

پیش بینی خطر اختلال عملکرد فیستول شریانی وریدی در بیماران تحت همودیالیز نگهدارنده با سطح اینترلوکین ۶ پلاسما

خلاصه

التهاب سیستمیک یک عامل مربوط به بازسازی و اختلال عملکرد عروقی است. هدف ما شناسایی بیومارکرهای التهابی است که می تواند اختلال عملکرد فیستول شریانی وریدی (AVF) را در بیماران تحت همودیالیز پیش بینی کند. در مجموع ۲۸۲ بیمار همودیالیزی در این مطالعه کوهورت چند مرکزی آینده نگر وارد شدند. سطح سایتوکین پلاسما در زمان جمع آوری داده ها اندازه گیری شد. پیامد اولیه بروز تنگی و یا ترومبوز AVF بود که به آنژیوپلاستی ترانس لومینال از راه پوست یا جراحی در سال اول ثبت نام نیاز داشت. اختلال عملکرد AVF در ۳۸ بیمار (۵/۱۳٪) در طول دوره مطالعه رخ داد. سطوح پلاسما اینترلوکین ۶ (IL-۶) در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد AVF به طور قابل توجهی بالاتر از بیماران بدون آن بود. دیابت شیرین، فشار خون سیستولیک پایین و استفاده از استاتین نیز با اختلال عملکرد AVF مرتبط بودند. نرخ رویداد تجمعی اختلال عملکرد AVF در ترتیل ۳ ($p = 0.05$) IL-۶ بالاترین میزان بود، و بیماران در سومین سوم به طور مستقل با افزایش خطر اختلال عملکرد AVF پس از تنظیمات چند متغیره مرتبط بودند (نسبت خطر تعدیل شده = ۳.۰۶، $p = 0.015$).

در نتیجه، سطح IL-۶ در گردش به طور مثبت با وقوع اختلال عملکرد AVF در بیماران همودیالیزی مرتبط است. داده های ما نشان می دهد که IL-۶ ممکن است به پزشکان در شناسایی افرادی که در معرض خطر بالای شکست قریبالوقوع AVF هستند کمک کند.



معصومه کهندانی^۱

۱- کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست شناسی

سلولی و مولکولی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن



۱. مقدمه

سابقه عفونت فعال، اختلالات انعقادی، سرطان یا پیوند کلیه از مطالعه خارج شدند. در میان بیماران غربالگری اولیه، ۲۱۸ به دلایل زیر حذف شدند: لغو رضایت آگاهانه ($n=6$)، کمبود اطلاعات در مورد دسترسی عروقی ($n=3$)؛ پیوند شریانی وریدی ($n=71$) (AVG)؛ کاتتر مرکزی ($n=17$)؛ کمبود نمونه مخزن ۲۸۲ ($n=121$) بیمار باقیمانده مبتلا به AVF برای تجزیه و تحلیل در این مطالعه وارد شدند.

۲.۲. جمع آوری داده ها

مشخصات دموگرافیک پایه و پارامترهای بالینی بیماران در زمان ثبت نام به دست آمد. داده‌های آزمایشگاهی به دست آمده شامل هموگلوبین پلاسما، آلومین، کلسیم، فسفر، هورمون پاراتیروئید، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL-C)، سرعت رسوب گلوبول‌های قرمز، و پروتئین واکنش گر C با حساسیت بالا (hs-CRP) بود. شاخص همبودی چارلسون به عنوان شاخصی برای وضعیت سلامت عمومی بیماران استفاده شد. از همه بیماران رضایت گرفته شد.

۲.۳. معیار سنجش

نقطه نهایی بروز اختلال عملکرد AVF طی یک سال پس از ثبت نام بود. اختلال عملکرد AVF به عنوان ایجاد تنگی فیستول شریانی وریدی و یا ترومبوز تعریف شد که نیاز به آنژیوپلاستی ترانس لومینال از راه پوست یا جراحی برای اصلاح یا جایگزینی فیستول دارد.

۲.۴. سنجش سائیتوکین ها و کموکاین‌های التهابی در گردش

نمونه‌های پلاسما همانطور که در مطالعه قبلی توضیح داده شد جمع آوری، پردازش و ذخیره شدند. کیت‌های چندگانه سنجش غربالگری مغناطیسی Luminex® (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA) برای انجام یک سنجش ایمنوسوربت مرتبط با آنزیم استفاده شد. نمونه‌های پلاسما برای اندازه‌گیری اینترلوکین-۶، پلاسما (IL-۶)، پروتئین شیمی جذب مونوسیتی-۱ (MCP-۱) و فاکتور نکروز تومور- α (TNF- α) با استفاده از لوله‌های تیمار شده با اتیلن دی‌آمین تترا استیک اسید در زمان انجام شد. ورودی مطالعه پس از سانتریفیوژ به

بروز جهانی بیماری کلیوی مرحله نهایی (ESKD) در دهه‌های گذشته در حال افزایش بوده است و همودیالیز یکی از روش‌های رایج درمانی برای بیماران مبتلا به ESKD است. از آنجایی که دسترسی عروقی «راه نجات» برای این بیماران است، حفظ باز بودن دسترسی عروقی کافی بسیار مهم است. علاوه بر این، هزینه مدیریت دسترسی عروقی ناکارآمد یک بار مالی عمده است که نشان دهنده درصد بالایی از کل هزینه مربوط به مراقبت از بیماران تحت همودیالیز است. در این راستا، نظارت کافی و تلاش‌های پیشگیری برای اختلال عملکرد دسترسی عروقی بسیار مهم است. اگرچه پاتوفیزیولوژی نارسایی عروقی به طور کامل شناخته نشده است، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که عوامل مختلفی مانند سن بالا، دیابت زمینه‌ای، سیگار کشیدن، دیس لیپیدمی، اورمی، استرس برشی و آسیب هیپوکسی با باز بودن دسترسی ضعیف به عروق مرتبط هستند. در میان این عوامل، درک اهمیت التهاب افزایش یافته است زیرا هیپرپلازی نئوانتیمال شایع‌ترین فرآیندی است که در اختلال عملکرد عروقی رخ می‌دهد و این فرآیند با پاسخ التهابی مرتبط است.

مطالعات کمی بیومارکرهای مربوط به نارسایی فیستول شریانی وریدی (AVF)، به ویژه مارکرهای التهابی را بررسی کرده‌اند. کشف بیومارکرها برای درک پاتوفیزیولوژی شکست AVF و ایجاد اهداف درمانی پیشگیرانه در آینده بسیار مهم است. در این زمینه، بیومارکرهای مرتبط با شکست AVF از جمله مارکرهای مرتبط با التهاب را بررسی کردیم.

۲. مواد و روش‌ها

۲.۱. جمعیت مطالعه

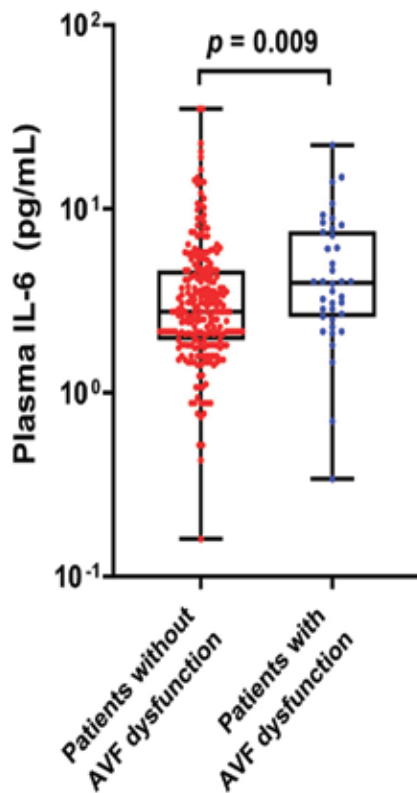
یک نمای کلی از طراحی مطالعه و استراتژی جذب بیمار در شکل ۱ نشان داده شده است. این مطالعه کوهورت چند مرکزی گذشته نگر با استفاده از پایگاه داده K-cohort انجام شد که ۵۰۰ بیمار تحت همودیالیز نگهدارنده را بین ژوئن ۲۰۱۶ و آوریل ۲۰۱۹ در تاریخ ثبت نام کرد. شش بیمارستان در کره جنوبی معیارهای ورود به مطالعه سن بالای ۱۸ سال و درمان با همودیالیز سه بار در هفته به مدت حداقل ۳ ماه بود. بیماران با

آزمایشگاهی بیماران با توجه به وقوع اختلال عملکرد AVF در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین سن و مدت زمان دیالیز بین گروه ها تفاوتی نداشت. بیماران مبتلا به اختلال عملکرد AVF نمرات شاخص همبودی چارلسون به طور قابل توجهی بالاتر و شیوع کمی بالاتر دیابت را نشان دادند و استاتین ها بیشتر از بیماران بدون اختلال عملکرد AVF تجویز می شد (به ترتیب 4.3 ± 1.3 در مقابل 4.0 ± 1.6 ، 71.1 درصد در مقابل 54.9 درصد و 65.8 درصد در مقابل 43.4 درصد؛ $p = 0.062$ ، $p = 0.019$ و $p = 0.010$). وینتاز عروقی بین بیماران با و بدون اختلال عملکرد AVF قابل مقایسه بود (2.1) $[0.6-3.9]$ در مقابل 2.2 $[0.7-4.0]$ سال، $p = 0.656$). سطح سرمی فسفر و هورمون پاراتیروئید دست نخورده در گروه اختلال عملکرد AVF نسبت به گروه AVF دست نخورده به طور قابل توجهی کمتر بود ($4/36 \pm 1/55$ در مقابل $4/91 \pm 1/34$ میلی گرم در دسی لیتر و $158/1 \pm 196/4$ در مقابل $158/4 \pm 196/4$ در مقابل $0/15$ ، $p = 290/290$ و $p = 158.1 \pm 290/290$ ، به ترتیب $0/15$ ،

مدت ۱۵ دقیقه در $1000 \times$ گرم در دمای اتاق، نمونه‌ها تا زمان استفاده در دمای -80 درجه سانتیگراد نگهداری شدند.

۲.۵. تحلیل آماری

متغیرهای پیوسته به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد یا میانه (محدوده بین چارکی (IQR)) بیان می‌شوند. متغیرهای طبقه بندی شده به صورت اعداد و درصد ارائه می‌شوند. متغیرهای پیوسته با استفاده از آزمون t Student یا آنالیز واریانس (ANOVA) با آزمون تعقیبی توکی مقایسه شدند. متغیرهای غیرعادی توزیع شده با آزمون من ویتنی U یا آزمون کروسکال-والیس مقایسه شدند. برای مقایسه متغیرهای طبقه بندی از آزمون کای دو (χ^2) یا آزمون دقیق فیشر استفاده شد. از آنالیز همبستگی پیرسون برای مقایسه سطوح IL-6 پلاسما با hs-CRP و دیالیز استفاده شد. آنالیز رگرسیون لجستیک باینری برای بررسی عوامل خطر برای شکست AVF استفاده شد. یک تحلیل چند متغیره با متغیرهایی انجام شد که مقدار p کمتر از 0.1 را در تحلیل تک متغیره نشان می‌دادند. بقای بدون مداخله بیماران مبتلا به AVF با استفاده از منحنی کاپلان-مایر و آزمون log-rank آنالیز شد. آنالیزهای تک متغیره و چند متغیره برای بررسی ارتباط بین پارامترهای مختلف و شکست AVF با استفاده از مدل‌های مخاطرات متناسب کاکس انجام شد. پارامترهایی که به طور قابل توجهی با وزن در تجزیه و تحلیل تک متغیره مرتبط بودند و پارامترهای اساسی بالینی به عنوان متغیرهای تعدیل استفاده شدند. منحنی مشخصه عملکرد گیرنده (ROC) تولید شد و نواحی زیر منحنی (AUC) برای ارزیابی قدرت تمایز سطوح IL-6 پلاسما برای شناسایی افراد دارای اختلال عملکرد AVF محاسبه شد. تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از IBM SPSS Statistics for Windows (نسخه ۲۷؛ IBM Corp., Armonk, NY, USA) انجام شد. معنی داری آماری در $p < 0.05$ قرار گرفت.



شکل ۱. سطوح IL-6 پلاسما با توجه به وقوع اختلال عملکرد AVF.

۳. نتایج

۳.۱. پارامترهای بالینی پایه بیماران ثبت نام شده در طول دوره پیگیری یک ساله، ۳۸ (۱۳.۵٪) اختلال عملکرد AVF رخ داد. مشخصات بالینی و داده‌های



سطوح ۱-MCP، hs-CRP یا TNF- α پلاسما وجود نداشت. قابل توجه، ارتباط معنی داری بین سطح IL-6 پلاسما و سطوح hs-CRP وجود داشت ($p < 0.001$ ، $r = 0.406$). سطح IL-6 پلاسما نیز با دیالیز پر نعمت در ارتباط بود. با این حال، ضریب همبستگی ضعیف بود ($r = 0.133$)، $p = 0.026$.

در حالی که سطح کلسیم سرم بین گروه‌ها تفاوتی نداشت. در میان مارک‌های پیش‌التهابی اندازه‌گیری شده، سطح IL-6 پلاسما در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد AVF به طور قابل توجهی بالاتر از بیماران بدون اختلال بود [۲.۵۸-۷.۵۶] در مقابل [۱.۹۳-۴.۶۲] pg/mL ، $p = 0.009$ ؛ شکل ۱). هیچ تفاوتی بین گروه‌ها در

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک و آزمایشگاهی پایه جمعیت مورد مطالعه با توجه به بروز اختلال عملکرد فیستول شریانی وریدی طی یک سال پس از ثبت نام.

بیماران مبتلا به اختلال عملکرد AVF (n = 38)	بیماران بدون اختلال عملکرد AVF (n = 244)	P Value	
63.4 ± 11.3	60.7 ± 13.3	0.162	سن (سال)
28 (73.7)	162 (66.4)	0.373	مرد (n, %)
23.7 ± 5.0	23.6 ± 5.5	0.836	شاخص توده بدنی (kg/m ²)
1.7 (0.6, 3.8)	2.1 (0.7, 4.9)	0.203	دیالیز قدیمی (سال) a
4.3 ± 1.3	4.0 ± 1.6	0.019	شاخص همبودی چارلسون
27 (71.1)	134 (54.9)	0.062	دیابت شیرین (n, %)
36 (94.7)	218 (89.3)	0.301	سابقه قبلی CVD (n, %)
136.8 ± 18.3	145.4 ± 20.0	0.013	BP سیستولیک قبل از دیالیز (mmHg)
26 (68.4)	186 (76.5)	0.279	مکان AVF (n, %)
12 (31.6)	57 (23.5)		ساعد
2.08 (0.6-3.9)	2.21 (0.7-4.0)	0.656	بالای بازو
2.46 ± 1.00	2.27 ± 1.04	0.310	AVF قدیمی (سال) a
1.56 ± 0.28	1.59 ± 0.29	0.561	اولترافیلتراسیون (sesion/L)
269.0 ± 28.6	269.0 ± 22.1	0.964	استخر تک V/Kt
3.94 ± 0.16	3.91 ± 0.21	0.301	سرعت جریان خون (min/mL)
14 (36.8)	56 (23.0)	0.065	مدت زمان همودیالیز (ساعت)
25 (65.8)	106 (43.4)	0.010	همودیالیز (n, %)
28 (73.7)	173 (70.9)	0.724	استفاده از استاتین (n, %)
32 (84.2)	226 (92.6)	0.084	استفاده از عامل ضد پلاکت (n, %)
10.5 ± 1.4	10.4 ± 1.2	0.834	استفاده از عامل محرک اریتروپوئز (n, %)
			هموگلوبین (dL/g)

بیماران مبتلا به اختلال عملکرد AVF (n = 38)	بیماران بدون اختلال عملکرد AVF (n = 244)	P Value	
196.4 ± 158.1	290.6 ± 228.2	0.015	هورمون پاراتیروئید دست نخورده (dL/pg)
8.51 ± 0.75	8.52 ± 0.83	0.934	کلسیم (dL/mg)
4.36 ± 1.55	4.91 ± 1.34	0.023	فسفر (dL/mg)
3.77 ± 0.36	3.83 ± 0.30	0.231	آلبومین (dL/mg)
104.3 ± 57.5	109.1 ± 78.9	0.926	آلکالین فسفاتاز (dL/mg)
76.2 ± 31.0	77.1 ± 24.6	0.842	LDL-کلسترول (dL/mg)
33.0 ± 23.1	30.4 ± 22.7	0.630	سرعت رسوب گلوبول قرمز (h/mm)
0.90 (0.45-3.13)	0.80 (0.17-3.04)	0.518	hs-CRP (mg/dL) a
3.96 (2.58-7.56)	2.76 (1.93-4.62)	0.009	IL-6 (pg/mL) a
154.25 (118.80-200.67)	167.26 (133.42-216.58)	0.149	MCP-1 (pg/ml) a
10.15 (5.83-13.70)	9.83 (6.36-13.23)	0.962	TNF-α (pg/mL) a

اختصارات: AVF، فیستول شریانی وریدی. CVD، بیماری قلبی عروقی؛ BP، فشار خون؛ LDL، لیپوپروتئین با چگالی کم؛ hsCRP، پروتئین واکنش گر C با حساسیت بالا؛ IL-6، اینترلوکین ۶. MCP-1، پروتئین جذب کننده شیمیایی مونوسیتی ۱. TNF-α، فاکتور نکروز تومور α. داده ها به صورت میانه بیان می شوند (محدوده بین چارکی اول و سوم) و به دلیل توزیع غیر نرمال آنها با آزمون من ویتنی مقایسه می شوند. b شامل نارسایی احتقانی قلب، انفارکتوس میوکارد، بیماری عروق کرونر است که نیاز به آنژیوپلاستی عروق کرونر از راه پوست یا جراحی بای پس عروق کرونر، آریتمی بطنی، ایست قلبی و مرگ ناگهانی دارد. c اطلاعاتی در مورد بیمار بدون اختلال عملکرد AVF وجود ندارد.

اختلال عملکرد AVF در طی یک سال مرتبط بودند (جدول ۲). آنهایی که در یک سوم ۳ بودند، در مقایسه با افراد یک سوم ۱، خطر افزایش اختلال عملکرد AVF را نشان دادند (نسبت شانس (OR) = ۳.۱۲)، فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI) = ۱.۲۴-۷.۸۷، p = ۰.۰۱۶). آنالیز رگرسیون لجستیک چند متغیره بیشتر نشان داد که وجود دیابت و فشار خون سیستولیک پایین به طور مستقل با اختلال عملکرد AVF مرتبط است (OR تنظیم شده = ۱.۳۴، ۹۵٪ CI = ۱.۰۰-۴.۸۶، ۰.۰۴۹ = p، ۹۵٪، ۲.۲۰ تنظیم شده است. ۱.۱۹-۱.۱۰ در هر ۱۰ میلی متر جیوه کاهش فشار خون سیستولیک، به ترتیب (p = ۰.۰۰۳). سطوح IL-6 پلاسما نیز یک عامل خطر مرتبط برای بروز اختلال عملکرد AVF باقی مانده است (OR تنظیم شده = ۳.۵۸، ۹۵٪ CI = ۱.۳۶-۹.۴۰، p = ۰.۰۰۱).

ما همچنین پارامترهای بالینی پایه بیماران ثبت نام شده را با توجه به سطح IL-6 پلاسما مقایسه کردیم (یک سوم، ۲.۲۲۸ pg/mL <؛ یک سوم، ۲.۱۵۰ ≤ و < ۴.۰۱۰ pg/mL، یک سوم، ۴.۰۱۰ ≤ pg/mL). بیماران در یک سوم ۳ به طور قابل توجهی مسن تر بودند و سطوح بالاتری از مارکهای التهابی در گردش از جمله سرعت رسوب گلوبول های قرمز، hs-CRP و TNF-α را نسبت به بیماران یک سوم ۱ نشان دادند.

۳.۲ عوامل خطر برای بروز اختلال عملکرد AVF

آنالیز رگرسیون لجستیک تک متغیره نشان داد که دیابت، شاخص همبندی بالا، فشار خون سیستولیک پایین، مصرف استاتین و سطوح پایین فسفر سرم با بروز



جدول ۲. آنالیز چند متغیره برای پیش بینی اختلال عملکرد فیستول شریانی وریدی.

p Value	آنالیز چند متغیره OR (95% CI)	p Value	آنالیز تک متغیره OR (95% CI)		
		0.232	1.02 (0.99–1.04)		سن (سال)
		0.374	1.42 (0.66–3.06)		جنسیت مرد
0.049	2.20 (1.00–4.86)	0.065	2.02 (0.96–4.25)		دیابت شیرین
		0.192	1.15 (0.93–1.43)		شاخص همبودی چارلسون
		0.585	0.97 (0.87–1.08)		vintage AVF (سال)
0.003	1.34 (1.10–1.19)	0.01	1.27 (1.06–1.52)		فشار خون سیستولیک (به ازای ۰۱ میلی گرم کاهش)
		0.725	1.15 (0.53–2.50)		استفاده از عامل ضد پلاکت
0.01	2.76 (1.28–5.93)	0.012	2.50 (1.22–5.13)		استفاده از استاتین
		0.231	0.52 (0.18–1.51)		آلبومین (dL/mg)
		0.706	0.71 (0.23–2.75)		کلسیم (> ۵.۹ میلی گرم در دسی لیتر)
0.113	0.48 (0.20–1.19)	0.073	0.73 (0.19–1.07)		فسفر (> ۵.۵ میلی گرم در دسی لیتر)
		0.6	1.05 (0.88–1.25)		(log) CRP-hs
-	Ref	-	Ref	یک سوم ۱	۶-IL (ml/pg)
0.099	2.34 (0.85–6.44)	0.117	2.17 (0.82–5.70)	یک سوم ۲	
0.01	3.58 (1.36–9.40)	0.016	3.12 (1.24–7.87)	یک سوم ۳	

آنالیز چند متغیره با متغیرهایی انجام شد که در آنالیز تک متغیره $p < 0.1$ نشان دادند. اختصارات: OR، نسبت شانس، CI، فاصله اطمینان؛ AVF، فیستول شریانی وریدی؛ BP، فشار خون؛ LDL، لیپوپروتئین با چگالی کم؛ hs-CRP، پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا. ۶-IL، اینترلوکین ۶.

قابل توجهی با افزایش خطر اختلال عملکرد AVF در مقایسه با ۶-IL ترتیل ۱ (نسبت خطر [HR = ۲.۸۶، ۹۵٪] فاصله اطمینان (CI = ۱.۲۰–۶.۸۶، $p = 0.018$) (جدول ۳). این ارتباط پس از تعدیل برای متغیره‌های متعدد (HR=۳.۰۶، CI=۱.۲۵–۷.۴۹ ۹۵٪، $p=0.015$) قابل توجه باقی ماند.

۳.۳. ارتباط بین سطح ۶-IL پلاسما و اختلال عملکرد AVF

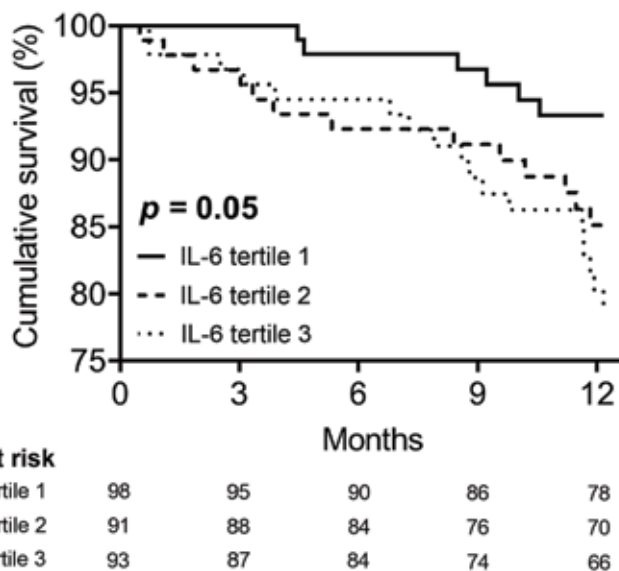
منحنی کاپلان-مایر نشان داد که ۶-IL ترتیل ۳ دارای بالاترین میزان بروز تجمعی اختلال عملکرد AVF است ($p = 0.05$ ؛ شکل ۲). به طور مداوم، آنالیز رگرسیون کوکس تک متغیره نشان داد که ۶-IL ترتیل ۳ به طور

جدول ۳. نسبت‌های خطر IL-6 پلاسما برای اختلال عملکرد فیستول شریانی وریدی.

p-value	HR تنظیم شده (95% CI) a	p-value	HR خام (95% CI)	تعداد رویدادها (%)	
	Reference		Reference	7/98 (7.1%)	IL-6 Tertile 1
0.144	1.99 (0.79-5.00)	0.128	2.04 (0.81-5.12)	13/91(14.3%)	IL-6 Tertile 2
0.015	3.06 (1.25-7.49)	0.018	2.86 (1.20-6.86)	18/93 (19.4%)	IL-6 Tertile 3

اختصارات: HR، Hazard ratio؛ CI، فاصله اطمینان. a برای متغیرهای کمکی زیر تنظیم شده است: سن، جنس، دیابت شیرین، فیستول شریانی وریدی، فشار خون سیستولیک، و مصرف استاتین.

AVF intervention-free survival



شکل ۲. میزان بقای تجمعی فیستول شریانی وریدی بر اساس سه‌گانه‌های IL-6 پلاسما. اختصارات: AVF، فیستول شریانی وریدی. IL-6، اینترلوکین ۶.

در بیماران مبتلا به دیابت و بدون دیابت مرتبط است (HR = ۴.۸۱، ۹۵٪ CI = ۱.۰۲-۲۲.۶۴) فاصله اطمینان (HR = ۷.۵۳، ۹۵٪ CI = ۱.۴۹-۳۸.۱۵، p = ۰.۰۴۷) و (p = ۰.۰۱۵). بیماران مبتلا به دیابت با سطوح پایین IL-6 خطر اختلال عملکرد AVF را به طور جزئی افزایش دادند (HR = ۴.۳۶، ۹۵٪ CI = ۰.۸۷-۲۱.۹۴، p = ۰.۰۷۴). هیچ اثر متقابل معنی داری بین دیابت و سطح IL-6 پلاسما مشاهده نشد.

ارتباط بین IL-6 پلاسما و حوادث اختلال عملکرد AVF در زیر گروه‌های از پیش تعریف شده طبقه بندی شده با حضور دیابت شیرین (DM) و سطوح IL-6، با یک مقدار برش که به عنوان یک مقدار متوسط (> ۲.۹۴۵ pg/ml) تعریف شده است، بیشتر مورد بررسی قرار گرفت.؛ جدول ۴). بالاترین میزان رویداد تجمعی در بیماران دیابتی با سطوح بالای IL-6 (۳/۲۰٪) مشاهده شد. آنالیز چند متغیره نشان داد که سطوح بالای IL-6 به طور مستقل با افزایش خطر اختلال عملکرد AVF



جدول ۴. نسبت خطر سطوح IL-6 پلاسما برای اختلال عملکرد فیستول شریانی وریدی بر اساس زیر گروه‌های از پیش تعریف شده.

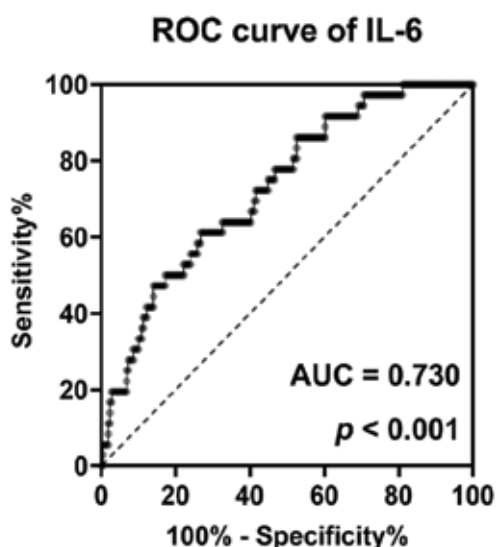
p-value	HR تنظیم شده (95% CI) a	p-value	HR خام (95% CI)	تعداد رویدادها (%)	
	Reference	-	Reference	2/59 (3.4%)	IL-6 پایین، بدون DM
0.047	4.81 (1.02-22.64)	0.055	4.49 (0.97-20.79)	9/62 (14.5%)	IL-6 بالا، بدون DM
0.074	4.36 (0.87-21.94)	0.069	4.04 (0.90-18.24)	11/82 (13.4%)	IL-6 پایین، با DM
0.015	7.53 (1.49-38.15)	0.013	6.38 (1.47-27.76)	16/79 (20.3%)	IL-6 بالا، با DM

اختصارات: CI:HR,Hazard ratio, فاصله اطمینان. IL-6 بالا به صورت > 2.9450 pg/mL تعریف شد. a برای متغیرهای کمکی زیر تنظیم شده است: سن، جنس، شاخص همبندی چارلسون، فیستول شریانی وریدی، فشار خون سیستولیک، و مصرف استاتین.

دسترسی عروقی و مرگ و میر بیماران مبتلا به ESKD را بررسی کرده اند و ارتباط معنی داری بین این دو متغیر نشان داده اند. یک مطالعه اخیر همچنین نشان داد که نارسایی زودرس عروقی یک عامل مستقل برای افزایش خطر مرگ و میر در بیماران همودیالیزی است و مطالعه دیگری نشان داد که از دست دادن مکرر باز بودن عروق می تواند یک مارکر پیش بینی کننده مرگ و میر همه علل و حوادث قلبی عروقی باشد.

۳.۴ قدرت تشخیصی IL-6 برای شناسایی اختلال عملکرد AVF در عرض یک سال

در نهایت، آنالیز منحنی ROC برای ارزیابی قدرت تشخیصی سطوح IL-6 پلاسما در شناسایی بیماران در معرض خطر بالای اختلال عملکرد AVF در آینده انجام شد (شکل ۳). منحنی ROC تنظیم شده با متغیر، قدرت تمایز عادلانه IL-6 پلاسما را با AUC تنظیم شده ۰.۷۳ ($p < 0.001$) نشان داد.



شکل ۳. یک منحنی ROC با متغیر تنظیم شده برای ارزیابی قدرت تمایز سطوح IL-6 پلاسما. برای متغیرهای کمکی زیر تنظیم شده است: سن، جنس، دیابت شیرین، فیستول شریانی وریدی، فشار خون سیستولیک، و مصرف استاتین. اختصارات: ROC، ویژگی عملکرد گیرنده. AUC، ناحیه زیر منحنی.

۴. بحث

در این مطالعه، ما ارتباط بین سیتوکین‌های التهابی در گردش و بروز اختلال عملکرد AVF در آینده را در بیماران تحت همودیالیز نگهدارنده بررسی کردیم. یافته اصلی این مطالعه این بود که بیماران IL-6 ترتیل ۳ بیشترین خطر اختلال عملکرد AVF را داشتند و این ارتباط پس از تعدیل عوامل خطر بالینی ثابت باقی ماند. یافته‌های ما نشان می‌دهد که IL-6 پلاسما ممکن است یک بیومارکر جدید از بروز اختلال عملکرد AVF در بیماران همودیالیزی باشد.

در میان عوارض مرتبط با دسترسی عروقی، نارسایی AVF علت حیاتی عوارض در بیماران مبتلا به ESKD است که تحت همودیالیز قرار می‌گیرند. اگرچه دستورالعمل‌های بالینی فیستول شریانی وریدی را به دلیل بروز کمتر عوارض و باز بودن نسبی طولانی مدت توصیه می‌کنند، اما AVF ها نیز در معرض از دست دادن دسترسی عروقی هستند. مطالعات قبلی رابطه بین اختلال عملکرد

التهابی مرتبط با افزایش سطح IL-6 ممکن است بر تنگی و ترومبوز دسترسی عروقی نیز تأثیر بگذارد. چانگ و همکاران فعالیت التهابی ترومبوزه شده در مقابل AVF غیر ترومبوزه شده را با استفاده از بخش های وریدی برای بررسی بیان مولکول های مرتبط با التهاب مقایسه کرد. آنها بیان بیشتری از IL-6 و TNF- α را در گروه ترومبوز نشان دادند. دوکیپاتی و همکاران نشان داد که سطح سرمی مولکول های التهابی از جمله IL-6 در AVG در مقایسه با AVF، که به عنوان دسترسی عروقی دارای نرخ اختلال عملکرد پایین تری شناخته می شود، به طور قابل توجهی بالاتر بود. مطالعه ما همچنین نشان داد که سطوح بالاتر IL-6 به طور معنی داری با شکست AVF مرتبط بود و این رابطه در مدل رگرسیون چند متغیره کاکس نیز معنی دار بود.

از آنجایی که نارسایی دسترسی عروقی هزینه قابل توجهی را بر مراقبت های بهداشتی تحمیل می کند و این نه تنها بر کیفیت زندگی بلکه بر نتیجه بقای بیماران دیالیزی تأثیر می گذارد، عملکرد کارآمد دسترسی عروقی یک مشکل حیاتی برای این بیماران است. اگرچه روش های درمانی برای نارسایی دسترسی عروقی نسبتاً توسعه یافته است، استراتژی های پیشگیری از اختلال دسترسی عروقی نادر است. برای تعیین اهداف درمانی و پیشگیرانه، شناسایی بیومارکرهایی در گردش برای شناسایی خطر شکست AVF ارزشمند است. با این حال، مطالعات کمی رابطه بین شکست AVF و سطوح بیومارکر در گردش را ارزیابی کرده اند. علاوه بر این، اجماع کمی در مورد رابطه بین نتایج متناقض و گزارش شده وجود دارد. مورتون و همکاران اخیراً یک تجزیه و تحلیل سیستمیک برای این منظور با هدف شناسایی بیومارکرها در گردش مرتبط با شکست AVF انجام داد، اما آنها نتوانستند بیومارکرهای ارزشمندی را شناسایی کنند و در نتیجه مارکرهای خونی ارزیابی شده فعلی در شناسایی خطر شکست AVF ناتوان هستند. علاوه بر این، بیشتر مطالعات بیومارکرها را محدود به آنهایی که در تحقیقات بالینی معمول استفاده می شوند، ارزیابی کرده اند، که نشان می دهد مطالعات بیشتری بر روی بیومارکرهای قابل قبول تر ضروری است. اگرچه مطالعه حاضر نتوانست بیومارکرهای متعددی را با ارزش پیش بینی کننده قابل توجهی برای خطر شکست AVF شناسایی کند، ما از بیومارکرهای مختلف مرتبط

عوامل مختلفی به عنوان عوامل خطر برای اختلال عملکرد عروقی پیشنهاد شده است. اگرچه مکانیسم اختلال عملکرد AVF به طور کامل مشخص نشده است، تصور می شود که هیپرپلازی نتوانتیمال مهم ترین عامل برای از دست دادن دیررس باز بودن دسترسی عروقی باشد. هیپرپلازی نتوانتیمال در AVF ناشی از چندین مسیر بیولوژیکی عروقی از جمله التهاب، اورمی، استرس برشی و افزایش ترومبوژنیسیته است که معمولاً در بیماران همودیالیزی مشاهده می شود. در نظر گرفته می شود که این مکانیسم ها از طریق آبشارهای سایتوکین مرتبط با هم عمل می کنند و باعث ایجاد بازسازی منفی می شوند. در نتیجه، هیپرپلازی پیشرونده نتوانتیمال به تدریج جریان خروجی وریدی را باریک می کند و منجر به تنگی می شود که می تواند باعث ترومبوز AVF شود. مشخص شده است که تنگی عروقی از نظر بافت شناسی مشابه ضایعات آترواسکلروتیک است، که نشان دهنده هایپرپلازی انتیما با تکثیر فعال سلول های عضله صاف و رسوب ماتریکس خارج سلولی است. علاوه بر این، افزایش سطح فاکتورهای مشتق شده از پلاکت و میتوژنیک برای سلول های عضله صاف در هر دو مورد مشاهده شد. در این زمینه، پیشنهاد شده است که مدل شکست AVF ممکن است محیطی مشابه با آترواسکلروز تسریع شده ارائه دهد، که مشخصاً در بیماران مبتلا به ESKD مشاهده می شود.

چندین مطالعه نشان داده اند که التهاب ممکن است به آتروژنز کمک کند. علاوه بر التهاب سیستمیک ناشی از اورمی، کانولاسیون های مکرر در AVF منجر به یک پاسخ التهابی موضعی پایدار می شود که با نفوذ سلول های T و ماکروفاژها و افزایش سایتوکین های پیش التهابی مشخص می شود. اهمیت التهاب در نارسایی AVF بیشتر در مطالعه ای نشان داده شده است که کاهش قابل توجهی در هیپرپلازی انتیما در مدل های ناک اوت موش MCP-1 نشان داد. در میان عوامل مختلف مرتبط با فرآیند التهابی، IL-6 به عنوان یک مولکول کلیدی در بسیاری از مطالعات شناخته شده است. این مولکول یک سایتوکین قوی است که با افزایش خطر ابتلا به بیماری های قلبی عروقی و تصلب شرایین نه تنها در جمعیت عمومی بلکه در بیماران همودیالیزی مرتبط است. مطالعات قبلی نشان داده اند که مکانیسم های



تجهیزات ویژه متکی است. بنابراین، نظارت بر AVF بر اساس نشانگرهای زیستی در گردش ممکن است ابزار مقرون به صرفه تر و راحت تر برای تشخیص زودهنگام و پیشگیری از شکست AVF باشد. دوم، ما نتوانستیم تغییرات زمانی در سطوح مارکر التهابی را در طول زمان ارزیابی کنیم. سوم، ما نمی توانیم پارامترهای دیگری را که ممکن است برای ارزیابی عملکرد یا آسیب عروقی ارزشمند باشند، اندازه گیری کنیم، مانند D-dimer، فاکتور Von-Willebrand، ترومبومودولین، یا مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن-1. در نهایت، از آنجایی که این یک مطالعه کوهورت مشاهده ای آینده نگر بود، زمان رویداد شکست دسترسی عروقی را نمی توان از زمان عملیات دسترسی عروقی محاسبه کرد. برای جبران این محدودیت، ما Vintage AVF را برای بررسی ارتباط آن با اختلال عملکرد AVF ارزیابی کردیم و هیچ رابطه معناداری بین دو متغیر پیدا نکردیم.

۵. نتیجه گیری

ما نشان دادیم که سطوح بالای IL-6 پلاسما به طور مستقل با افزایش خطر ابتلا به اختلال عملکرد AVF در بیماران تحت همودیالیز مرتبط است. این یافته ها نشان می دهد که IL-6 ممکن است در پیشرفت بازسازی AVF و شکست بعدی نقش داشته باشد. برای اثبات اهمیت پارامتر التهابی در ارزیابی عملکرد AVF و اعتبار سنجی کاربرد تشخیصی IL-6 پلاسما برای اختلال عملکرد AVF در آینده، تحقیقات بیشتری روی تعداد بیشتری از بیماران در یک دوره طولانی تر مورد نیاز است.

با التهاب استفاده کردیم، که به عنوان مکانیسم مهمی از شکست دسترسی عروقی شناخته شده است. مطالعات بیشتری برای ایجاد بیومارکرهای مرتبط با شکست AVF ضروری است تا دستورالعمل های ارزشمندی برای تشخیص زودهنگام و پیشگیری از اختلال عملکرد AVF ارائه شود.

چندین مطالعه قبلی اثرات استفاده از استاتین را بر اختلال عملکرد AVF در بیماران همودیالیزی بررسی کردند. با این حال، ارتباط آنها بی نتیجه مانده است. در مطالعه ما، استفاده از استاتین به طور قابل توجهی با افزایش خطر اختلال عملکرد AVF حتی پس از تنظیمات متعدد از جمله وجود دیابت (جدول ۲) مرتبط بود. با این وجود، با توجه به وجود تفاوت های آشکار نشده در ویژگی های پایه و پارامترهای آزمایشگاهی بین کاربران و غیرکاربران استاتین، تأیید رابطه آنها دشوار بود. کارآزمایی های تصادفی سازی و کنترل شده خوب طراحی شده برای روشن شدن اثرات استاتین بر شکست AVF مورد نیاز است. دیابت یک عامل خطر مهم برای اختلال عملکرد AVF است. علاوه بر این، دیابت باعث افزایش قند خون در سایتوکین های پیش التهابی از جمله IL-6 می شود. در این راستا، ما یک آنالیز زیر گروهی از بیماران را با توجه به وجود دیابت و سطح IL-6 پلاسما انجام دادیم. مطالعه ما نشان داد که ارتباط بین سطوح IL-6 و رویدادهای اختلال عملکرد AVF در زیر گروهی از بیماران دیابتی با سطوح پایین IL-6 معنی دار نبود. در مقابل، خطر بروز حوادث در افراد بدون دیابت با سطح IL-6 بالا افزایش یافت، که در نهایت بیشترین خطر اختلال عملکرد AVF را در بیماران مبتلا به دیابت با سطوح IL-6 بالا نشان داد. این یافته ها نشان می دهد که IL-6 می تواند یک مارکر احتمالی برای غربالگری بیماران در معرض خطر بالای اختلال عملکرد AVF همراه با DM باشد.

این تحقیق محدودیت هایی داشت. اطلاعاتی در مورد نظارت و شدت اختلال عملکرد AVF به دست نیامد. اگرچه اندازه گیری فشار وریدی اغلب برای این منظور استفاده می شود، اما احتمالاً در نظارت بر فیستول بسیار محدود است. سونوگرافی دوبلکس یک روش موثر و پرکاربرد برای نظارت بر دسترسی عروقی است. با این حال، این یک روش کار فشرده و زمان بر است که بر