanent access, 1.3.1 A fistula should be placed at least 6 months before the anticipated start of HD treatments.
59. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines For Vascular Access: Update 2006. Guideline 1: Patient preparation for permanent hemodialysis access, 1.4 History and physical examination.

60. Beathard, GA. Complications of vascular access. In: Complications of Dialysis - Recognition and Management. Edited by Lameire, N and Mehta, R. Marcel Dekker, Inc, New York 2000. p. 1.
61. Papasavas PK, Reifsnyder T, Birdas TJ, et al. Prediction of arteriovenous access steal syndrome utilizing digital pressure measurements. Vasc Endovascular Surg 2003; 37:179.
62. Morsy AH, Kulbaski M, Chen C, et al. Incidence and characteristics of patients with hand ischemia after a hemodialysis access procedure. J Surg Res 1998; 74:8.
63. Silva MB Jr, Hobson RW 2nd, Pappas PJ, et al. A strategy for increasing use of autogenous hemodialysis access procedures: impact of preoperative noninvasive evaluation. J Vasc Surg 1998; 27:302.
64. Agrifoglio M, Dainese L, Pasotti S, et al. Preoperative assessment of the radial artery for coronary artery bypass grafting: is the clinical Allen test adequate? Ann Thorac Surg 2005; 79:570.
65. Hirai M, Kawai S. False positive and negative results in Allen test. J Cardiovasc Surg (Torino) 1980; 21:353.
66. Kamienski RW, Barnes RW. Critique of the Allen test for continuity of the palmar arch assessed by doppler ultrasound. Surg Gynecol Obstet 1976; 142:861.
67. Ruland O, Borkenhagen N, Prien T. [The Doppler palm test]. Ultraschall Med 1988; 9:63.
68. Paul, BZ, Feeney, CM. Combining the modified Allen's Test and pulse oximetry for evaluating ulnar collateral circulation to the hand for radial artery catheterization of the ED patient. The California Journal of Emergency Medicine 2003; 4:89.

69. Ferring M, Claridge M, Smith SA, Wilmlink T. Routine preoperative vascular ultrasound improves patency and use of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2236.
70. Wong V, Ward R, Taylor J, et al. Factors associated with early failure of arteriovenous fistulae for haemodialysis access. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12:207.
71. Malovrh M. Native arteriovenous fistula: preoperative evaluation. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1218.
72. Ferring M, Henderson J, Wilmlink A, Smith S. Vascular ultrasound for the pre-operative evaluation prior to arteriovenous fistula formation for haemodialysis: review of the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1809.
73. Jennings WC, Kindred MG, Broughan TA. Creating radiocephalic arteriovenous fistulas: technical and functional success. *J Am Coll Surg* 2009; 208:419.
74. Bonforte G, Zerbi S, Pasi A, et al. Distal arteriovenous fistulas in elderly hemodialysis patients. *J Vasc Access* 2000; 1:144.
75. Fadrowski JJ, Hwang W, Frankenfield DL, et al. Clinical course associated with vascular access type in a national cohort of adolescents who receive hemodialysis: findings from the Clinical Performance Measures and US Renal Data System projects. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:987.
76. Leonard MB, Donaldson LA, Ho M, Geary DF. A prospective cohort study of incident maintenance dialysis in children: an NAPRTC study. *Kidney Int* 2003; 63:744.
77. Bourquelot P, Raynaud F, Pirozzi N. Microsurgery in children for creation of arteriovenous fistulas in renal and non-renal diseases. *Ther Apher Dial* 2003; 7:498.
78. He C, Charoenkul V, Kahn T, et al. Impact of the surgeon on the prevalence of arteriovenous fistulas. *ASAIO J* 2002; 48:39.

79. Basile C, Lomonte C. The operating surgeon is the major determinant for a successful arteriovenous fistula maturation. *Kidney Int* 2007; 72:772.
80. Fassiadis N, Morsy M, Siva M, et al. Does the surgeon's experience impact on radiocephalic fistula patency rates? *Semin Dial* 2007; 20:455.
81. Raynaud A, Novelli L, Bourquelot P, et al. Low-flow maturation failure of distal accesses: Treatment by angioplasty of forearm arteries. *J Vasc Surg* 2009; 49:995.
82. Asif A, Leon C, Merrill D, et al. Arterial steal syndrome: a modest proposal for an old paradigm. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:88.
83. Robbin ML, Gallichio MH, Deierhoi MH, et al. US vascular mapping before hemodialysis access placement. *Radiology* 2000; 217:83.
84. Elsharawy MA, Moghazy KM. Impact of pre-operative venography on the planning and outcome of vascular access for hemodialysis patients. *J Vasc Access* 2006; 7:123.
85. Nursal TZ, Oguzkurt L, Tercan F, et al. Is routine preoperative ultrasonographic mapping for arteriovenous fistula creation necessary in patients with favorable physical examination findings? Results of a randomized controlled trial. *World J Surg* 2006; 30:1100.
86. Wells AC, Fernando B, Butler A, et al. Selective use of ultrasonographic vascular mapping in the assessment of patients before haemodialysis access surgery. *Br J Surg* 2005; 92:1439.
87. Allon M, Lockhart ME, Lilly RZ, et al. Effect of preoperative sonographic mapping on vascular access outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60:2013
88. Mihmanli I, Besirli K, Kurugoglu S, et al. Cephalic vein and hemodialysis fistula: surgeon's observation versus color Doppler ultrasonographic findings. *J Ultrasound Med* 2001; 20:217.

89. van der Linden J, Lameris TW, van den Meiracker AH, et al. Forearm venous distensibility predicts successful arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:1013.
90. Kim JT, Chang WH, Oh TY, Jeong YK. Venous distensibility as a key factor in the success of arteriovenous fistulas at the wrist. *Ann Vasc Surg* 2011; 25:1094.
91. Caridi JG, Hawkins IF Jr, Wiechmann BN, et al. Sonographic guidance when using the right internal jugular vein for central vein access. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171:1259.
92. Asif A, Cherla G, Merrill D, et al. Venous mapping using venography and the risk of radiocontrast-induced nephropathy. *Semin Dial* 2005; 18:239.
93. Kian K, Wyatt C, Schon D, et al. Safety of low-dose radiocontrast for interventional AV fistula salvage in stage 4 chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2006; 69:1444.
94. Lauvao LS, Ihnat DM, Goshima KR, et al. Vein diameter is the major predictor of fistula maturation. *J Vasc Surg* 2009; 49:1499.
95. Salman L, Alex M, Unger SW, et al. Secondary autogenous arteriovenous fistulas in the "fistula first" era: results of a longterm prospective study. *J Am Coll Surg* 2009; 209:100.
96. Beathard GA. Interventionalist's role in identifying candidates for secondary fistulas. *Semin Dial* 2004; 17:233.
97. Asif A, Leon C, Merrill D, et al. Optimal timing for secondary arteriovenous fistula creation: devastating effects of delaying conversion. *Semin Dial* 2006; 19:425.
98. Rus RR, Ponikvar R, Kenda RB, Buturović-Ponikvar J. Effect of local physical training on the forearm arteries and veins in patients with end-stage renal disease. *Blood Purif* 2003; 21:389.

99. Rus RR, Ponikvar R, Kenda RB, Buturovic-Ponikvar J. Effect of intermittent compression of upper arm veins on forearm vessels in patients with end-stage renal disease. *Hemodial Int* 2005; 9:275.
100. O'Hare AM, Dudley RA, Hynes DM, et al. Impact of surgeon and surgical center characteristics on choice of permanent vascular access. *Kidney Int* 2003; 64:681.
101. Choi KL, Salman L, Krishnamurthy G, et al. Impact of surgeon selection on access placement and survival following preoperative mapping in the "Fistula First" era. *Semin Dial* 2008; 21:341.
102. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, et al. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:543.
103. Stolic R. Obesity in renal failure--health or disease? *Med Hypotheses* 2010; 75:497.
104. Singh P, Robbin ML, Lockhart ME, Allon M. Clinically immature arteriovenous hemodialysis fistulas: effect of US on salvage. *Radiology* 2008; 246:299.
105. Roberts C. Saving a brachiocephalic fistula using lipectomy. *Nephrol Nurs J* 2005; 32:331.
106. Barnard KJ, Taubman KE, Jennings WC. Accessible autogenous vascular access for hemodialysis in obese individuals using lipectomy. *Am J Surg* 2010; 200:798.
107. Chan MR, Young HN, Becker YT, Yevzlin AS. Obesity as a predictor of vascular access outcomes: analysis of the USRDS DMMS Wave II study. *Semin Dial* 2008; 21:274.
108. Lazarides MK, Georgiadis GS, Antoniou GA, Stamos DN. A meta-analysis of dialysis access outcome in elderly patients. *J Vasc Surg* 2007; 45:420.
109. Weale AR, Bevis P, Neary WD, et al. Radiocephalic and brachiocephalic arteriovenous fistula outcomes in the elderly. *J Vasc Surg* 2008; 47:144.

110. Richardson AI 2nd, Leake A, Schmieder GC, et al. Should fistulas really be first in the elderly patient? *J Vasc Access* 2009; 10:199.
111. Marcus RJ, Marcus DA, Sureshkumar KK, et al. Gender differences in vascular access in hemodialysis patients in the United States: developing strategies for improving access outcome. *Gend Med* 2007; 4:193.
112. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009; 302:1782.
113. Beigi AA, Sadeghi AM, Khosravi AR, et al. Effects of the arteriovenous fistula on pulmonary artery pressure and cardiac output in patients with chronic renal failure. *J Vasc Access* 2009; 10:160.
114. Iwashima Y, Horio T, Takami Y, et al. Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:974.
115. Yigla M, Abassi Z, Reisner SA, Nakhoul F. Pulmonary hypertension in hemodialysis patients: an unrecognized threat. *Semin Dial* 2006; 19:353.
116. Korsheed S, Eldehni MT, John SG, et al. Effects of arteriovenous fistula formation on arterial stiffness and cardiovascular performance and function. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3296.
117. Lazarides MK, Georgiadis GS, Tzilalis VD. Diabetes should not preclude efforts for creation of a primary radiocephalic fistula. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1852.
118. Bonucchi, D, Cappelli, G, Albertazzi, A. Which is the preferred vascular access in diabetic patients? A view from Europe. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17:20.
119. Konner, K. Primary vascular access in diabetic patients: an audit. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:317.

120. Murphy GJ, Nicholson ML. Autogeneous elbow fistulas: the effect of diabetes mellitus on maturation, patency, and complication rates. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23:452.
121. Field M, MacNamara K, Bailey G, et al. Primary patency rates of AV fistulas and the effect of patient variables. *J Vasc Access* 2008; 9:45.
122. Lin SL, Huang CH, Chen HS, et al. Effects of age and diabetes on blood flow rate and primary outcome of newly created hemodialysis arteriovenous fistulas. *Am J Nephrol* 1998; 18:96.
123. Sedlacek M, Teodorescu V, Falk A, et al. Hemodialysis access placement with preoperative noninvasive vascular mapping: comparison between patients with and without diabetes. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:560.
124. Miller GA, Hwang WW. Challenges and management of high-flow arteriovenous fistulae. *Semin Nephrol*. 2012 Nov;32(6):545-50.
125. Germain MJ, Cohen LM. Maintaining quality of life at the end of life in the end-stage renal disease population. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15:133.
126. Beathard, GA. Physical examination of AV grafts. *Semin Dial* 1992; 5:74.
127. Trerotola SO, Ponce P, Stavropoulos SW, et al. Physical examination versus normalized pressure ratio for predicting outcomes of hemodialysis access interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:1387.
128. Trerotola SO, Scheel PJ Jr, Powe NR, et al. Screening for dialysis access graft malfunction: comparison of physical examination with US. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7:15.
129. Asif A, Leon C, Orozco-Vargas LC, et al. Accuracy of physical examination in the detection of arteriovenous fistula stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1191.

130. Schuman E, Ronfeld A, Barclay C, Heintz P. Comparison of clinical assessment with ultrasound flow for hemodialysis access surveillance. *Arch Surg* 2007; 142:1129.
131. Beathard GA. An algorithm for the physical examination of early fistula failure. *Semin Dial* 2005; 18:331.
132. Yerdel MA, Kesenci M, Yazicioglu KM, et al. Effect of haemodynamic variables on surgically created arteriovenous fistula flow. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1684.
133. Malovrh M. Non-invasive evaluation of vessels by duplex sonography prior to construction of arteriovenous fistulas for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:125.
134. Turmel-Rodrigues L, Pengloan J, Baudin S, et al. Treatment of stenosis and thrombosis in haemodialysis fistulas and grafts by interventional radiology. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 2029–2036.
135. Turmel-Rodrigues L, Pengloan J, Blanchier D, et al. Insufficient dialysis shunts: improved long-term patency rates with close hemodynamic monitoring, repeated percutaneous balloon angioplasty, and stent placement. *Radiology* 1993; 187: 273–278.
136. Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Miller MA, et al. Venous neointimal hyperplasia in polytetrafluoroethylene dialysis grafts. *Kidney Int* 2001; 59: 2325-2334.
137. Carty GA, Davis VH. Mid-graft stenosis in expanded PTFE hemodialysis conduits. *Dial Transplant* 1990; 19: 486-489.
138. Ravani P, Brunori G, Mandolfo S, et al. Cardiovascular comorbidity and late referral impact arteriovenous fistula survival: a prospective multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 204-209.

139. Cetinkaya R, Odabas A, Selçuk Y. The Investigation of vasculer access survival in chronic hemodialysis patients Official Journal of the Turkish Society of Nephrology 2002; 11: 99-103
140. Trerotola OS, Savader JS. Venous International Radiology with Clinical perspectives. New York, Thieme. 1996
141. Deniz G. Flow sitometrik tekniklerin klinik kullanımı. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2007;3(43): 73–80.
142. Villas BH. Flow cytometry: an overview. Cell Vis. 1998 Jan-Feb;5 (1) :56–61.
143. Rahman M. Introduction to flow cytometry. Serotec Ltd. Oxford (UK): Published by Serotec Ltd; 2006.
144. Matteucci E, Giampietro O. Flow cytometry study of leukocyte function: analytical comparison of methods and their applicability to clinical research. Curr Med Chem. 2008;15 (6) : 596–603.
145. Peterson RA, Krull DL, Butler L. Applications of laser scanning cytometry in immunohistochemistry and routine histopathology. Toxicol Pathol. 2008; 36 (1) : 117–32.
146. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. Blood. 2008 Apr; 111(8) : 3941–67.
147. Cecil Medicine 23rd edition (LEE GOLDMAN, DENNIS AUSIELLO) (Shf No: 249–251)
148. Beare A, Stockinger H, Zola H, Nicholson I. Monoclonal antibodies to human cell surface antigens. Curr Protoc Immunol. 2008 Feb; Appendix 4:4A.
149. Irollo E, Pirozzi G. CD133: to be or not to be, is this the real question? Am J Transl Res. 2013 Sep 25;5(6):563-581.

150. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witztenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997;275:964–967.
151. Shi Q, Rafii S, Wu MH, Wijelath ES, Yu C, Ishida A, Fujita Y, Kothari S, Mohle R, Sauvage LR, et al. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood* 1998;92:362–367.
152. Lin Y, Weisdorf DJ, Solovey A, Hebbel RP. Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood. *J Clin Invest* 2000;105:71–77.
153. Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, Zhu Z, Lane WJ, Williams M, Oz MC, Hicklin DJ, Witte L, Moore MA, Rafii S. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood*. 2000 Feb 1;95(3):952-8.
154. Werner N, Junk S, Laufs U, Link A, Walenta K, Bohm M, Nickenig G. Intravenous transfusion of endothelial progenitor cells reduces neointima formation after vascular injury. *Circ Res*. 2003 Jul 25;93(2):e17-24
155. Griesse DP, Ehsan A, Melo LG, Kong D, Zhang L, Mann MJ, Pratt RE, Mulligan RC, Dzau VJ. Isolation and transplantation of autologous circulating endothelial cells into denuded vessels and prosthetic grafts: implications for cell-based vascular therapy. *Circulation*. 2003 Nov 25;108(21):2710-5.
156. Tiirikainen MI, Syrjälä MT, Jansson SE, Krusius T. Flow cytometric analysis of P-glycoprotein in normal and leukemic cells. *Ann Hematol*. 1992 Sep;65(3):124-30.
157. Roy-Chaudhury P, Spergel LM, Besarab A, Asif A, Ravani P. Biology of arteriovenous fistula failure. *J Nephrol*. 2007 Mar-Apr;20(2):150-63.
158. Hyland K, Cohen RM, Kwak A, Shlansky-Goldberg RD, Soulen MC, Patel AA, Mondschein JJ, Solomon JA, Stavropoulos SW, Itkin M, Yeh H, Markmann J, Trerotola SO. Preoperative mapping venography in patients who require

hemodialysis access: imaging findings and contribution to management. *J Vasc Interv Radiol*. 2008 Jul;19(7):1027-33.

159. Spergel LM, Ravani P, Roy-Chaudhury P, Asif A, Besarab A. Surgical salvage of the autogenous arteriovenous fistula (AVF). *J Nephrol*. 2007 Jul-Aug;20(4):388-98.
160. Huber TS, Ozaki CK, Flynn TC, Lee WA, Berceli SA, Hirneise CM, Carlton LM, Carter JW, Ross EA, Seeger JM. Prospective validation of an algorithm to maximize native arteriovenous fistulae for chronic hemodialysis access. *J Vasc Surg*. 2002 Sep;36(3):452-9.
161. Meyerson SL, Skelly CL, Curi MA, Shakur UM, Vosicky JE, Glagov S, Schwartz LB, Christen T, Gabbiani G. The effects of extremely low shear stress on cellular proliferation and neointimal thickening in the failing bypass graft. *J Vasc Surg*. 2001 Jul;34(1):90-7. Erratum in: *J Vasc Surg* 2001 Oct;34(4):580.
162. Honda HM, Hsiai T, Wortham CM, Chen M, Lin H, Navab M, Demer LL. A complex flow pattern of low shear stress and flow reversal promotes monocyte binding to endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2001 Oct;158(2):385-90.
163. Kong D, Melo LG, Gneccchi M, Zhang L, Mostoslavsky G, Liew CC, Pratt RE, Dzau VJ. Cytokine-induced mobilization of circulating endothelial progenitor cells enhances repair of injured arteries. *Circulation*. 2004 Oct 5;110(14):2039-46.
164. Ozkok A, Aktas E, Yilmaz A, Telci A, Oflaz H, Deniz G, Yildiz A. Decrease in endothelial progenitor cells associated with inflammation, but not with endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2013 Jan;79(1):21-30.

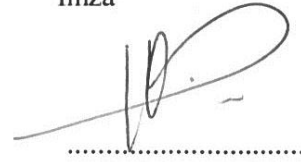
T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Eray EROĞLU'na ait "HEMODİYALİZ İÇİN OLUŞTURULAN EL BİLEĞİ DÜZEYİNDEKİ ARTERİOVENÖZ FİSTÜLLERİN OLGUNLAŞMASINA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE VE ENDOTELYAL PROGENİTÖR HÜCRE DÜZEYİNİN ETKİSİ" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 01.10.2014

İmza

Başkan : Prof. Dr. Oktay OYMAK



Üye : Doç. Dr. Ali İhsan GÜNAL



Üye : Doç. Dr. Serdar ŞIVGIN

