

## Povezanost protoka kroz arteriovensku fistulu i pokazatelja adekvatnosti hemodijalize

Biljana R. Čeković  
Služba za nefrologiju i dijalizu Zdravstveni centar Čačak, Srbija

### Apstrakt

Cilj našeg rada bio je da utvrdi da li postoji povezanost protoka kroz arteriovensku fistulu i pokazatelja adekvatnosti dijalize kod pacijenata koji se leče ponovljenim hemodijalizama. Istraživanje je obuhvatilo 37 pacijenata koji su na programu ponavljanih hemodijaliza duže od tri meseca. Pacijenti su bili podeljeni u dve grupe prema protoku kroz arteriovensku fistulu. Za svakog pacijenta posmatrani parametri registrovani su na početku istraživanja i nakon šest meseci. U obe faze istraživanja, više ispitanika koji su imali smanjen protok kroz fistulu imalo je neadekvatnu dijaliziranost, ali ni jedna od ovih razlika nije dostigla statističku značajnost. Učestalost patoloških vrednosti laboratorijskih parametara bila je veća kod pacijenata koji su imali snižen protok kroz fistulu, ali ove razlike nisu dostizale statističku značajnost u prvoj fazi istraživanja. Između dve faze istraživanja kod pacijenata sa adekvatnim protokom kroz fistulu došlo je do smanjenja učestalosti patoloških vrednosti laboratorijskih parametara, dok su učestalosti kod pacijenata sa smanjenim protokom ostale iste ili su se povećale, tako da je u drugoj fazi istraživanja učestalost hipokalcemije bila značajno veća kod pacijenata sa sniženim protokom. Zadovoljavajući protok kroz vaskularni pristup jeste značajan, ali ne i presudan faktor za dobru dijaliziranost i mora se posmatrati u sklopu svih drugih kliničkih i laboratorijskih parametara.

**Ključne reči:** vaskularni pristup, protok kroz arteriovensku fistulu, adekvatnost dijalize

## Correlation of arteriovenous fistula flow and hemodialysis adequacy

Biljana R. Cekovic  
Department of Nephrology and Dialysis Health Center Cacak, Serbia

### Abstract

The aim of our study was to determine whether there is a relationship of flow through arteriovenous fistula and adequacy of dialysis in patients treated with repeated hemodialysis. The study included 37 patients who were on the program of repeated hemodialysis for more than three months. Patients were divided into two groups according to the flow through the arteriovenous fistula. For each patient, the observed parameters were recorded at baseline and after six months. In both phases of the study, more patients who had reduced flow through the fistula had inadequate dialysis but none of these differences reached statistical significance. The frequency of abnormal values of laboratory parameters was higher in patients who had reduced flow through the fistula, but these differences were not significant in the first phase of the study. Between the two phases of the study in patients with adequate flow through the fistula, there was a reduction in the frequency of pathological values of laboratory parameters, and in the group of the patients with reduced flow rate the frequencies remained the same or increased, so that in the second phase of the study the incidence of hypocalcemia was significantly higher in patients with low flow. Satisfactory flow through the vascular access is important, but not decisive factor for good dialysis adequacy and must be viewed within the context of other clinical and laboratory parameters.

**Key words:** vascular access, arteriovenous fistula, dialysis adequacy

## Uvod

Hemodijaliza je danas najčešće primenjivana terapija zamene funkcije bubrega. Mada je omogućila produženje života bolesnika sa terminalnom insuficijencijom bubrega za više od 20 godina, još uvek je mortalitet ovih bolesnika 35 puta veći nego mortalitet odgovarajućih strosnih grupa opšte populacije<sup>1</sup>. Kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok smrti bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama. U faktore rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija u ovoj populaciji spadaju: anemija, hipertenzija, hiperlipoproteinemija, povećan volumen ekstracelularne tečnosti, povećan protok kroz arteriovensku fistulu (AVF), i sekundarni hiperparatireodizam.

Poremećaj metabolizma kalcijuma i fosfora nastaje kada je stepen jačine glomerulske filtracije padne ispod 60 ml/min<sup>2</sup>. Sa opadanjem jačine glomerulske filtracije smanjuje se stvaranje aktivnog metabolita vitamina D (kalcitriola). To za posledicu ima smanjenu resorpciju kalcijuma iz gastrointestinalnog trakta i povećanu sekreciju parathormona<sup>3</sup>. Kada jačina glomerulske filtracije padne ispod 30 ml/min, gube se mehanizmi adaptacije tubula za fosfat. Dolazi do smanjenja frakcione ekskrecije fosfata, pri čemu nastaju hiperfosfatemija. Hiperfosfatemija stimuliše paratireoidni hormon da povećano luči parathormon, a to za posledicu ima razvoj sekundarnog hiperparatireodizma. Povećana koncentracija fosfata u serumu dovodi do povećanja koncentracije fosfata u intracelularnom prostoru glatkomišićnih ćelija arterija, zbog povećane aktivnosti Na<sup>+</sup>/PO<sub>4</sub> kotransportera tipa III (NPC tipe III sodium-dependent phosphate uptake system), što dovodi do preoblikovanja glatkomišićnih ćelija zida arterija u ćelije slične osteoblastima<sup>4</sup>. Poremećaj ravnoteže regulatornih proteina u korist proteina koji podstiču proces kalcifikacije znatno doprinosi razvoju vaskularnih kalcifikacija. Sekundarni hiperparatireodizam doprinosi razvoju vaskularnih/valvularnih kalcifikacija i razvoju kardiovaskularnih komplikacija.

Dobro rešen vaskularni pristup koji obezbeđuje zadovoljavajući protok, predstavlja preduslov za dobru dijaliziranost, što je dobra osnova za nižu stopu morbiditeta i mortaliteta bolesnika lečenih hemodijalizama. Najmanji protok krvi kroz AV fistulu neophodan za adekvatnu hemodijalizu iznosi 600 ml/min<sup>5</sup>.

Obzirom da je povećani nivo fosfora u krvi bolesnika prediktor lošeg preživljavanja pacijenata na hemodijalizi kao i činjenica da je uklanjanje neorganskog fosfora hemodijalizom otežano intracelularnom lokalizacijom fosfora, cilj našeg rada bio je da se ispita uticaj protoka kroz AV fistulu na uklanjanje fosfora iz krvi.

## Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno po tipu prospektivne longitudinalne studije u Službi za nefrologiju i dijalizu Zdravstvenog centra Čačak. Za svakog pacijenta posmatrani parametri registrovani su na početku istraživanja i nakon šest meseci.

### Ispitanici

Studijom je bilo obuhvaćeno 37 ispitanika koji su na programu ponavljanih hemodijaliza duže od tri meseca. Pacijenti su bili podeljeni u dve grupe prema protoku kroz arteriovensku fistulu: grupa I - pacijenti koji su imali protok manji od 600 ml/min i grupa II - pacijenti koji su imali protok  $\geq 600$  ml/min. Svi klinički i laboratorijski parametri su upoređivani među ovim grupama pacijenata.

### Hemodijaliza

Svi ispitanici su bili na programu bikarbonatne hemodijalize tri puta nedeljno, na aparatima Fresenius 4008 S sa kontrolisanom ultrafiltracijom. Korišćeni su polisulfonski high flux dijalizatori (Fx80 i F60S dijaliznih površina 1,8m<sup>2</sup> i 1,3m<sup>2</sup>) i low-flux dijalizatori (F6 HPS i F7 HPS dijaliznih površina 1,3-1,4m<sup>2</sup>). Brzina krvne pumpe na aparatu za hemodijalizu bila je od 260-300 ml/min. Kod svih pacijenata krvni pristup je bio obezbeđen arteriovenskom fistulom. Adekvatnost dijalize određivana je pomoću matematičkih modela: stepena umanjenja ureje (URR) i single-pool indeksa Kt/V (5).

### Kliničko-laboratorijski parametri

Protok kroz AVF meren je ultrasonografski kolor doplerom na apartu GE Medical systems Vivid 4 sondom

10L (739L) emisione frekvence od 5,7 do 10 MHz. Protok krvi je izračunat kao srednja vrednost tri merenja nad feeding arterijom (arteria brachialis).

Nivo albumina u serumu- sa referentnim vrednostima 35-50 g/l. (Direktna kolorimetrija-aparat Selektro XL)  
 Hemoglobin (g/l)-sa referentnim vrednostima M: 138175; Ž: 119-157 (kolorimetrija na aparatu Mikros 60)  
 Hematokrit- sa referentnim vrednostima M:0.415-0.530; Ž:0.355-0.470 (1/1 floucitometrija, aparat Mikros 60)

C reaktivni protein (CRP) (mg/l)-sa referentnim vrednostima 0-5 (turbidimetrija na aparatu Selektro XL)  
 Serumski kalcijum (mmol/l)-sa referentnim vrednostima 2.25-2.75 (Arsenaza III, aparat Advija 1800)  
 Serumski fosfor (mmol/l)- sa referentnim vrednostima 0.65-1.60 (Fosfomolobdat, UV, aparat Advija 1800)  
 Parathormon-sa referentnim vrednostima 16-65 (Hemiluminescencija, aparat Advija Centhaur).

Sve laboratorijske analize rađene su u kliničkim laboratorijama ZC Čačak.

#### Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka izvršena je pomoću SPSS softverskog paketa, verzija 12.0.

Procena normalnosti raspodele izvršena je Kolmogorov-Smirnov testom.

Procena značajnosti razlike izvršena je parametarskim (t-test za dva nezavisna uzorka, t-test za vezane uzorke) i neparametarskim ( $\chi^2$ , Man-Vitni,) statističkim testovima.

Procena povezanosti varijabli izvršena je parametarskom (Pirson) lineranom korelacijom.

## Rezultati

Između muškaraca i žena u našem uzorku ispitanika nije postojala značajna razlika u učestalosti postojanja smanjenog protoka kroz AVF. Ispitanici kod kojih je protok kroz fisulu bio adekvatan i pacijenti koji nisu imali adekvatan protok kroz AVF nisu se međusobno razlikovali po starosti, kao ni po dužini lečenja ponovljenim hemodijalizama (Tabela 1).

	protok kroz AV fistulu		p
	≥600 ml/min	< 600 ml/min	
pol (muški/%)	67,5	60,0	0,806*
starost	50,8±13,6	49,6±9,6	0,853**
dužina lečenja ponovljenim hemodijalizama (godine)	8,0±8,2	10,0±9,4	0,720***

\*  $\chi^2$ ; \*\* t-test za dva nezavisna uzorka; \*\*\* Man-Whitney

**Tabela 1.** Karakteristike ispitivanih pacijenata

U obe faze istraživanja, više ispitanika koji su imali smanjen protok kroz AVF imalo je neadekvatnu dijaliziranost, bilo da je ona procenjivana urea-kinetičkim modelom ili URR modelom. Međutim, ni jedna od ovih razlika nije dostigla statističku značajnost. (Tabela 2. i Tabela 3.)

	prvo merenje			
	Kt/V<1.2		Kt/V≥1.2	
	N	%	N	%
protok ≥600 ml/min	9	28,1	23	71,9
protok <600 ml/min	3	60,0	2	40,0

$\chi^2$ ; p = 0.157

$\chi^2$ ; p = 0.370

drugo merenje			
Kt/V<1.2		Kt/V≥1.2	
N	%	N	%
13	38,7	19	61,3
3	60,0	2	40,0

**Tabela 2.** Adekvatnost hemodijalize i protok kroz AVF

	URR < 65%				URR ≥ 65%			
	URR < 65%		URR ≥ 65%		URR < 65%		URR ≥ 65%	
	N	%	N	%	N	%	N	%
protok ≥600 ml/min	6	18,8	26	81,2	9	29,0	22	71,0
protok <600 ml/min	4	80,0	1	20,0	4	80,1	1	20,0

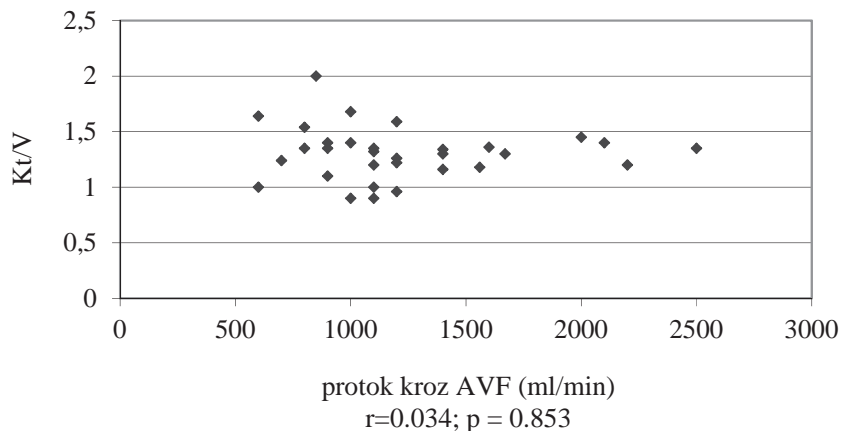
$\chi^2$ ; p = 0.947

$\chi^2$ ; p = 0.676

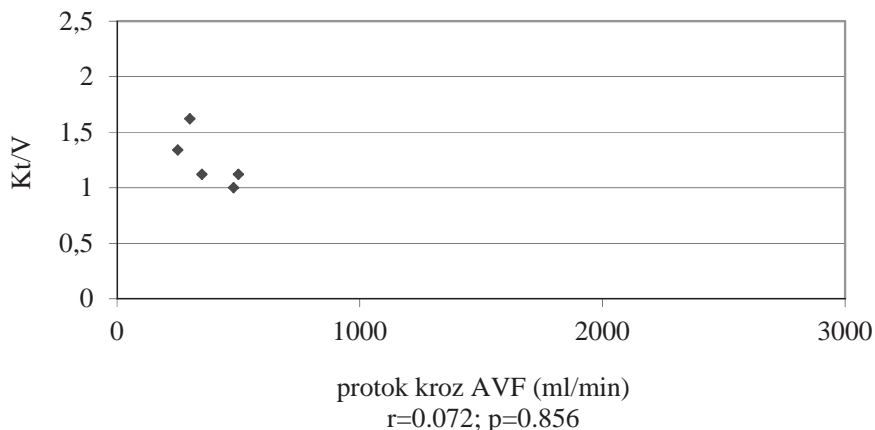
**Tabela 3.** Adekvatnost hemodijalize i protok kroz AVF

Kod pacijenata koji su imali protok kroz AVF veći od 600 ml/min srednja vrednost Kt/V bila je 1,30, dok je kod pacijenata sa sniženim protokom kroz fistulu ova vrednost iznosila 1,24, što ne predstavlja statistički značajnu razliku. U drugoj fazi istraživanja nije došlo do značajne promene srednjih vrednosti Kt/V. Srednja vrednost URR kod pacijenata sa adekvatnim protokom kroz AVF bila je 68%, a kod pacijenata sa sniženim protokom 71%, bez statistički značajne razlike. Takođe, između dve faze istraživanja nije došlo do značajne promene vrednosti URR kod ispitivanih grupa.

Nije postojala statistički značajna korelacija između protoka kroz AVF i Kt/V ni kod pacijenata koji su imali adekvatan protok kroz fistulu ni kod pacijenata kod kojih je protok neadekvatan. (Grafikon 1. i Grafikon 2.)

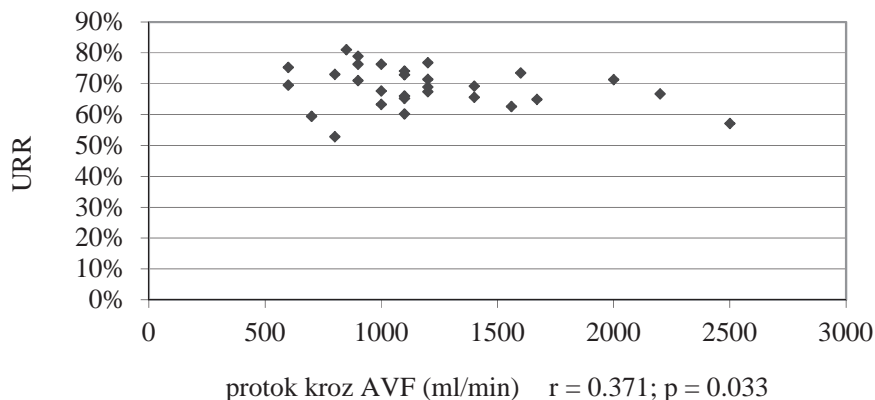


**Grafikon 1.** Povezanost protoka kroz AV fistulu i Kt/V protok ≥600 ml/min

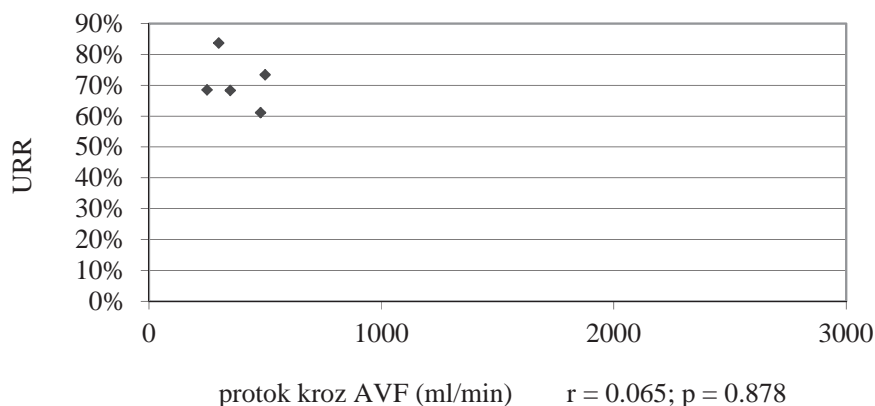


**Grafikon 2.** Povezanost protoka kroz AV fistulu i Kt/V protok <600 ml/min

Kod pacijenata koji su imali adekvatan protok kroz AVF postojala je statistički značajna korelacija između protoka i URR. Ova korelacija nije značajna kod pacijenata koji nisu imali adekvatan protok kroz AVF. (Grafikon 3 i Grafikon 4.)



**Grafikon 3.** Povezanost protoka kroz AVF i URR protok  $\geq 600$  ml/min



**Grafikon 4.** Povezanost protoka kroz AVF i URR protok  $< 600$  ml/min

Ni u jednoj fazi istraživanja ne postoji značajna razlika u srednjim vrednostima serumskih albumina kod pacijenata koji imaju adekvatan protok kroz AVF i pacijenata kod kojih je ovaj protok smanjen. (Tabela 3) Između dve faze istraživanja nije došlo do značajne promene srednjih vrednosti serumskih albumina kod ispitivane populacije pacijenata na hemodijalizi.

	prvo merenje		drugo merenje	
	protok $\geq 600$ ml/min	protok $< 600$ ml/min	protok $\geq 600$ ml/min	protok $< 600$ ml/min
serumski albumini	41,4 $\pm$ 3,1,	41,7 $\pm$ 4,1	42,5 $\pm$ 3,6	40,9 $\pm$ 3,1
snižene vrednosti hemoglobina (%)	78,1	80,0	78,1	60,0
snižene vrednosti hematokrita (%)	78,1	80,0	75,0	60,0
povišene vrednosti CRP	31,2	20,0	62,5	20,0
hipokalcemija*	25,0	20,0	15,6	60,0
hiperfosfatemija	50,0	80,0	40,6	80,0
povišene vrednosti parathormona	75,0	80,0	71,9	80,0

**Tabela 3.** Laboratorijski parametri kod ispitivanih grupa pacijenata \* $p < 0,05$

---

Učestalost patoloških vrednosti gotovo svih posmatranih laboratorijskih parametara bila je veća kod pacijenata koji su imali snižen protok kroz AVF nego kod pacijenata sa adekvatnim protokom, ali ove razlike nisu dostizale statističku značajnost u prvoj fazi istraživanja. Između dve faze istraživanja kod pacijenata sa adekvatnim protokom kroz AVF došlo je do smanjenja učestalosti patoloških vrednosti laboratorijskih parametara, dok su učestalosti kod pacijenata sa smanjenim protokom ostale iste ili su se povećale, tako da je u drugoj fazi istraživanja učestalost hipokalcemije bila značajno veća kod pacijenata sa sniženim protokom kroz AVF. (Tabela 3)

## Diskusija

U dva merenja u toku našeg istraživanja nije menjana dužina trajanja dijaliznog tretmana. U najširem smislu reči, adekvatnost hemodijalize podrazumeva što je moguće potpuniju rehabilitaciju bolesnika lečenih ponavljanim hemodijalizama, a ne samo uklanjanje uremijskih simptoma. Od stepena adekvatnosti direktno zavise: morbiditet i mortalitet bolesnika, težina anemije, oštećenja imunokompetentnosti, renalna osteodistrofija, hipertenzija, kardiomiopatija, nutritivni poremećaji i kvalitet života uopšte.

Obe grupe pacijenata sa različitim protocima kroz AVF nisu se značajno razlikovali po srednjim vrednostima pokazatelja adekvatnosti dijalize. Pacijenti koji su imali protok veći od 600 ml/min imali su veće srednje vrednosti  $Kt/V$  i manje srednje vrednosti URR, ali sve srednje vrednosti su bile veće od preporučenih.

Nije postojala statistički značajna korelacija između veličine protoka i pokazatelja adekvatnosti dijalize ( $Kt/V$  i URR), osim značajne korelacije kod pacijenta sa protokom većim od 600 ml/min i URR. Postizanjem većeg protoka na vaskularnom pristupu obezbeđuje se veći protok krvi kroz dijalizator čime se povećava efikasnost dijalizatora, a samim tim i povećanje vrednosti URR-a. U našoj grupi ispitanika 5 (13.5%) pacijenata je imalo protok manji od 600 ml/min. Naše istraživanje je pokazalo da se ovi pacijenti nisu statistički značajno razlikovali od pacijenta kod kojih je protok bio veći od 600 ml/min ni u jednom pokazatelju isporučene doze dijalize ( $Kt/V$ , URR, dužina dijalize, frekvencija dijalize). Do sličnih zaključaka je došla i studija Moist i sar<sup>6</sup>. U njihovoj ispitivanoj populaciji pacijenta čak i pacijenti koji su imali protok manji od 300 ml/min su imali adekvatnu dijalizu definisanu kao URR veći od 65%. Rezultati našeg istraživanja potvrđuju zaključke drugih autora koji sugerišu da bi trebalo da se preispitaju postojeće preporuke o minimalnom protoku na vaskularnom pristupu, obzirom da ovaj protok ima malu prediktivnu vrednost adekvatnosti dijalize i da bi drugi faktori mogli biti od većeg značaja.

Hiperfosfatemija kod pacijenata lečenih ponavljanim dijalizama je rezultat disbalansa između unosa fosfora i njegovog uklanjanja dijalizom. Hiperfosfatemija učestvuje u nastanku sekundarnog hiperparatiroidizma i predispozicije za metastatske kalcifikacije kada je povećan proizvod serumskog kalcijuma i fosfora ( $Ca \times PO_4$ ). Blok i sar<sup>7</sup> su u nacionalnoj studiji potvrdili da je relativni rizik mortaliteta kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom rastao sa porastom koncentracije fosfata i da je bio nezavistan od nivoa parathormona.

Dobro rešen vaskularni pristup koji obezbeđuje zadovoljavajući protok, predstavlja preduslov za dobru dijaliziranost, što je dobra osnova za nižu stopu morbiditeta i mortaliteta. Rezultati našeg istraživanja i njihova analiza, kao i analiza rezultata drugih studija govore u prilog tezi da zadovoljavajući protok kroz vaskularni pristup jeste značajan, ali ne i presudan faktor za dobru dijaliziranost i mora se posmatrati u sklopu svih drugih kliničkih i laboratorijskih parametara. Posebno pitanje je da li se mogućnosti vaskularnog pristupa koriste na pravi način i da li se biohemijski pokazatelji adekvatnosti dijalize menjaju u željenom smeru primenom veće brzine protoka krvi tokom hemodijalize kod bolesnika čiji protok kroz AVF to omogućava.

## Zaključak

Savremeni pristup lečenju pacijenata na hemodijalizi ide u smislu standardizacije, utvrđivanjem preporuka za izvođenje adekvatne hemodijalize, proveru adekvatnosti, kao i preporuka za lečenje različitih poremećaja kod bolesnika na hemodijalizi. Uz prihvatanje ovih preporuka, potrebno je za svakog pacijenta koji se leči ponavljanim hemodijalizama izvršiti individualizaciju dijaliznog tretmana i pratiti pokazatelje adekvatnosti dijalize.

---

## Literatura

1. Peco-Antić A. Terapija zamenom funkcije bubregu u budućnosti. *Srp Arh Celok Lek*, 2002;130:136-9.
2. Ossareh S. Vascular calcification in chronic kidney disease: mechanisms and clinical implications. *Iran J Kidney Dis*. 2011;5:285-99.
3. Verhave G, Siegert CE. Role of vitamin D in cardiovascular disease. *Neth J Med*. 2010;68:113-8.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37 (Suppl 1): S 137-S181.
5. Daugirdas J, Dumler F, Gerard A, Levin N. Chronic hemodialysis prescription. In Daugirdas J, Ing T (Ed). *Handbook of dialysis*. L. B. Co. Boston, 1989.
6. Moist LM, Hemmelgarn BR, Lok CE. Relationship between Blood Flow in Central Venous Catheters and Hemodialysis Adequacy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:965-71.
7. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:607-17.

Autor za korespondenciju:  
Biljana R. Čeković  
Zdravstveni centar Čačak, Služba za nefrologiju i dijalizu  
Dr Dragiše Mišovića 211  
32000 Čačak  
Tel: 064 346 7777  
e-mail: bcekovic12@gmail.com