



СПИСАНИЕ НА МАКЕДОНСКОТО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО

Мак. мед. преглед, 2020; 74(2)

JOURNAL OF THE MACEDONIAN MEDICAL ASSOCIATION

Mac. Med. Preview, 2020; 74(2)

UDK: 61+061.231=866=20

CODEN: MKMPA3

ISSN: 0025-1097

**МАКЕДОНСКИ
МЕДИЦИНСКИ
ПРЕГЛЕД**

**MACEDONIAN
MEDICAL
REVIEW**

Основано 1946

Founded 1946

www.mld.mk

2/20

MMP

Мак Мед Преглед

Списание на Македонското лекарско
друштво

Journal of the Macedonian Medical
Association

**Главен и одговорен уредник
Editor in Chief**

Соња Геннадиева Ставриќ

**Заменик уредници
Deputy editors**

Дијана Плашеска Каранфилска
Андреја Арсовски

Редакциски одбор / Editorial board i / and Editori po oblasti / Subject editors

Ненад Јоксимовиќ, Горан Димитров, Кочо Чакаларовски, Снежана Стојковска, Милена Петровска, Спасе Јовковски, Марина Давчева Чакар, Марија Ралева, Горан Кондов

Технички уредник / Technical editor

Julija Zivadinovic Bogdanovska

Интернационален редакциски одбор / International Editorial board

Bernardus Ganter - UK, Daniel Rukavina - Croatia, Dusko Vasic - Republika Srpska
Frank A. Chervenak - USA, Franz Porzsolt - Germany, Isuf Kalo - Albania, Idris T. Ocal -
Arizona, USA, Jovan Hadzi-Djokic - Serbia, Ljubisa Markovic - UK, Lako Christiaan -
Danmark, Marina Kos - Croatia, Pavel Poredos - Slovenia, Vladimir Ovcharov -
Bulgaria, Stefan Tofovic - USA

Издавачки совет / Editorial Council

Претседател / President

Stojmir Petrov

Билјана Јаневска, Вилма Лазарова, Глигор Димитров, Гоце Спасовски, Гордана Петрушевска, Драгослав Младеновиќ,
Ѓорѓе Ѓокиќ, Ѓорѓи Дерибан, Магдалена Геннадиева Димитрова, Соња Геннадиева Ставриќ,

Секретар на Редакцијата / Secretary of the Editorial Office

В. Митревска

Јазичен редактор на македонски јазик / Proof-reader for Macedonian

Ј. Мартиновска Д. Алексоска

Лектор за англиски јазик / Proof-reader for English

Л. Даневска

Обработка на текстот / Text editing

С. Стамболиева

Наслов на Редакцијата и издавачот / Address of the Editorial Office and Administration:

1000 Skopje, Dame Gruev 3, Gradski yid blok 2
tel. 02/3162 577

www.mld.org.mk/ mld@unet.com.mk

@iro smetka / Bank Account

30000000211884 - Komercijalna banka Skopje

Печати: Бранко Гапо графичко производство - Skopje

Македонски медицински преглед се печати три пати годишно. Претплатата за списанието изнесува 10 евра
за лекари, 50 евра за установа, странство 80 евра.

Основано 1946

Founded 1946

Содржина/Contents

I. Ревизијални трудови/Rewiev

DIABETES PATIENTS IN SARS-COV-2 INFECTION: RISK ASSESSMENT AND PATIENT MANAGEMENT

ПАЦИЕНТИ СО ДИЈАБЕТ И ИНФЕКЦИЈА СО SARS-COV-2:ОЦЕНКА НА РИЗИКОТ И СПРАВУВАЊЕ СО ОБИЕ ПАЦИЕНТИ

Mehmet Sozen, Alev Selek, Berrin Cetinarlan, Zeynep Canturk and Emre Gezer 61

CORNEAL HYSTERESIS - NEW POTENTIAL BIOMARKER FOR ASSESSMENT OF GLAUCOMA RISK AND PROGRESSION

КОРНЕАЛНА ХИСТЕРЕЗА - НОВ ПОТЕНЦИЈАЛЕН БИОМАРКЕР ЗА ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ И ПРОГРЕСИЈАТА КАЈ ГЛАУКОМОТ

Vesna Dimovska Jordanova 65

II. Оригинални трудови/Original Articles

CORRELATION BETWEEN ENDOMETRIAL NEOVASCULARIZATION AND RISK OF ENDOMETRIAL MALIGNANCY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

ПОВРЗАНОСТ ПОМЕЃУ НЕОВАСКУЛАРИЗАЦИЈАТА НА ЕНДОМЕТРИУМОТ СО РИЗИКОТ ОД ПОЈАВА НА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ КАЈ ПОСТМЕНОПАУЗАЛНИ ПАЦИЕНТКИ

Valentina Tofiloska, Goran Dimitrov, Elena Dzikova and Irena Aleksioska 71

OSTEODENSITOMETRIC ASPECTS OF BONE IN LIMB LENGTHENING AND DEFORMITY CORRECTION

ОСТЕОДЕНЗИТОМЕТРИСКИ АСПЕКТИ НА КОСКЕНОТО ТКИВО ПРИ ЕЛОНГАЦИИ И КОРЕКЦИИ НА ДЕФОРМАЦИИ НА ЕКСТРЕМИТЕТИТЕ Nenad Atanasov, Milan Samardziski, Daniela Georgieva, Roza Dzoleva Tolevska, Viktor Kamnar and Aleksandar Saveski..... 76

THE IMPACT OF THYROID STIMULATING HORMONE(TSH), TOTAL THYROXINE (TT4) AND URINARY IODINE CONCENTRATION (UIC) ON NEONATAL OUTCOME AND PRETERM DELIVERY

КОРЕЛАЦИЈА НА НИВОТО НА ТИРЕОСТИМУЛИРАЧКИОТ ХОРМОН (TSH), ТИРОКСИНОТ (TT4), УРИНАРНАТА ЈОДНА КОНЦЕНТРАЦИЈА И ПРЕДВРЕМЕНОТО ПОРОДУВАЊЕ

Maja Avramovska, Borislav Karanfilski, Olivija Vaskova, Goran Dimitrov, GligorTofoski, Elena Dzikova, Katerina Nikoloska, Ana Daneva Markova and Aleksandar Sikole..... 82

PREVENTION OF BONE MINERAL LOSS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

ПРЕВЕНЦИЈА НА ГУБИТОК НА МИНЕРАЛНА КОСКЕНА ГУСТИНА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ИНФЛАМАТОРНИ РЕВМАТСКИ БОЛЕСТИ

Irena Kafedjiska, Filip Guchev, Mimoza Nicolovska-Kotevska, Dubravka Antova, Emilija Sandevska, Maja Bojadjioska, Baskim Osmani and Slavica Subevska-Stratova..... 89

CIRS-G SCORE AS A RAPID WAY TO DETERMINE THE OVERALL MULTIMORBIDITY BURDEN AND TO SELECT OPTIMAL AND INDIVIDUALIZED THERAPY IN NEWLY DIAGNOSED ELDERLY CLL PATIENTS

CIRS-G СКОРОТ БРЗ НАЧИН ЗА ОДРЕДУВАЊЕ НА ВКУПНИОТ СТЕПЕН НА МУЛТИМОРБИДНОСТА И ЗА ИЗБОР НА ОПТИМАЛНА И ИНДИВИДУАЛИЗИРАНА ТЕРАПИЈА КАЈ НОВОДИЈАГНОСТИЦИРАНИ ПОСТАРИ ПАЦИЕНТИ СО ХЛЛ

Gazmend Amzai, Oliver Karanfilski, Sonja Genadieva-Stavric, Tatjana Sotirova, Slobodanka Trpkovska Terzieva, Marica Pavkovic, Dijana Milovska, Argjent Muca, Bozidar Kocoski, Milce Cvetanoski M and Aleksandar Stojanovic..... 94

CERTAIN ASPECTS OF ACPA ANTIBODIES AND REACTANTS OF ACUTE PHASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS НЕКОЈ АСПЕКТИ НА АЦПА АНТИТЕЛА И РЕАКТАНТИ НА АКУТНАТА ФАЗА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО РЕВМАТОИДЕН АРТРИТИС Dejan Spasovski, Sonja Genadieva-Stavric, Tatjana Sotirova and Slavica Subevska-Stratrova.....	99
THE VALIDITY OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN DETERMINING PREOPERATIVE NODAL STAGING IN RECTAL CANCER ВАЛИДНОСТА НА МАГНЕТНАТА РЕЗОНАНЦА ВО ОДРЕДУВАЊЕ НА ПРЕДОПЕРАТИВНИОТ НОДАЛЕН СТЕЈЏИНГ КАЈ РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ Ana Lazarova, Ljuben Arsenkov and Stefan Arsenkov.....	105
III. Прикази на случај/Case reports	
RADICAL CURRATIVE DUODENOPANCREATECTOMY-WHIPPLE PROCEDURE FOR DISTAL CHOLEDOCHUS CARCINOMA IN A PATIENT WHO PREVIOUSLY SUFFERED AND WAS SURGICALLY TREATED FOR ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS ERCP RELATED: CASE REPORT РАДИКАЛНА КУРАТИВНА ДУОДЕНОПАНКРЕАТЕКТОМИЈА-ВИПЛОВА ПРОЦЕДУРА ЗА ДИСТАЛЕН ХОЛЕДОХУС КАРЦИНОМ КАЈ ПАЦИЕНТ КОЈ ПРЕТХОДНО БОЛЕДУВАЛ И БИЛ ХИРУРШКИ ТРЕТИРАН ЗАРАДИ АКУТЕН НЕКРОТИЗИРАЧКИ ПАНКРЕАТИТИС КАКО ПОСЛЕДИЦА НА ЕРЦП: ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ Aleksandar Shumkovski, Stojan Gjosev and Ljubomir Ognjenovic.....	110
IV. Препораки/Recommendations	
КЛИНИЧКО УПАТСТВО ЗА ПЕРИ- И ПОСТОПЕРАТИВНА НЕГА НА АРТЕРИОВЕНСКА ФИСТУЛА И АРТЕРИОВЕНСКИ ГРАФТ ЗА ХЕМОДИЈАЛИЗА КАЈ ВОЗРАСНИ Никола Ѓорѓиевски, Ана Стојаноска, Николина Смоковска, Ангела Кабова, Ирена Рамбабова-Бушљетик, Петар Дејанов и Гоце Спасовски.....	115

Review article

DIABETES PATIENTS IN SARS-COV-2 INFECTION: RISK ASSESSMENT AND PATIENT MANAGEMENT

ПАЦИЕНТИ СО ДИЈАБЕТ И ИНФЕКЦИЈА СО SARS-COV-2: ОЦЕНКА НА РИЗИКОТ И СПРАВУВАЊЕ СО ОВИЕ ПАЦИЕНТИ

Mehmet Sozen, Alev Selek, Berrin Cetinarslan, Zeynep Canturk and Emre Gezer

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Kocaeli University College of Medicine, Kocaeli, Turkey

Abstract

CoVID-19 is a disease causing respiratory failure that has spread from China rapidly all over the world. In Covid-19 disease, the clinical spectrum ranges from mild to critical cases. Mortality rates increase even more in those with comorbidities such as diabetes, heart disease and hypertension. Chemotaxis of neutrophils and T cell-mediated immune response are delayed in uncontrolled diabetic patients. Moreover, susceptibility to secondary infections is increasing. Blood sugar regulation plays a key role in critically ill patients, as it is effective in reducing the risk and severity of infection. Here, we aimed to create a management plan on how diabetes should be managed in patients with CoVID-19.

Keywords: diabetes, SARS-CoV-2, patient management, infection risk

Апстракт

CoVID-19 е болест којашто предизвикува респираторно заболување и којашто многу брзо се прошири од Кина низ целиот свет. Кај CoVID-19 заболувањето, клиничкиот спектар се движи од случаи со лесни симптоми до оние со мошне сериозни проблеми. Стапката на морталитет е повисока кај оние лица кои имаат коморбидитети какви што се дијабет, кардиоваскуларни заболувања и хипертензија. Хемотаксата на неутрофилите и Т-клеточниот посредуван имун одговор се одложени кај пациентите со неконтролиран дијабет. Исто така, осетливоста кон секундарните инфекции е зголемена. Регулацијата на гликозата во крвта игра клучна улога кај критично болните пациенти, бидејќи е ефикасна во намалување на ризикот и сериозноста

на инфекцијата. Во овој труд сакавме да прикажеме план за тоа како да се справуваме со дијабетот кај пациентите со CoVID-19.

Клучни зборови: дијабет, SARS-CoV-2, справување со пациенти, ризик од инфекција

Introduction

Coronaviruses are enveloped ribonucleic acid (RNA) viruses that cause respiratory infections in humans [1]. A new coronavirus as the pathogen (SARS-CoV-2) causing coronavirus disease (CoVID-19) was identified in Wuhan, China in December 2019 [2].

In previous studies with severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), the presence of cardiac disease and diabetes mellitus (DM) was shown to increase the risk of mortality by two times compared to other risk factors [3]. Similarly, current studies have demonstrated that the presence of DM in CoVID-19 patients is associated with increased mortality and more serious disease activity [4,5]. In these studies comorbid diseases have been observed at a higher rate in the elderly population than in young people (55.15%, 21.93%, respectively) [6]. In a study with 1099 CoVID-19 patients in China, 173 patients were diagnosed with a serious illness and a higher DM prevalence (16.2%) was observed in those with severe disease [7]. In another study with 52 patients followed in the intensive care unit, DM (22%) was found to be the most prominent comorbidity in 32 patients who were not alive [4]. In the series consisting of 72,314 CoVID-19 cases reported by the China Center for Disease Control and Prevention, higher mortality was observed in patients with DM compared to those who did not have DM (7.3% and 2.3%, respectively) [5].

Possible SARS-CoV-2 Infection Mechanisms in Diabetic Patients

High affinity cellular binding of the virus, decreased viral clearance, decreased T cell function, hyperinfla-

Correspondence to: Mehmet Sozen, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Kocaeli University College of Medicine, Prof. Baki Komsuoglu avenue, Kocaeli, 41000, Turkey; Rhone: +90-05058235044; E-mail: mehmetsozen07@gmail.com

mmation and increased sensitivity to cytokine storm, and the presence of additional heart disease may increase susceptibility to CoVID-19 infection in patients with DM [8]. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) has been identified as a functional receptor for the spike protein of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [9]. DPP-4 has played an important role in the metabolism of glucose and insulin. DPP4 plays an important role in the regulation of immune response through T cells and is considered to increase inflammation in DM. The enzymatic activity of DPP-4 can affect the functions of various cytokines, chemokines, and growth factors [10]. In an animal study, diabetic mice which were induced by following a high-fat diet sensitized to MERS-CoV by expressing DPP-4, more severe disease phase and delayed recovery were observed [11]. The effects of DPP4 inhibition on the immune system are not still understood fully. Larger studies are needed to establish the relationship of DPP-4 with acute respiratory complications in diabetic individuals infected with CoVID-19 [11].

New studies have shown that angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) has a 10 to 20- fold higher affinity between the receptor binding domain of SARS-CoV-2. Therefore, it is thought that ACE2 may be the SARS-CoV-2 receptor. As ACE2 is also expressed in the pancreas, the coronavirus entering the pancreatic islet cells can cause β cell dysfunction, and therefore, acute hyperglycemia and transient DM occur [13]. Rao *et al.* found that DM is causally associated with increased ACE2 expression in the lungs [14]. Research has shown that SARS-CoV-2 easily enters the target cells in the lungs and the viral clearance time is extended in patients with hypertension, DM and cardiovascular diseases with high ACE2 expression [15,16].

In diabetic patients, chemotaxis of neutrophils, phagocytosis of pathogens and intracellular killing are impaired. In addition, delay in activation of Th1-mediated immunity and reductions in late hyper inflammatory response have been observed [17]. In CoVID-19 infected patients, the peripheral CD4+ and CD8+ T cell count is decreased, but proinflammatory Th17 CD4+ T cells and cytokine levels are increased [7,18]. In the analysis of 138 patients with CoVID-19, it was found that cytokine storm-related neutrophilia and inflammatory response-related activation of the coagulation system may be related to the death of patients [19]. In a study with 174 CoVID-19 patients, uncontrolled inflammation responses and more serious diseases were observed in patients with DM compared to those without DM. According to emerging data, the risk of CoVID-19 infection increased due to blunting in the anti-viral response and impairment in T cell mediated immunity in patients with DM and DM is associated with a worse prognosis.

Increased Risk of Thromboembolism in Diabetic Patients with CoVID-19

When complications such as deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary thromboembolism (PTE) occur, patients will be more difficult to treat and may have worse clinical results. Critical patients had a higher risk of DVT than non-critical patients (6.5% versus 0.8%) [20]. As it is known, most CoVID-19 patients with serious disease have high risk factors for DVT such as diabetes, heart failure, stroke, and cancer [21]. In studies conducted, increased thromboembolism rates were observed in patients with CoVID-19. Also, this rate was higher in patients with serious illness [20,22,23].

Does Vitamin B12 Deficiency Associated with Metformin Use Affect the Immune System In CCoVID-19?

Diet has important effects on the immune system, and malnutrition is one of the most common causes of immune deficiency [24]. Studies have shown that vitamin B plays an important role in cellular immunity, depending on CD8+ cells and the natural killer (NK) cell system [25]. Vitamin B12 and UV light therapy effectively reduced the MERS-CoV titer in human plasma products below the detectable virus titer [26]. Metformin is the first option medical agent in the treatment of diabetes. Long-term use of metformin is associated with vitamin B12 deficiency due to malabsorption [27]. As the immune system may weaken in vitamin B deficiency, B12 replacement therapy may be an option in patients with CoVID-19 to strengthen their immune systems [28]. When the available data are evaluated, discontinuation of metformin treatment may be considered in diabetic CoVID-19 patients with severe vitamin B12 deficiency. However, there are no data about the experience of patients with CoVID-19 who have used metformin.

Recommendations

As uncontrolled diabetes can increase the risk of secondary infection and mortality, the control of blood glucose should be an essential part of the management. Thus, we hereby suggest the following:

1. The blood glucose records of the patients should be kept regularly, and if necessary, an endocrinologist should be consulted..
2. If fever and hyperglycemia (greater than 240 mg/dl) develop, especially in patients with type 1 diabetes, their blood sugar and ketones should be frequently measured, because these patients have an increased risk of diabetic ketoacidosis. An additional dose of insulin should be given if necessary to ensure normoglycemia.

3. Insulin therapy should be considered primarily in cases of acute hyperglycemia, as it does/causes beta cell dysfunction.
 4. Patients currently treated with basal insulin may require a fast-acting bolus insulin to achieve normoglycemia.
 5. Insulin should be preferred in the control of hyperglycemia in hospitalized patients.
 6. Antidiabetic agents with potential for volume depletion and/or hypoglycemia should be avoided. The dosage of oral antidiabetic agents should be readjusted if necessary.
 7. In those with a severe or moderate disease, blood glucose monitoring should be done frequently and especially metformin and sodium glucose cotransporter-2 inhibitors should be stopped.
 8. Discontinuation of metformin may be considered in patients with a moderate to severe SARS-CoV-2 infection, if there is severe vitamin B12 deficiency.
 9. It is not yet known whether those using DPP-4 inhibitors are more or less susceptible to MERS-CoV infection. Also, the relationship between SARS-CoV-2 and DPP-4 has not been shown, yet. Therefore, it will be appropriate for patients currently using DPP-4 inhibitors to continue their treatment.
 10. As glucagon-like peptide receptor-1 analogs can cause nausea and vomiting, it can be stopped.
 11. Discontinuation of pioglitazone may be considered as it may cause fluid loading.
 12. Since there is not enough clinical or scientific evidence to suggest that ACEi or ARB therapy should be stopped in patients with CoVID-19, it is recommended patients to continue their current treatment.
 13. Prophylaxis should be performed in high-risk patients due to the increased risk of thromboembolism in CoVID-19 patients (low molecular-weight heparin or heparin 5000 units subcutaneously twice daily).
 14. Coordination with the dietician should be sought to offer patients a diabetic diet.
 15. Indoor exercises should be organized.
 16. Anxiety levels of patients should be evaluated and psychological support should be provided for those in need [29-36].
3. Chan JW, *et al.* Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax* 2003; 58(8): 686-689.
 4. Yang X, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020 Feb 24.
 5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24.
 6. Lian J, *et al.* Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. *Clinical Infectious Diseases* 2020 Mar 25.
 7. Guan WJ, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020 Feb 28.
 8. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 Pandemic, Corona Viruses, and Diabetes Mellitus. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 31 MAR 2020 <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>.
 9. Raj VS, *et al.* Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013; 495(7440): 251-254.
 10. Iacobellis G. COVID-19 and Diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Research and Clinical Practice* 2020 Mar 26: 108125.
 11. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI insight* 2019; 4(20).
 12. Wrapp D, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367(6483): 1260-1263.
 13. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta diabetologica* 2010; 47(3) :193-199.
 14. Rao S, Lau A, So HC. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of 2019-nCoV: A Mendelian Randomization analysis. *medRxiv* 2020 Jan 1.
 15. Chen X, *et al.* Hypertension and Diabetes Delay the Viral Clearance in COVID-19 Patients. *medRxiv* 2020 Jan 1.
 16. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Mar 11.
 17. Hodgson K, *et al.* Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology* 2015; 144(2): 171-185.
 18. Zhang JJ, *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020 Feb 19.
 19. Wang D, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 2020 Feb 7.
 20. Xu J, *et al.* Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. *Pulmonology* DOI: 10.21203/rs.3.rs-18340/v1.
 21. Huang C, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
 22. Chen J, *et al.* Findings of Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients. Available at SSRN 3548771. 2020 Mar 1.
 23. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; 2(2): e200067.

Acknowledgments: This study wasn't funded by any corporation.

Conflict of interest statement. None declared.

References

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews Microbiology*. 2019; 17(3): 181-192.
2. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *Jama* 2020 25; 323(8): 709-710.

24. World Health Organization official website accessed in March 2020. URL address: <https://www.who.int/healthtopics/coronavirus>.
25. Tamura J, Kubota K, Murakami H, *et al.* Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clinical & Experimental Immunology* 1999; 116(1): 28-32.
26. Keil SD, Bowen R, Marschner S. Inactivation of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Transfusion* 2016; 56(12): 2948-2952.
27. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, *et al.* Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1998; 18(1): 133-138.
28. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of medical virology* 2020 Mar 3.
29. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better care. *Metabolism-Clinical and Experimental* 2020 Mar 24.
30. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes & metabolic syndrome* 2020; 14(3): 211.
31. Matthews R. Glucose Control Key With COVID-19 in Diabetes, Say Experts. *Medscape* March 18, 2020.
32. Al-Qahtani AA, Lyroni K, Aznaourova M, *et al.* Middle east respiratory syndrome corona virus spike glycoprotein suppresses macrophage responses via DPP4-mediated induction of IRAK-M and PPAR γ . *Oncotarget* 2017; 8(6): 9053.
33. American Diabetes Association. How COVID-19 Impacts People with Diabetes. <https://www.diabetes.org/coronavirus-covid-19/how-coronavirus-impacts-people-with-diabetes>. 2020.
34. European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang). 13 Mar 2020.
35. Madsbad S. Covid-19 Infection In People With Diabetes. <https://www.touchendocrinology.com/insight/covid-19-infection-in-people-with-diabetes/>.
36. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. World Health Organization; 2020.

Review article

CORNEAL HYSTERESIS - NEW POTENTIAL BIOMARKER FOR ASSESSMENT OF GLAUCOMA RISK AND PROGRESSION

КОРНЕАЛНА ХИСТЕРЕЗА - НОВ ПОТЕНЦИЈАЛЕН БИОМАРКЕР ЗА ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ И ПРОГРЕСИЈАТА КАЈ ГЛАУКОМОТ

Vesna Dimovska Jordanova

University Eye Clinic, Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Glaucoma is a sight-threatening disease with multifactorial etiology which often leads to glaucomatous optic neuropathy finally resulting with irreversible vision loss and blindness.

It is still the second leading cause of blindness, especially affecting elderly population over 60 years of age. Glaucoma affects more than 80 million people worldwide and the prevalence is expected to increase in future up to 112 million in the year 2040. Most often the diagnosis is delayed and the treatment postponed due to the asymptomatic course of the most frequent type of primary open angle glaucoma.

In spite of enormous expansion of the modern sophisticated diagnostic technology, the development of microincision glaucoma surgery, the improved quality of life in glaucoma patients, still the assessment of glaucoma risk and progression remains continuous challenge for researchers. Such a challenge is a motivation for long-term pursuit for identification of new biomarkers that will be helpful in early recognition of glaucoma suspects and patients that have an increased risk of progression.

During the last decade, a number of studies and publications have pointed out to a new parameter related to corneal tissue, that could be closely related to glaucoma risk and progression.

It is **corneal hysteresis**, which is defined as an assessment of the cornea's ability to absorb and dissipate energy and has been shown to be independently predictive of visual field progression in glaucoma. Different from corneal thickness or topography, which are anatomical attributes, corneal hysteresis is tissue property. Furthermore, it is considered as a biomechanical corneal behavior that is lower in eyes with various types of glaucoma. Low corneal hysteresis is associated with glaucomatous visual field and optic disc progression. It is measured by the device called Ocular Response

Analyzer (ORA, 2005), that produces repeatable and highly consistent measurements of central corneal thickness (CCT), corneal hysteresis (CH), corneal resistance and corneal compensated intraocular pressure (IOPcc). Average corneal hysteresis in normal eyes varies in range of 9.6 -10.7 mmHg.

The findings of recent prospective studies have confirmed that corneal hysteresis is a promising parameter in understanding the pathophysiology of glaucoma, considering it associated with structural and functional changes in glaucoma. Future researches have to confirm the real value of corneal hysteresis as a new biomarker for accurate assessment of glaucoma risk and progression.

Keywords: glaucoma, corneal hysteresis, intraocular pressure, visual field, optic neuropathy

Абстракт

Глаукомот претставува заболување со мултифакторска етиологија и сеуште непотполно дефинирана комплексна патофизиологија, кое често доведува до настанување на глаукомна оптичка невропатија која може да предизвика иреверзибилен губиток на видот и слепило.

Глаукомот е една од водечките причини за слепило, особено кај повозрасната популација над 60-годишна возраст. Епидемиолошките податоци покажуваат дека се заболени над 80 милиони луѓе во светот, со проценка дека овој број ќе нарасне до 112 милиони до 2040-та година. Многу често дијагнозата е задоцнета, а започнувањето со третман пролонгирано заради асимптоматскиот тек на болеста, особено кај најзастапената форма на примарен глауком со отворен агол.

И покрај огромната експанзија на современата софистицирана дијагностичка технологија, развојот на микроинцизионата хирургија на глаукомот, подобриот квалитет на живот на пациентите, проценката на ризикот за развој на глаукомот и неговата

Correspondence to: Vesna Dimovska Jordanova, University Eye Clinic, "Mother Theresa" 17, 1000 Skopje, R. N. Macedonia; Phone: ++389 70 37 03 79; E-mail: vesnajdimovska@gmail.com

прогресија остануваат континуиран предизвик за истражувачите.

Во изминатата деценија бројни публикации укажуваат на значењето на нов параметар поврзан со корнеалното ткиво, кој може да биде тесно асоциран со ризикот за развој на глауком и неговата прогресија.

Станува збор за т.н. **корнеална хистереза**, дефинирана како проценка на способноста на роговицата да ја апсорбира и губи енергијата, за која е утврдено дека е независно предиктивна за влошувањето на видното поле кај глаукомот. Таа е различна од корнеалната дебелина или топографија, кои се анатомски атрибути, за разлика од хистерезата, која претставува ткивно својство. Уште повеќе, таа се смета за биомеханичко корнеално однесување, кое има пониски вредности кај различни форми на глауком.

Корнеалната хистереза се мери со апарат наречен Анализатор на Окуларниот Одговор (ORA - Ocular Response Analyzer), кој овозможува повторувани и конзистентни мерења на централната дебелина на корнеата, корнеалната хистереза, корнеалниот отпор и корнеално-компензиран интраокуларен притисок. Просечните вредности на корнеалната хистереза кај нормални очи се движат во рамки од 9,6-10,7 ммХг.

Сознанијата од поновите проспективни студии потврдуваат дека корнеалната хистереза претставува ветувачки параметар во разбирањето на патофизиологијата кај глаукомот, како и дека е поврзана со структурните и функционалните промени кај глаукомот. Идните истражувања на ова поле треба да ја потврдат вистинската вредност на корнеалната хистереза како нов биомаркер за прецизна проценка на ризикот за развој и прогресија на глаукомот.

Клучни зборови: глауком, корнеална хистереза, интраокуларен притисок, видно поле, оптичка невропатија

Introduction

Despite advancements and innovations in diagnosis and treatment, glaucoma is often misdiagnosed or diagnosed too late. Traditional risk factors include: age, race, elevated intraocular pressure (IOP), family history and optic nerve cupping. The hallmark of glaucoma challenge is not only to set up proper diagnosis, but also choosing the best treatment option and assessing the risk of progression. The identification of patients that are exposed to greater risk of glaucoma progression, or have the likelihood of rapid progression, is very difficult. Recent studies have emphasized the role of a new parameter that could be more helpful in estimation of progression. It is **corneal hysteresis** (Greek term meaning

“delay”), which represents property of materials and systems that have a viscous component.

Technically, hysteresis is defined as the difference between the pressure at which the cornea bends inward during an airjet applanation and the pressure at which it bends out again. It is considered that this difference, which is measured in mmHg, gauges a biomechanical property of the cornea relating to its elasticity, especially the cornea’s ability to absorb the pressure by bending when pressure is applied. It is characteristic of the cornea’s ability to absorb and dissipate energy which is a function of visco-elastic biomechanical properties of the cornea. So, corneal hysteresis is a measure of cornea’s viscoelasticity [1,2].

Viscoelastic materials and systems are often characterized by hysteresis. It is not only an intrinsic and constant property, as much as it is a measurement characterizing how a material or system responds to the loading and unloading of an applied force [3].

Corneal hysteresis (CH) is the only *in vivo* measurable corneal biomechanical property.

The biomechanical features are mostly immanent to stromal properties (the presence of collagen fibers and ground substance) (Figure 1).

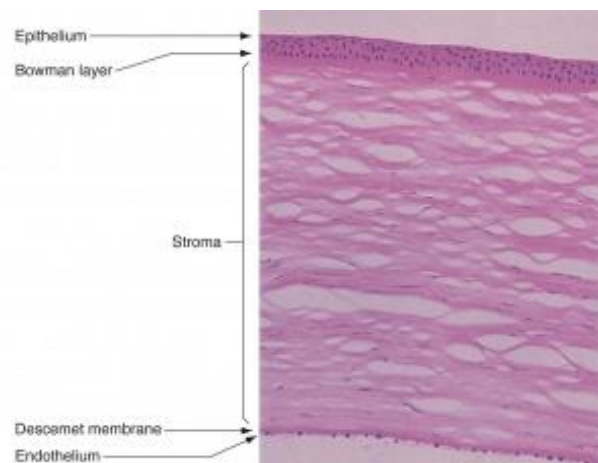


Fig.1. Structure of the cornea:

Source: <http://www.aao.org/image/epithelium>
American Academy of Ophthalmology 2015

The cornea can be defined by its physical dimensions, such as thickness, or physical behavior, as biomechanics. At first, researchers were interested in hysteresis as a means for enabling more accurate IOP measurement. Also, initially the biomechanical properties of the cornea were of interest for refractive surgeons trying to understand and manage keratoconus or risk factors for post-laser-assisted *in situ* keratomileusis ectasia [3].

Relationship between corneal thickness / corneal hysteresis / intraocular pressure

Corneal thickness has become an important parameter in diagnosis, management and progression of glaucoma.

The Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS, 2001), with 1600 participants has brought to light the relevance of central corneal thickness (CCT) in glaucoma. It revealed that corneal thickness was an independent risk factor for glaucoma progression (Figure 2). It estimated that a drop in 40 μ m of corneal thickness equates with about 70% higher chance of developing glaucoma [4]. Other studies have confirmed the CCT relevance in glaucoma, but did not find that CCT-based IOP corrections added value to glaucoma decision making, considering cornea itself to be associated with glaucoma. In other words, in terms of glaucoma risk, the cornea is just an important factor to consider as the IOP [5,6].

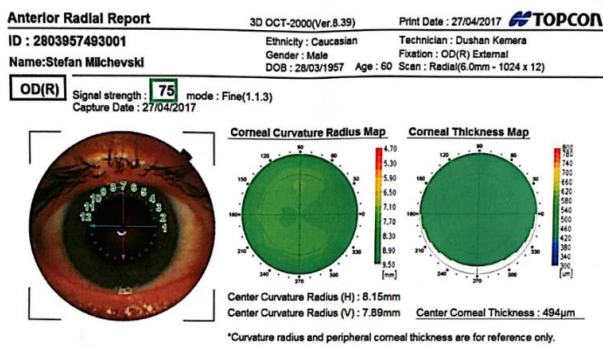
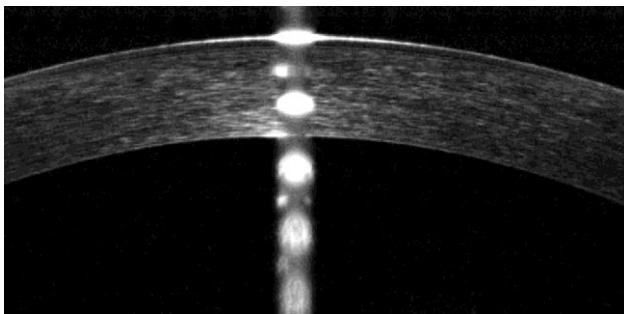


Fig. 2. Pachymetry estimated by OCT Topcon 3D 2000, University Eye Clinic, Skopje

Taking into account that both thickness and hysteresis are corneal parameters, comparing their histories, uses and interaction have provided some interesting insights into the nature and value of hysteresis [1]. Corneal thickness and hysteresis share few interesting parallels. Corneal thickness has become interesting as a factor that interfered with the accurate measurement of IOP, especially regarding the use of Goldmann applanation tonometry (GAT). This technology was introduced due to the assumption that corneal thickness was relatively constant within the population (average CCT around 520 μ m), which has shown not true later on. The most often raised question refers to the relation of corneal thickness and hysteresis. It has been established that they do correlate to a small degree, but certainly are different parameters. Both of them are decreasing with age. Corneal hysteresis (CH) is strongly correlated in the eyes of the same patient, but differs between the persons. It is not

strongly correlated with other common metrics such as corneal diameter, astigmatism, spherical equivalence, axial length and IOP measured by GAT. Corneal hysteresis and CCT moderately correlate in normal eyes and in those cases hysteresis does not vary significantly throughout the day [3].

But, other studies have shown some controversial evidence, stating that CCT and hysteresis are weakly correlated and that hysteresis varies between the eyes. CH is found to be lower in the eye with more progressive glaucoma; it is a dynamic parameter, unlike CCT, and may fluctuate a little bit with IOP shifts [7].

The role of Ocular Response Analyzer (ORA)

Ocular Response Analyzer (Reichert Ophthalmic Instruments) is a device that provides measurement of corneal hysteresis, as well as central corneal thickness, corneal resistance and corneal compensated IOP (IOPcc) (Figure 3). It was approved by FDA in 2004 and first described by David Luce in 2005.

The ORA is based on noncontact tonometer technology, which uses an airjet to apply force to the cornea and an electrooptical system to determine the applanation. The machine was developed in order to provide a Goldmann applanation tonometry-like IOP measurement without topical anesthesia or ocular contact [3,8] (Figure 4).

Normal values of corneal hysteresis measured by ORA vary in range of 9.6 -10.7 mmHg.

The ORA offers sterile and efficient way of IOP measurement. Besides, it is ease to use, space required, patient flow and patient friendly [9].

Intraocular pressure is still the only modifiable risk factor in glaucoma and therefore the accurate measurement of IOP is crucial for proper diagnosis and management.

Beyond corneal hysteresis, a number of studies have demonstrated the usefulness of the ORA provided IOP measurement. These studies have shown that the corneal compensated IOP (IOPcc) obtained by the ORA agrees

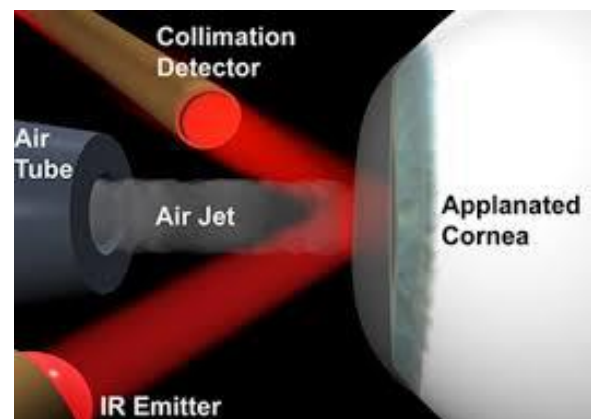


Fig.3. Simulation of ORA principle

Source: www.new-glaucoma-treatments.com

with GAT on average, but is not affected by CCT, corneal curvature and corneal biomechanical parameters like Goldmann and other tonometers are. This would indicate that IOPcc is closer to the true IOP. Corneal biomechanical properties can affect the accuracy of measured IOP values by as much as 17 mmHg in normal eyes and more than 20 mmHg in eyes with corneal pathology. IOPcc is effectively eliminating these influences on the pressure measurement [9-11].



Fig. 4. Ocular Response Analyzer (ORA)
(Reichert Technologies)

Another very important feature of corneal hysteresis is the observation that it is changing together with the changes of IOP. Therefore, hysteresis is considered rather as a behavior than inherent property of the cornea. Low hysteresis is associated with a greater risk of glaucoma progression and the study evidence suggest that hysteresis is more closely related to a patient's risk of worsening than his IOP. The hysteresis drops with the greater increase of IOP. The possible explanation is that an eye with high hysteresis may be more flexible with its ability to handle the pressure, compared with less flexible eye that has lower hysteresis level, which makes it more susceptible to optic nerve damage [1]. Some of the researchers are expressing the significance of CH by comparing it with the value of HbA1C in diabetes. In patients with lower hysteresis, the goal is to decrease the IOP more than it was previously planned and to monitor more accurately IOP fluctuations [5].

Corneal hysteresis and the risk of glaucoma progression

Glaucoma is a complex chronic disease with multifactorial etiology and still unclear underlying pathophysiological mechanisms. Although we are witnessing and really experiencing the expansion of novel diagnostic technologies, management of glaucoma as a problem containing healthcare, social and family burden, is still rather challenging. Starting with patient's history, to gonioscopy, ONH (optic nerve head) evaluation, visual field (VF), optical coherence tomography (OCT), IOP,

CCT and CH could impact the final decision regarding the best treatment option. Still, visual fields are subjective and dependent on a variety factors and often could be difficult to assess the rate of progression. OCT has greatly changed the perception of glaucoma and become most commonly used imaging method for glaucoma detection by revealing the thickness of retinal nerve fiber layer (RNFL) and macular ganglion cell complex (GCC). Swept-source OCT (SS-OCT) has improved its technology with higher resolution and faster acquisition to image the lamina cribrosa, which is an important factor for determining the high-risk glaucoma suspects. Finally, OCT-angiography (OCT-A) has enabled insight into capillary drop-off in the peripapillary region. [10,12]. Measurement of corneal hysteresis could be very useful in the assessment of an individual's glaucoma risk, and it also obtains an objective measurement of IOP. IOP remained the only modifiable risk factor that could be treated with different modalities. Increased IOP and its 24-hour fluctuations are involved into disease progression. Lowering IOP can reduce the risk of progression by about 50%, depending on the stage of glaucoma. IOP measurement is actually measuring the pressure inside the eyeball, or, more specifically, the pressure differential across the cornea. Since glaucoma doesn't occur at the cornea, but at the ONH, IOP could serve as a surrogate for interpreting the changes on ONH. Therefore, corneal hysteresis is providing information that may be more directly related to ONH, compared with IOP or other measurements [12,13].

The average CH value of healthy adults is about 11 mmHg, which is determined by the shape of the individual's cornea. Lower CH values are registered in all types of glaucoma compared to healthy population. Lower CH values are associated with thinner RNFL, larger linear cup/disc ratio (CDR) and amount of visual field damage [14].

After the introduction of ORA in 2005, almost 700 publications have confirmed the usefulness of CH measurement and several early publications found that corneal hysteresis was associated with visual field loss. Eyes with worse VF damage tended to have lower CH than normal eyes, or glaucomatous eyes with higher hysteresis. This association seemed independent from CCT and IOP when compared to other risk factors [5,9]. The above mentioned studies were retrospective and found evidence of an association between the CH and glaucoma. But in order to determine if the CH measurement is predictive of glaucoma progression, a few prospective studies were conducted.

Studies of Nathan Congdon from Chinese University of Hong Kong, Harry Quigley from Wilmer Eye Institute and Gustavo De Moraes from New York University Medical Center showed that patients with lower hysteresis had an increased likelihood of progression, based on visual field evidence. Corneal thickness has been tied to risk of progression, but in those three

studies that compared hysteresis and corneal thickness, hysteresis proved to be a more powerful predictor of progression [1,15,16].

Congdon *et al.* conducted the first observational study to investigate the impact of CH and CCT on various indicators of glaucoma damage. The study revealed that thinner CCT was associated with glaucoma damage, and CH and axial length correlated with progressive VF worsening [15]. De Moraes *et al.* prospectively assessed glaucoma patients evaluated for IOP by GAT, CH by ORA and visual field. Researchers have found that corneal biomechanical and physical properties such as CH and CCT were highly associated with each other and with VF progression [11,16] (Figure 5).

Medeiros *et al.* prospectively analyzed baseline CH and rates of glaucoma progression over four years in 68 glaucoma subjects (114 eyes). Patients were evaluated for CH by ORA, IOP by GAT, CCT using ultrasound pachymetry and VF with the VF index. Eyes with lower CH had a statistically significant faster progression. They also found CH had greater prognostic ability than CCT: each 1 mmHg lower CH was associated with a 21% increased risk of developing glaucoma. VFs of patients with hysteresis \leq than 4 mmHg tended to progress at a faster rate. Furthermore, hysteresis accounted for three times higher risk of progression than corneal thickness and baseline CH was associated with RNFL loss over time [7, 9,11].

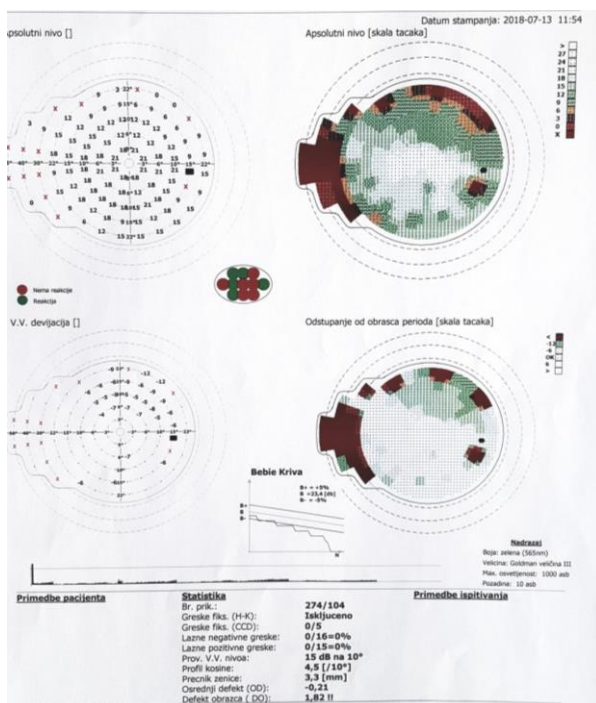


Fig. 5. Visual field in a patient with advanced glaucoma SAP Optopol, University Eye Clinic, Skopje

The findings of these studies are not consistent with the results of Carbonaro *et al.* (2014) who conducted a cross-sectional, population-based study with 1754 twin subjects. The authors found no relationship between

CH or CCT and quantitative measures of optic disc cupping that suggest CH and CCT are independent risk factors for glaucoma [17].

Sussana *et al.* (2018) conducted a prospective observational cohort study to investigate the role of CH as a risk factor for glaucoma development. The study sample included 199 glaucoma suspects followed for 4 years. The result analysis has shown that the decrease in CH represents a risk factor for developing glaucoma [18]. Zhang *et al.* (2016) in a prospective study evaluated the relationship between the CH and progressive RNFL loss in patients with glaucoma. Their study has provided further evidence that CH is an important risk factor in the assessment of glaucoma progression [19].

A number of studies have demonstrated that the pattern throughout corneal biomechanics is related to optic nerve deformation and structural changes consistent with glaucoma. Various investigators have found association between corneal hysteresis and optic nerve head morphology (ONH) [3]. There is ongoing research to show that CH might provide an indirect evidence about the ONH's biomechanical susceptibility to damage [11].

Clinical relevance of corneal hysteresis

Clinical relevance of corneal hysteresis could be confirmed in a variety of ways: to estimate the risk of glaucoma development and progression, monitoring of IOP and cornea's impact on pressure, gauging IOP response to eye drops, selective laser trabeculoplasty (SLT) and more invasive surgeries [2].

Hysteresis is also important in the management of normal tension glaucoma, due to the fact that in those patients very low hysteresis was found, which is especially important in early glaucoma. In cases of glaucoma suspects with borderline findings of other investigations, lower hysteresis could serve as good evidence for an increased risk of glaucoma [1,21].

Abnormalities in CH have been detected in a number of corneal diseases, including keratoconus, Fuchs' dystrophy and individuals with previously performed LASIK or corneal cross-linking procedure (CXL).

Integrating CH will help clinicians in better stratification of glaucoma suspects and perhaps lower the threshold for treatment enabling clinicians to take more proactive approach while optic nerve is still healthy [22].

Personally, I do not have an answer to the question why corneal hysteresis is more relevant and valuable parameter for ophthalmologists in the USA than for European glaucomatologists.

In general, maybe the best description of CH relevance was offered by Robert Weinreb, stating the following: "Hysteresis is very powerful risk factor for progression of the disease, and I think it's one that is largely overlooked. In fact, if you take hysteresis out of the central corneal thickness measurement, CCT may not even be

a risk factor for glaucoma progression. Hysteresis is absolutely critical for estimating the risk” [10].

Conclusions

√ Corneal hysteresis is the only *in vivo* measurable corneal biomechanical property.

√ Corneal hysteresis is lower in eyes with higher IOP and in patients with various types of glaucoma, such as primary open-angle and angle-closure glaucoma, normal tension glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma.

√ Low baseline corneal hysteresis is associated with greater amount of IOP reduction following various glaucoma therapies.

√ Low corneal hysteresis is associated with progressive visual field loss and structural damage of optic nerve head.

√ Compared with CCT and IOP, corneal hysteresis measurement is significantly more associated with glaucoma risk and progression.

√ Corneal compensated intraocular pressure (IOPcc) obtained by the Ocular response analyzer appears to be clinically useful tool for the accurate measurement of IOP.

√ Estimating all the above, corneal hysteresis could be considered as a new potential valuable biomarker in assessment of glaucoma development and progression. The clinical significance of hysteresis in the diagnosis and treatment of glaucoma is expected to become more explicit in near future.

Conflict of interest statement. None declared.

References

- Radcliffe NM. Hysteresis: a power tool for glaucoma care. *Review of Ophthalmology* Jan 2014.
- Radcliffe NM. Using CH to help your patients. *Review of Ophthalmology* 2019; 5-6.
- Deola M, Taylorb DA, Radcliffe NM. Corneal hysteresis and its relevance to glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2015; 26: 96-104.
- Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, *et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(6): 714-720.
- Medeiros FA, Radcliffe NM, Thimons JNY. Corneal hysteresis: an essential factor for glaucoma diagnosis and management. *Review of Ophthalmology* 2018.
- Brandt JD, Gordon MO, Gao F, *et al.* Ocular Hypertension Treatment Study Group. Adjusting intraocular pressure for central corneal thickness does not improve prediction models for primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2012; 119(3): 437-442.
- Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, *et al.* Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology* 2013; 120(8): 1533-1540.
- Luce DA. Determining *in vivo* biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surge* 2005; 31: 156-162.
- Weinreb RN, Brand JD, Radcliffe NM, *et al.* Taking glaucoma risk assessment to the next level: the role of corneal hysteresis. *Rev Optom* 2015.
- Marcos S, Kling S, Bekesi N, Dorransoro C. Corneal biomechanical properties from an air-puff corneal deformation imaging. *NASA Astrophysics Data System; Science Gov* Jan 2014.
- Medeiros FA. Corneal hysteresis & risk factors for glaucoma. *Review of Ophthalmology* 2019; 3-4.
- Berdahi J. Strategies to complete the glaucoma puzzle in patients. *Review of Ophthalmology* 2019; p 1.
- Medeiros FA, Weinreb RN. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement using the ocular response analyzer. *J Glaucoma* 2006; 15(5): 364-370.
- Liang L, Zhang R, He LY. Corneal hysteresis and glaucoma. *Int Ophthalmol* 2019; 39(8): 1909-1916. doi: 10.1007/s10792-018-1011-2. Epub 2018 Sep 5.
- Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, *et al.* Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(5): 868-875.
- De Moraes GV, Hill V, Tello C, *et al.* Lower hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression. *J Glaucoma* 2012; 21(4): 209-213.
- Carbonaro H, Hysi PG, Faby SJ, *et al.* Optic disc planimetry, corneal hysteresis, central corneal thickness and intraocular pressure as risk factors for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(2): 441-446.
- Sussana CN, Diniz-Filho A, Daga FB, *et al.* A prospective longitudinal study to investigate corneal hysteresis as a risk factor for predicting development of glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2018; 187: 148-152.
- Zhang C, Tatham AJ, Abe RY, *et al.* Corneal hysteresis and progressive retinal nerve fiber loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2016; 166: 29-36.
- Wells AP, Garvay-Heath DV, Poostchi A, *et al.* Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(8): 3262-3268.
- Chen M, Kueny L, Schwartz AL. The role of corneal hysteresis during the evaluation of patients with possible normal-tension glaucoma. *Clinical Ophthalmology* 2018; 12: 555-559.
- Schultz SK. Corneal hysteresis as a potential glaucoma biomarker. *Am J Ophthalmol* 2018 Mar; AAO; ONE Network.

Original article

CORRELATION BETWEEN ENDOMETRIAL NEOVASCULARIZATION AND RISK OF ENDOMETRIAL MALIGNANCY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

ПОВРЗАНОСТ ПОМЕЃУ НЕОВАСКУЛАРИЗАЦИЈАТА НА ЕНДОМЕТРИУМОТ СО РИЗИКОТ ОД ПОЈАВА НА ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН МАЛИГНИТЕТ КАЈ ПОСТМЕНОПАУЗАЛНИ ПАЦИЕНТКИ

Valentina Tofiloska, Goran Dimitrov, Elena Dzikova and Irena Aleksioska

University Clinic for Gynecology and Obstetrics, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Skopje, Republic of Macedonia

Abstract

endometrial malignancy

Introduction. The period that starts one year after the last menstruation is called menopause and it is divided into early and late menopause.

Aim. To examine the correlation between endometrial neovascularization and the risk of endometrial malignancy in postmenopausal women.

Methods. This is a prospective clinical study involving 120 postmenopausal patients treated at the University Clinic for Gynecology and Obstetrics-Skopje, divided into two groups: control and examination. The control group included 40 postmenopausal patients, hospitalized and operated due to urogenital pathology. The examined group consisted of 80 patients divided into two subgroups –the group with uterine bleeding and the other one without uterine bleeding. According to the ultrasound verified thickness of the endometrium, the two subgroups were divided according to endometrial thickness into: the first group with endometrial thickness from 5-8 mm; the second from >8-11 mm and the third group above 11 mm. We made ultrasound examination by measuring the resistant index (Ri) of the endometrium in both groups of patients as well as in subgroups, which were also divided into other subgroups according to endometrial thickness.

Results. The probability of endometrial malignancy was significantly increased by 0.097 times in postmenopausal patients.

Conclusion. Doppler examination of endovascular neovascularization (Ri) is a significant predictor of endometrial malignancy ($p < 0.05$). Women with endometrial Doppler $Ri > 0.42$ were 0.097 [$p = 0.029$, 95% CI = 0.012-0.787] times less likely to have endometrial cancer than women with endometrial Doppler $Ri \leq 0.42$.

Keywords: postmenopause, neovascularization,

Апстракт

Вовед. периодот што започнува една година по последната менструација се нарекува менопауза и тој е поделен на рана и доцна менопауза.

Цел. да се испита корелацијата помеѓу ендометријална неоваскуларизација и ризикот од ендометријален малигнитет кај жени во постменопауза.

Методи. Ова е проспективна клиничка студија која вклучува 120 постменопаузални пациентки третирани на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство-Скопје, поделена во две групи: контролна и испитувана група. Контролната група вклучува 40 постменопаузални пациенти, хоспитализирани и оперирани поради уrogenитална патологија. Испитуваната група се состоеше од 80 пациенти поделени во две подгрупи-групата со крварење на матката и другата без крварење на матката. Според ултразвук проверена дебелина на ендометриумот, двете подгрупи со и без крварење ги поделивме според дебелината на ендометриумот во: првата со дебелина на ендометриум од 5-8 мм; втората од >8-11мм и третата над 11мм. Направивме ултразвучен преглед со мерење на резистентниот индекс (Ri) на ендометриумот на обете групи на пациенти и исто така подгрупи кои исто така се поделени во други подгрупи според дебелината на ендометриумот како што е претходно споменато во текстот.

Резултати. Веројатноста за ендометријална малигност е значително зголемена за 0,097 пати кај пациентки во постменопауза.

Заклучок. Резистентниот индекс (Ri)-е значаен предиктор за ендометријална малигнитет ($p < 0.05$). Кај пациентките со ендометријален $Ri > 0,42$ имаат 0,097 [$p = 0,029$, 95% CI = 0,012-0,787] пати со помала веројатност да имаат ендометријален малигнитет во споредба со пациентките кај кои е $Ri \leq 0,42$.

Correspondence to: Valentina Tofiloska, University Clinic for Gynecology and Obstetrics, Ss Cyril and Methodius University of Skopje, 1000 Skopje, R. N. Macedonia; E-mail: valentinatofiloska@yahoo.com

Клучни зборови: постменопауза, неоваскуларизација, ендометријална малигност

Introduction

The period one year after the last menstrual cycle is called menopause. In this period, a new source of estrogens is estrone. It is divided into early and late menopause. Late menopause, after 70 years, is called senile. In 10-15% of cases postmenopausal bleeding is caused by endometrial cancer, and usually abnormal uterine bleeding is caused by endometrial polyps or atrophy [1]. The incidence of endometrial cancer in postmenopausal patients is 0.7%, but it increases in patients with additional risk factors [2]. In this period, abnormal uterine bleeding belongs to polyps, endometrial atrophy, endometrial hyperplasia, endometrial carcinoma, submucosal fibroid, hormone therapy, uterine or uterine infections, use of certain drugs [3], etc.

According to the International Federation of Gynecology and Oncology (FIGO) the stages are subclassified into two pathological types. Type 1-estrogen-dependent [4] in which in 30-80% of cases the mutation of the PTEN gene is responsible for this type of malignant tumor. It occurs from complex atypical hyperplasia [5], it is associated with estrogen stimulation and is not aggressive [6]. Type 2-neurostrogen-dependent endometrial cancer is poorly differentiated, with a deep myometrial invasion, including lymph nodes, low progestin sensitivity and 58% five-year survival [7,8]. It develops from an atrophic endometrium and is not associated with hormone stimulation [6]; metastasizes and grows outside the uterine hull [6]. Mutations of the P53 gene occur in 50% of cases. Papillary serous mesonephroma belongs to this group. This neoplasm is very aggressive.

Aim

The purpose of the study was to investigate the predictive role by measuring the resistant index (Ri) of endometrial neovascularization in the onset of endometrial malignancy in postmenopausal patients.

Material and methods

This is a prospective clinical study involving 120 postmenopausal patients treated at the University Clinic for Gynecology and Obstetrics-Skopje, divided into two groups: control and examined. The control group included 40 postmenopausal patients, hospitalized and operated due to urogenital pathology. The examined group consisted of 80 patients divided into two subgroups-the group with uterine bleeding and the other one without uterine bleeding. According to the ultrasound verified thickness of the endometrium, the two subgroups were divided according to endometrial thick-

ness into: the first group with endometrial thickness from 5-8 mm; the second from >8-11 mm and the third above 11 mm. We made ultrasound examination by measuring the resistant index (Ri) of the endometrium in both groups of patients as well as in subgroups, which were also divided into other subgroups according to endometrial thickness.

The study excluded patients in generative reproductive age, patients who were not able to do fractional exploratory curettage, patients with a personal history of malignant disease (past or current), patients with a personal anemia for benign or malignant tumors of the ovary, breast cancer patients treated with tamoxifen, patients with any pelvic surgery due to other gynecological pathology.

Statistical analysis

The data during the survey were analyzed with the statistical package SPSS 20.0. The Pearson Chi square homogeneity test was used to establish an association between certain attributive dichotomies of the two groups of respondents. The Shapiro-Wilk W test was used to determine the frequency distribution of certain variables. To test the significance of difference between two and more numerical variables with regular or irregular distribution of frequencies the Student's T-test for independent samples, the Mann Whitney U test and the Kruskal-Wallis ANOVA test were used. A significance level of $p < 0.05$ was used to determine the statistical significance.

Results

Descriptive analysis of the sample according to Doppler examination of endovascular neovascularization

Patients from both groups were analyzed according to the results of the Doppler examination of endovascular neovascularization (Ri), which is legal in all patients in the sample (Table 1). The mean Doppler level of endometrial neovascularization (Ri) in all patients was 0.1 ± 0.2 , with a minimum value of zero and a maximum value of 1. In the study group of patients, the average Doppler value of endometrial neovascularization (Ri) was 0.2 ± 0.2 , with a minimum value of zero and a maximum value of 1. In the control group, the mean Doppler value of endometrial neovascularization (Ri) was 0 ± 0 , with a minimum and maximum value of zero. According to the media analysis, 50% of patients surveyed/survived??, i.e. the control group had a Doppler value of endometrial neovascularization (Ri) higher than the consequent IQR = 0 (0-0.5) vs. IQR=0 (0-0). There was a significant difference between patients of the two groups ($p < 0.05$) in terms of the value

Table 1. Descriptive analysis in both groups and Doppler examination of endometrial neovascularization (Ri)

group	(Means)	number	(Std. Dev.)	minimum (Min)	maximum (Max)	mediana (IQR)
Examination	0.22	80	0.25	0	1	0 (0-0.5)
Control	0	40	0	0	0	0 (0-0)
Total value	0.15	120	0.23	0	1	0 (0-0.4)

Mann-Whitney U Test: Z=4.231 p=0.00004*, *significant for p<0.05

of Doppler examination of endometrial neovascularization (Ri) (Mann-Whitney U Test: Z=4.231 p=0.00004).

Analysis of the examined group according to endometrial thickness and Doppler examination of the endometrium (Ri)

Patients from the examined group were divided into three subgroups according to the thickness of the endometrium, and an analysis was made of the value of Doppler examination of endovascular neovascularization (Ri) in each of them (Table 2). In the first subgroup with an endometrial thickness of 5 to 8 mm, the mean Doppler value of endometrial neovascularization (Ri) was 0.2±0.2, with a minimum of zero and a maximum of 0.56. According to the media analysis, 50% of patients in this subgroup had a Doppler value of endometrial neovascularization (Ri) higher than IQR = 0.56

(0-0.45). In the second subgroup with endometrial thickness <8 mm-11 mm, the mean Doppler value of endometrial neovascularization (Ri) was 0.18±0.23, with a minimum value of zero and a maximum of 0.55. According to the median analysis, 50% of patients in this subgroup had a Doppler examination value of endometrial neovascularization (Ri) higher than IQR=0 (0-0.42). In the third subgroup with endometrial thickness <11 mm, the mean Doppler value of endometrial neovascularization (Ri) was 0.30±0.27, with a minimum value of zero and a maximum value of 1. According to media analysis, 50% of patients of this subgroup had a Doppler value of endometrial neovascularization (Ri) higher than IQR=0.4 (0-0.47). The tabular presentation of the descriptive analysis of the examined group by subgroups according to Doppler value of endometrial neovascularization is given in Table 2.

Table 2. Descriptive analysis of the examined group by thickness of endometrium and Doppler values of endometrium (Ri)

subgroups	(Means)	number	(Std. Dev.)	minimum (Min)	maximum (Max)	mediana (IQR)
5 – 8 mm	0.20	36	0.24	0	0.56	0 (0-0.45)
<8 – 11 mm	0.18	17	0.23	0	0.55	0 (0-0.42)
<11 mm	0.30	27	0.27	0	1	0.4 (0-0.47)
Total value	0.22	80	0.25	0	1	0 (0-0.5)

Kruskal-Wallis ANOVA: H=2.722 p=0.2564, *significant for p<0.05

Analysis of the examined group according to uterine bleeding and Doppler examination of endometrial neovascularization (Ri)

Within the examined group, additional analysis of the groups without/with uterine bleeding and Doppler examination of endometrial neovascularization was performed

(Table 3). In the group without uterine bleeding, the mean Doppler value of endometrial neovascularization (Ri) was 0.23±0.23, with a minimum of zero and a maximum of 0.55. Fifty percentages of patients in this subgroup had a Doppler (Ri) examination of endometrial neovascularization higher than IQR=0 (0-0.46). In the group with uterine bleeding, the mean

Table 3. Descriptive analysis of the examined group with uterine bleeding and Doppler examination of endometrial neovascularization (Ri)

Uterine bleeding	(Means)	number	(Std. Dev.)	minimum (Min)	maximum (Max)	mediana (IQR)
No	0.23	40	0.23	0	0.55	0.19 (0-0.46)
Yes	0.23	40	0.27	0	1	0 (0-0.46)
Total amount	0.23	80	0.25	0	1	0 (0-0.46)

Mann-Whitney U Test: Z=-0.192 p=0.9846, *significant for p<0.05

Doppler value of endometrial neovascularization (Ri) was 0.23±0.27, with a minimum of zero and a maximum of 1. According to media analysis, 50% of patients had endometrial Doppler of IQR=0 (0-0.46). For p>0.05, there was no statistically significant difference between the groups without / with uterine bleeding and

Doppler examination of endometrial neovascularization (Ri) (Mann-Whitney U Test: Z =-0.1347 p=0.0893).

Analysis of groups without / with uterine bleeding according to endometrial thickness and Doppler examination of the endometrium (Ri)

An analysis of the group without uterine bleeding was performed according to endometrial thickness and endometrial Doppler (Ri) (Table 4). The analysis showed that the highest Doppler value of endometrial neovascularization (Ri) had the subgroup with endometrial thickness <11 mm, 0.33±0.23, followed by 0.21±0.23 in the subgroup with endometrial thickness <8 -11 mm

and 0.19±0.24 in the endometrial thickness group of 5 to 8 mm. For p>0.05, there was no significant difference between the subgroups according to different endometrial thickness and Doppler values of endometrial neovascularization (Ri) (Kruskal-Wallis ANOVA test: H=2.287, p=0.3187).

Table 4. Analysis of the group without uterine bleeding by thickness of endometrium and Doppler endometrial examination (Ri)

subgroups	(Means)	number	(Std. Dev.)	minimum (Min)	maximum (Max)	mediana (IQR)
5 - 8mm	0.19	19	0.24	0	0.55	0 (0-0.46)
<8 - 11mm	0.21	11	0.23	0	0.48	0 (0-0.42)
<11mm	0.33	10	0.23	0	0.56	0.4 (0-0.46)

An analysis of the group with uterine bleeding was performed according to endometrial thickness and Doppler values of endometrial neovascularization examination (Table 5). The analysis showed that the highest average level of Doppler examination of endometrial neovascularization (Ri) was in the subgroup with endometrial thickness <11 mm, 0.25±0.25, followed by

0.19±0.24 in the subgroup with endometrial thickness 5-8 mm and 0.14±0.22 in the endometrial thickness group <8-11 mm. For p>0.05, there was no significant difference between the subgroups according to different endometrial thickness and Doppler values of endometrial neovascularization (Ri) (Kruskal-Wallis ANOVA test: H=1.0796, p=0.5829).

Table 5. Analysis of the group with uterine bleeding according to the thickness of endometrium and Doppler examination of the endometrium (Ri)

subgroups	(Means)	number	(Std. Dev.)	minimum (Min)	maximum (Max)	mediana (IQR)
5 - 8 mm	0.19	17	0.24	0	0.56	0 (0-0.45)
<8 - 11 mm	0.17	6	0.26	0	0.55	0 (0-0.45)
<11 mm	0.28	17	0.30	0	1	0.4 (0-0.47)

Kruskal-Wallis ANOVA test: H=0.9472 p=0.6227, *significant for p<0.05

The predictive role of certain parameters in relation to the occurrence of endometrial malignancy in the subjects

of the examined group was tested using binary logistic regression analysis.

Binary logistic regression analysis of the predictive role of certain parameters in relation to endometrial malignancy - examined group

Variable	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Reference category Ri ≤ 0.42								
Ri >0.42	(2.335)	1.069	4.770	1	.029*	.097	.012	.787

* significant for p<0,05

Doppler examination of endometrial neovascularization (Ri) was a significant predictor of endometrial malignancy (p<0.05). Women with endometrial Ri>0.42 were 0.097 [p=0.029, 95% CI=0.012-0.787] times less likely to have endometrial cancer than women without endometrial Ri≤0.42.

Discussion

Doppler examination of endovascular neovascularization (Ri) is a significant predictor of endometrial malignancy (p<0.05). Women with endometrial Doppler Ri>0.42 were 0.097 [p=0.029, 95% CI=0.012-0.787] times less likely to have endometrial cancer than women with endometrial Doppler Ri ≤ 0.42.

Alcazar *et al.* found a significantly lower resistance index in intratumoral tissues [9]. Kurjak and Kupeshik also found a low vascular resistance index (Ri=0.42. 0.02) in blood vessels in the central parts of the lesion as well as in the surrounding invasive myometrial blood vessels. They believe that they are the result of endothelial membrane deficiency [10]. Opolskiene *et al.* [11] examined the vascular model of endometrial malignancy, finding a low sensitivity of 80% and a specificity of 54% of power Doppler for endometrial malignancy.

Conclusion

The use of power Doppler as a secondary test in patients with postmenopausal bleeding is useful in

marking/differentiating endometrial cancer from other causes of endometrial obesity. It can also be a promising screening tool in asymptomatic postmenopausal patients at risk for endometrial cancer.

Conflict of interest statement. None declared.

References

1. Breijer MC, Timmermans A, van Doorn HC. Diagnostic strategies for postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol Int* 2010; 2010: 850812. [[PMID:20169169](#)]
2. Null DB, Weiland CM, Camlibel AR. Postmenopausal bleeding—first steps in the workup. *J Fam Pract* 2012; 61(10): 597-604. [[PMID:23106061](#)]
3. APGO educational series on womens health issues. Clinical management of abnormal uterine bleeding. *Association of Professors of Gynecology and Obstetrics* 2006.
4. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2): 103-104. [[Medline](#)].
5. Bjorge T, Stocks T, Lukanova A. Metabolic syndrome and endometrial carcinoma. *Am J Epidemiol* 2010; 171(8): 892-902. [[Medline](#)].
6. Kernochan LE, Garcia RL. Carcinosarcomas (malignant mixed Müllerian tumor) of the uterus: advances in elucidation of biologic and clinical characteristics. *J Natl ComprCancNetw* 2009; 7(5): 550-556; quiz 557. [[Medline](#)].
7. Bokhman JV. Two pathogenic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15(1): 10-17.
8. Bandera CA, Boyd J. The molecular genetics of endometrial carcinoma. *Prog Clin Biol Res* 1997; 396: 185-203.
9. Alcazar JL, Galan JM, Jurado M, Lopez C. Intratumoral blood flow analysis in endometrial carcinoma: correlation with tumor characteristics and risk of recurrence. *Gynecol Oncol* 2002; 84(2): 258-262.
10. Kupesic S, Kurjak A. Uterine lesions. *Medicinski glasnik* 2005; 2(2): 49-59.
11. Opolskiene G, Valentin L. Ultrasound assesment of endometrial morphology and vascularity to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonografic endometrial thickness >4.5mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(3): 332-340.

Original article

OSTEODENSITOMETRIC ASPECTS OF BONE IN LIMB LENGTHENING AND DEFORMITY CORRECTION

ОСТЕОДЕНЗИТОМЕТРИСКИ АСПЕКТИ НА КОСКЕНОТО ТКИВО ПРИ ЕЛОНГАЦИИ И КОРЕКЦИИ НА ДЕФОРМАЦИИ НА ЕКСТРЕМИТЕТИТЕ

Nenad Atanasov, Milan Samardziski, Daniela Georgieva, Roza Dzoleva Tolevska, Viktor Kamnar and Aleksandar Saveski

University Clinic for Orthopedic Surgery, Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Introduction. Osteodensitometric examination of extremities in surgical lengthening and/or correction of deformities is of crucial importance for assessment of new bone formation. The purpose of this study was to determine the influence of etiopathogenesis on osteodensitometric results in patients treated by Ilizarov method.

Methods. Fifty patients were treated by Ilizarov method of limb lengthening or deformity correction at the University Clinic for Orthopaedic Surgery in Skopje, and analyzed in the period from 2013 to 2019. The patients were divided in two groups. The first group was consisted of 27 patients with limb lengthening because of congenital shortening. The second group was consisted of 23 patients treated for acquired limb deformities. The results in both groups were received in three stages of new bone formation and were based on appearance of 3 densitometric parameters at the distraction/compression site in 79 analyzed bones.

Results. The differences between the presentation of all densitometric bone parameters in different stages of new bone formation were statistically significant in both groups, analyzed separately. The comparative analysis between the two groups showed a statistically significant difference in the presence of cystic formations in the third stage (Pearson Chi-square test 4.46699, $df=1$, $p=0.034$).

Discussion and conclusions. Almost no statistical significance in the differences between both groups of patients in the presence of 3 densitometric parameters in 3 stages of new bone formation has indicated a minor influence of etiopathogenetic background, age and type of surgical correction on the new bone formation in patients treated by gradual lengthening or correction of limb deformities.

Keywords: limb lengthening, correction, osteodensitometry

Апстракт

Вовед. Остеодензитометриското испитување на екстремитетите, при хируршкото издолжување и/или корекција на деформитетите, е од големо значење во проценката на новото коскено формирање. Целта на овој труд е да го одреди влијанието на етиопатогенезата врз остеодензитометриските резултати кај пациенти лекувани по методот на Илизаров.

Методи. Во оваа студија се анализирани 50 пациенти, третирани со издолжување или корекција на деформитети, според методот на Илизаров на Универзитетската клиника за ортопедски болести во Скопје, во периодот од 2013 до 2019 година. Пациентите се поделени во две групи. Првата група се состои од 27 пациенти со издолжување на екстремитетите, заради вродено скратување. Втората група вклучува 23 пациенти, третирани заради стекнати деформитети на екстремитетите. Резултатите од двете групи испитаници се добиени во три стадиуми на ново коскено формирање, а се базираат на застапеноста на три остеодензитометриски параметри во просторот на дистракција/компресија кај 79 анализирани коски.

Резултати. Разликите во присуството на сите остеодензитометриски коскени параметри во различните стадиуми на коскено формирање, покажуваат статистичка значајност кај двете групи поединечно. Компаративната анализа меѓу двете групи покажува статистички значајна разлика само во застапеноста на цистичните формации во третиот стадиум. (Pearson Chi-square test 4,46699, $df=1$, $p=0,034$).

Дискусија и заклучок. Ретката статистичка значајност во разликите меѓу двете групи пациенти, во поглед на присуството на трите остеодензитометриски параметри во трите стадиуми, индицира минорно влијание на етиопатогенетскиот фактор, возраста и видот на хируршката корекција врз новото коскено создавање кај пациенти лекувани со методот на Илизаров.

Клучни зборови: Издолжување на екстремитети, корекција, остеодензитометрија

Introduction

Clinical, radiographic and ultrasonographic methods of examination can be of great value in assessment of new bone formation (NBF) in patients treated with distraction-compression method by Ilizarov. Nevertheless, clinical experiences indicate that an isolated use of one of the above-mentioned methods is not sufficient for more precise definition of new bone formation, especially from a point of view of estimation the mechanical properties of newly formed bone in consolidation and remodeling stages, as final stages of bone healing. Therefore, the use of an additional diagnostic method both for quantitative and qualitative evaluation of new bone throughout the treatment by the method of Ilizarov such as dual energy X-ray absorptiometry (DXA), is more than necessary.

The fundamental principle of DXA is presented as a measurement of transmission of X-rays with a high and low energy inside the body. The mathematical model for calculating the values of bone density can be explained by an exponential equation presenting the body in a simplified form of a two-compartment model consisted of bone mineral, on one side and soft tissue, on the another. The bone mineral is a thick and dense constituent consisted predominantly of calcium and phosphorus molecules, both with rather high atomic mass, whereas the soft tissue is presented as a mixture of muscle, fat tissue, skin and water, with significantly lower specific density and lower atomic mass, due to its main constituents (hydrogen, carbon and oxygen). In contact with the same photon energy,

soft tissue and bone present a different coefficient of attenuation, hence the equation is the following:

$$I = I_0 \exp(-(\mu_B MB + \mu_S MS))$$

B = bone and S = soft tissue.

Different X-ray energies refer to different coefficients of attenuation, thereby leading to two equations, one for low energy and the other for high energy photons:

$$I_L = I_{L0} \exp(-\mu_{LB} MB - \mu_{LS} MS)$$

$$I_H = I_{H0} \exp(-\mu_{HB} MB - \mu_{HS} MS)$$

L = low energy photons and H = high energy photons.

Both equations refer to MB i.e. density of a determined bone area

$$MB = \frac{\ln(I_{L0} / I_L) - k \ln(I_{H0} / I_H)}{\mu_{LB} - k \mu_{HB}}$$

and $k = \mu_{LS} / \mu_{HS}$.

Determination of k means a precise calculation of the bone density of a certain bone area, MB. The bone density is calculated for every scanned point, e.g. pixel of the scanned bone area, whereas gradual linear moving of the generator and detector enables creation of the bone profile, pixel by pixel, and eventually the visual presentation of the whole area with the calculated bone density. Determination of the initial and the final margin is possible by using an algorithm for detection of margins of a bone area, which is very useful in qualitative assessment of new bone formation at the distraction site [1]. The average value of the bone mineral density (BMD) and the scanned bone area (BA) enables calculation of the actual bone mineral content (BMC) in the presented area of interest (Figure 1).

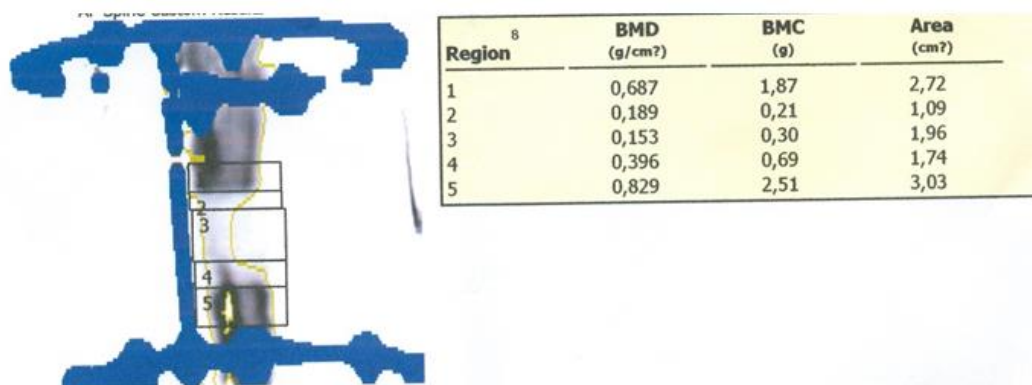


Fig. 1. Visual presentation and quantitative evaluation of new bone formation (NBF) at the distraction site on the lengthened segment through estimation of bone mineral density (BMD) and bone mineral content (BMC)

In addition to the importance of osteodensitometry as a quantitative method, visual assessment of the indicators of new bone formation is also of great value, especially in a simultaneous monitoring of the site of distraction/correction together with the native radiography and ultrasonography (Figure 2).

The purpose of this study was to analyze certain osteo-

densitometric bone parameters in order to achieve a proper and precise estimation of the rate and dynamics of new bone formation, as well as to determine the influence of etiopathogenic pattern on the biological response of the segment and whole extremity through the presentation of those densitometric parameters.

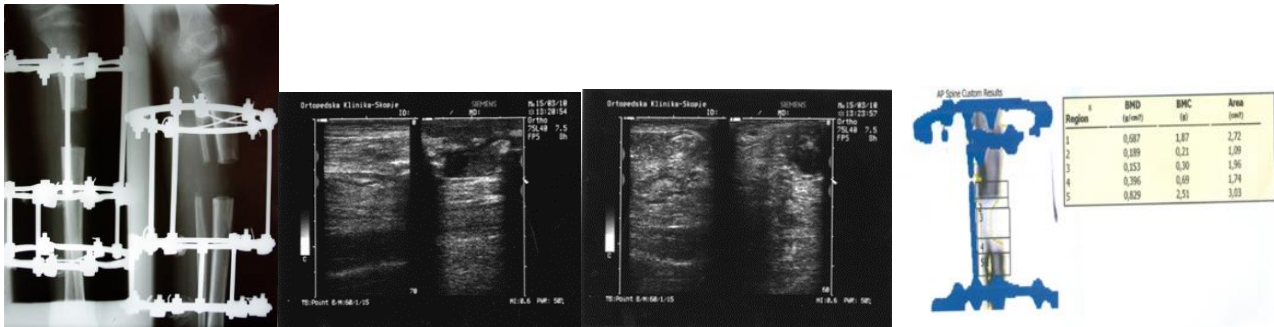


Fig. 2. Simultaneous monitoring of new bone formation using three diagnostic methods

Material and methods

The clinical material was consisted of 50 patients analyzed in a prospective study, surgically treated by Ilizarov method of limb lengthening or deformity correction at the University Clinic for Orthopaedic Surgery in Skopje, in a period of seven years (2013-2019). The patients were divided in two groups. The first group was consisted of 27 patients who underwent a limb lengthening treatment according to the Ilizarov method because of a segmental shortening caused by congenital anomalies of the limbs. The second group was consisted of 23 patients treated by the method of Ilizarov, because of acquired limb deformities. In 7 of the



Fig. 3. Lengthening of left lower leg using the Ilizarov method in a female patient with congenital shortening

patients in this group, a compressive arthrodesis was performed on equal number of segments i.e. joints, whereas the remaining 16 patients underwent a surgical correction of bone deformities or fixation and compression of the bone segments according to the Ilizarov method. In all the examined patients, the surgical treatment was performed only on one limb segment (Figure 3).

The apparatus used in the examination in this study was Lunardpxntwith EnCorev9, modified for a specific monitoring of the site of new bone formation. For precise visualization and determining of osteodensitometric indicators evaluated in the study, attention was concentrated upon following standards during the osteodensitometric examination:

- Optimal positioning of the patient,
- Horizontal position of the examined segment,
- Enabling of internal rotation of the lower limb of 20° in order to avoid a superposition of tibia and fibula,
- Maintaining the position using medial and lateral mechanical stabilizers,
- Regular position of bone area of interest,
- Clear visual osteodensitometric presentation including the proximal and distal pins near the scanned bone area.

A comparative analysis was performed on 79 examined bones, within each separate group of patients, between the results received in the three different stages of new bone formation, as well as between the two groups of patients, on the results received at the same stage of bone formation. The analysis was based on appearance of 3 osteodensitometric parameters-bone indicators at the distraction/correction site:

1. Initial elements of new bone formation
2. Cystic formations
3. Cortical margin

The analyzed results in both groups were received in three stages of new bone formation:

1. Stage of initial new bone formation
2. Stage of strain of tension/compression and advanced new bone formation
3. Stage of mineralization, bone consolidation and remodeling

Results

A total number of 50 patients treated by the method of Ilizarov at the University Clinic for Orthopaedic Surgery in Skopje, from 2013 to 2019, were analyzed in this study. They were divided in two groups, depending on the etiopathogenic pattern of treated diseases, as well as on the type of surgical treatment within the method. The first group was consisted of 27 patients

treated with a limb lengthening by the Ilizarov method because of a congenital segmental shortening, and the second group consisted of 23 patients, with fixation, compression or deformity correction because of acquired segmental deformities. The comparative analysis in the first group was based on the results of the osteodensitometric examination on 27 segments and 41 bones, whereas in the second group the number of segments was 23 with 38 bones. The age difference between two of the analyzed groups of patients presented a statistical significance. The mean age of the patients in the group with congenital anomalies of the limbs was 14,18, highly significantly lower according to T-test than the mean age of the patients in the group with acquired limb deformities (43.09) ($p < 0.001$).

The first part of the study was in fact an examination of the presence of three osteodensitometric indicators of NBF as a comparison of the number of analyzed bones with a clear visualization of the mentioned indicators on one side, and the whole number of analyzed bones on the other, within each group separately. The results were received for each of the three stages of NBF (Figure 4), and presented highly significant differences between the presence of the above-mentioned three osteodensitometric indicators of new bone formation, for each group separately. (McNemar and CochranQ test). Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

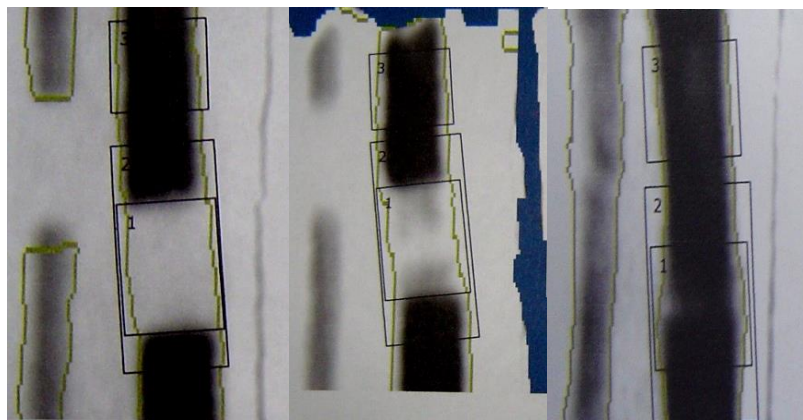


Fig. 4. Osteodensitometric examination at distraction site in I, II and III stage of new bone formation in a female 13-year-old patient with limb lengthening because of congenital hypoplasia of lower extremity

The second part of the study was a comparative analysis of the results of the two etiopathogenic groups of patients with regard to presence of the three above-mentioned osteodensitometric indicators of NBF. The analysis revealed no statistically significant differences in the presence of initial indicators of new bone in each stage of NBF, according to Pearson Chi square test, and similar results were obtained with regard to presence

of cortical margin throughout the whole process of new bone formation (Pearson Chi-square and Yates Chi-square test). The only statistical significance in the differences between the two groups of analyzed patients i.e. bones was in the presence of cystic changes at the site of NBF in the third stage (Pearson Chi-square test 4.46699, $df = 1$, $p = 0.034$) (Table 1).

Table 1. Osteodensitometric presence of cystic changes at the site of NBF in the third stage in two groups of patients

Cystic formations in the third stage of bone formation	Group with congenital shortening	Group with acquired deformities	Total
No	29(70.73%)	18(47.37%)	47
Yes	12(29.27%)	20(52.63%)	32
Total	41	38	79

The presented significance in the differences between the first group of patients with surgical lengthening because of the congenital segmental shortening and the second group with segmental correction, compression or fixation because of the acquired deformity, was a result of the significantly larger number of patients presenting cystic changes at the site of newly formed bone in the second group, in the third stage of NBF.

Discussion

The extent of new bone formation (NBF) in the method of strain of tension and/or compression using the Ilizarov external frame depends on a plenty of biologic and mechanical factors having a constant influence on the whole biologic response of the segment i.e. the whole extremity in all stages of distraction/compression. Some

of them are a stability of fixation, surgical cutting of bone, dynamics of surgical correction etc. [2,3]. The necessity of precise determination of rate, frequency and rhythm of the artificial strain of tension and/or compression on the segment in the distraction-compression method inevitably leads to widening of possibilities of evaluation of new bone formation (NBF) by the use of dual energy X-ray absorptiometry (DXA), both as a quantitative method for measuring bone mineral density (BMD) and bone mineral content (BMC) and as a qualitative method for densitometric visualization of bone indicators at the site of NBF. In the last decades of the 20th century, different diagnostic methods of monitoring of osteogenesis between the osteotomized fragments of bone have been promoted as a new possibility of complementary examination. SPA (single photon absorptiometry) and DPA (dual photon absorptiometry) in that sense were the initial quantitative techniques with remarkable results [4], whereas the next experimental studies present the results of detection of NBF, using DXA and quantitative computed tomography (Q-CT) in correlation with histologic examinations on animals on the tenth day of distraction. Cystic degeneration in the zone of NBF according to the results of these studies could be clearly demonstrated by using Q-CT as a diagnostic method of choice [5-8]. Although in most studies osteodensitometry is used as a method of quantitative assessment of newly generated bone, in the last decades it has been used in the presentation of qualitative data towards NBF, together with the other noninvasive methods [9-11]. In some studies, presentation of a new bone tissue using DXA and ultrasonography occurs two weeks from the beginning of distraction, whereas the first detection of a newly formed bone on the native radiographs is presented in the period of 4-8 week since the distraction process has started [12-14]. Our experiences present a sparse osteodensitometric presentation of the initial indicators of NBF, especially compared to diagnostic ultrasonography in all the stages of bone formation.

The analysis of our material was performed on the results obtained from two different groups of patients, from the point of view of the type of surgical procedure using the method of Ilizarov, as well as from the point of view of the etiopathogenic pattern of the treated deformities. Additionally, in each of both groups, the results were analyzed considering the number of bones in which each of the three osteodensitometric bone indicators was registered in every stage of bone formation separately. This comparative analysis revealed statistically significant differences in different stages of bone formation toward the presence of all of the examined indicators of new bone formation, e.g. initial elements of new bone formation, cystic formations, as well as cortical margin at the site of bone formation. This di-

ference was registered in both groups of patients separately, in all stages of new bone formation. The results of the comparative analysis between the two groups showed a statistically significant difference in the presence of cystic formations at the site of bone formation between the two groups of patients in the third stage of bone formation. All the other stages presented no statistically significant difference between the two groups of patients from the point of view of presence of the above-mentioned examined osteodensitometric indicators of new bone formation.

Therefore, the results indicated a minor influence of etiopathogenic pattern of the treated patients by Ilizarov method on the rate and dynamics of NBF. Furthermore, the high statistical significance in the difference of the mean values for the age of the patients in the two analyzed groups (14.46 in the first and 43.42 in the second group, $p=0.000$ according to T-test) almost completely excluded the age as an influential factor on the rate and dynamics of NBF in our study. The type of surgical treatment by the Ilizarov method was pretty different in the two examined groups of patients in our study, however, rather uniform results in the presence of osteodensitometric indicators in the two groups presented a discrete influence of the type of surgical treatment on the rate and dynamics in the process of bone formation.

In the third stage of NBF, the results revealed a sensitivity of osteodensitometry as a qualitative method in detection of cystic changes at the site of bone formation (especially in the group of patients treated with acquired deformities), which means detection of small zones of evident crisis in the process of bone mineralization, typical for the consolidation and remodeling stage. This kind of visual presentation can promote some new modalities of selective quantitative examination of tiny bone areas with rather low values of BMD and BMC, which can improve the analysis of bone structure within the space of newly formed bone at the end of bone healing.

Conclusion

Osteodensitometric evaluation of NBF at the distraction/compression site in patients treated by Ilizarov method is of great importance not only for determination of parameters of bone density and bone content, but as a method of qualitative analysis in the process of bone formation, as well. Sensitivity of the method in visualization of tiny cystic formations at the site of the newly formed bone in stage of bone consolidation and remodeling opens new perspectives in quantitative examination of rather small bone areas, which means a contribution to more precise definition of bone structure in the zone of new bone formation.

Conflict of interest statement. None declared.

References

1. Crabtree NJ, Kent K, Zemel B. Acquisition of DXA in children and adolescents. Bone Densitometry in Growing Patients. *Humana Press, Totowa, NJ* 2007: 81.
2. Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: The influence of stability of fixation and soft tissues preservation. *Clin Orthop* 1989; 238: 249-281.
3. Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: The influence of the rate of frequency of distraction. *Clin Orthop* 1989; 239: 263-285.
4. Peretti G, Memeo A, Paronzini A, Marinoni EC. Methods for the study of bone regeneration in lengthening of the limbs. *Ital J Orthop Traumatol* 1988; 15: 217-221.
5. Markel MD, Chao EYS. Noninvasive monitoring techniques for quantitative description of callus mineral content and mechanical properties. *Clin Orthop* 1993; 293: 37-45.
6. Aronson J. Experimental and clinical experience with distraction osteogenesis. *Cleft Palate Craniofac J* 1997; 31: 473-481.
7. Eski M, Ilgan S, Cil Y, *et al.* Assessment of Distraction Regenerate Using Quantitative Bone Scintigraphy. *Annals of Plastic Surgery* 2007; 58(3): 328-334.
8. Suresh Kumar T, Swagat Mahapatra. Assessment of Regenerate in Limbs by Ilizarov External Fixation. *International Journal of Scientific Study* 2016; 4(4): 97-101.
9. Saw A, Manimaran S, Faizal S, Bulgiba AM. Use of Radiographic Densitometry to Predict the Bone Healing Index in Distraction Osteogenesis. *Malaysian Orthopaedic Journal* 2008; 2(1): 44-48.
10. Saran N, Hamdy R. DEXA as a Predictor of Fixator Removal in Distraction Osteogenesis. *Clin OrthopRelat Res* 2008; 466(12): 2955-2961.
11. Simpson AHRW, Kenright J. Fracture after distraction osteogenesis. *Bone Joint Surg [Br]* 2000; 82-B: 659-665.
12. Galina Viktorovna Diachkova, Konstantin Igorevich Novikov, Konstantin Aleksandrovich Diachkov, *et al.* Radiomorphological Manifestations of Femoral and Tibial Cortical Bones at Different Stages of Limb Lengthening. *Indian J Orthop* 2019; 53(4): 567-573.
13. Maffulli N, Cheng JC, Sher A, and Lam TP. Dual-energy X-ray absorptiometry predicts bone formation in lower limb callotasis lengthening. *Ann R Coll Surg Engl* 1997; 79(4): 250-256.
14. Eyres KS, Bell MJ, Kanis JA. Methods of assessing new bone formation during limb lengthening. Ultrasonography, dual energy X-ray absorptiometry and radiography compared. *J Bone Joint Surg [Br]* 1993; 75: 358-364.

Original article

THE IMPACT OF THYROID STIMULATING HORMONE(TSH), TOTAL THYROXINE (TT4) AND URINARY IODINE CONCENTRATION (UIC) ON NEONATAL OUTCOME AND PRETERM DELIVERY

КОРЕЛАЦИЈА НА НИВОТО НА ТИРЕОСТИМУЛИРАЧКИОТ ХОРМОН (TSH), ТИРОКСИНОТ (TT4), УРИНАРНАТА ЈОДНА КОНЦЕНТРАЦИЈА И ПРЕДВРЕМЕНОТО ПОРОДУВАЊЕ

Maja Avramovska¹, Borislav Karanfilski², Olivija Vaskova³, Goran Dimitrov⁴, Gligor Tofoski⁴, Elena Dzikova⁴, Katerina Nikoloska⁴, Ana Daneva Markova⁴ and Aleksandar Sikole⁵

¹Clinical Hospital "Dr. Trifun Panovski" - Bitola, ²National Committee for Iodine Deficiency, Ministry of Health, Skopje, ³Institute for Pathophysiology and Nuclear Medicine, Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, ⁴Clinic for Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, ⁵University Clinic for Nephrology, Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Introduction. Impaired maternal thyroid metabolism is associated with poor outcomes for the mother, the developing newborn and preterm delivery. The aim of this study was to investigate the impact of thyroid stimulating hormone (TSH), total thyroxine (TT4) and urinary iodine concentration (UIC) on neonatal outcome and preterm delivery.

Methods. From the cohort of 358 healthy pregnant women (mean age 30.15±5.26 years) three subgroups were formed according to gestational week of pregnancy. TSH and TT4 were analyzed with time-resolved fluoroimmunoassay and UIC by mass spectrometry. Correlation of thyroid parameters with other variables was analyzed by Pierson's correlation test. Logistic regression was used to predict the neonatal outcome and preterm delivery. Receiver operating characteristics curve analysis was used to calculate cut-off value of TT4 as predictors of treating preterm delivery (TPD).

Results. There was a statistically significant difference in TSH (0.471±0.82 mIU/L vs. 0.544±0.337 mIU/L, P=0.016) between prematurely delivered and delivered at term. TSH had a statistically significant predictive impact on the TPD in the second trimester (Exp β=-0.0532, Wald=4.6003, P=0.032). TT4 assumed a predictive impact in the third trimester (Exp β=1.0227, Wald=6.0254, P=0.014). The cut-off point of TT4 in detecting of TPD was 131.3 nmol/L, area under the curve =0.66.

Conclusion. The results of this study suggest that values of maternal TT4 and TSH show possible predictive impact of preterm birth in the second and third trimester, which varies by gestational age.

Keywords: thyroid stimulating hormone, total thyroxine, urinary iodine concentration, preterm delivery

Апстракт

Вовед. Нарушениот метаболизам на мајчината тироидната жлезда е поврзан со лош исход за мајката, развојот на новороденчето и предвременото породување. Целта на оваа студија беше да се испита корелацијата помеѓу тироестимулирачкиот хормон (TSH), вкупниот тироксин (TT4) и уринарната јодна концентрација (UIC) со неонаталниот исход и предвременото породување.

Методи. Од групата 358 здрави бремени жени (средна возраст од 30,15±5,26 години) беа формирани три подгрупи според гестациската недела од бременоста. TSH и TT4 беа анализирани со автоматска флуороимунолошка анализа, а UIC со масна спектрометрија. Корелацијата на тироидните параметри со другите варијабли беше анализирана со Пирсоновиот тест за корелација. За да се предвиди неонаталниот исход и предвременото породување беше користена логистичка регресија. Анализата на ROC кривата беше употребена за да се пресмета пресечената вредност на TT4 како предиктор за заканувачко предвременно породување (TPD).

Резултати. Откривме статистички значајна разлика кај TSH (0.471±0.82 mIU/L vs. 0.544±0.337 mIU/L, P=0.016) помеѓу предвреме родените и родените во термин. TSH има статистички значајно предиктивно влијание на предвременото породување во вториот триместар (Exp β=-0.0532, Wald=4.6003, P=0.032). TT4 има можно предикторно влијание во третиот триместар (Exp β=1.0227, Wald=6.0254, P=0.014). Пресечната точка на TT4 во откривање на TPD е 131.3 nmol/L, површината под кривата = 0.66.

Correspondence to: Maja Avramovska, Clinical Hospital "Dr. Trifun Panovski"-Bitola; „Partizanska“ nn, 7000 Bitola, R. N. Macedonia, Phone: +389 77 945 407; E-mail: dr.avramovska@gmail.com

Заклучок. Резултатите од оваа студија сугерираат дека вредностите на TT4 и TSH на мајката покажуваат можно предиктивно влијание на предвремето породување во втор и трет триместар, кое варира според гестациската возраст.

Клучни зборови: тиреостимулирачки хормон, тотален тироксин, уринарна јодна концентрација, предвремено породување

Introduction

Preterm birth, defined as birth prior to 37 weeks of gestation, complicates 5-15% of pregnancies worldwide. It is the leading cause of morbidity and mortality in children younger than 5 years, and is an important risk factor for psychiatric, metabolic, cardiovascular and renal disease later in life [1]. However, in the majority of cases, no known risk factors can be found.

Every year 15 million babies in the world, more than one in 10 births, are born prematurely [2]. More than one million of those babies die shortly after birth due to complications of preterm birth. "Being born too soon is an unrecognized killer", says Joy Lawn [2]. Many survivors face a lifetime of disability, including learning disabilities and visual and hearing problems [3]. According to the results of the Republic Center for Reproductive Health, in 2018 in our country a total of 1670 preterm births (8.07%) out of the total of 20697 births were recorded, which is almost identical to the number in 2017. However, in 2013 this percentage was slightly lower (7.42%), or 1664 preterm births out of a total of 22433 births [4].

Solving the mystery of preterm labor, which compromises the health of future generations, is a formidable scientific challenge worthy of investment [1,5]. Numerous literature data found a connection between maternal thyroid status and preterm delivery. Thyroid dysfunction often is overlooked in pregnant women, because of nonspecific symptoms and the hypermetabolic state of normal pregnancy [6]. Thyroid hormone levels in the mother are very important in the growth and development of the baby. Research has shown that impaired maternal thyroid metabolism and thyroid hormones status are associated with poor outcomes for the mother and the developing newborn, and preterm delivery as well [7]. The aim of this study was to investigate the impact of thyroid parameters [thyroid stimulating hormone (TSH), total thyroxine (TT4) and urinary iodine concentration (UIC)] on neonatal outcome and preterm delivery.

Material and methods

Studied population

A total of 358 healthy pregnant women (mean age

30.15±5.26 years) were examined in this prospective study, divided into three subgroups depending on the trimester they were in at the time of sampling: first trimester [up to 12 gestational week (g.w.)], second trimester (12-28 g.w. and third trimester 28 g.w. to end of pregnancy). They had no known thyroid disorders and they gave birth at the University Clinic for Gynecology and Obstetrics-Skopje. An informed consent was obtained from each woman included in the study and the study protocol conformed to the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki.

In the period April-July 2017, from each participant a sample of five drops of heparinized blood of 5 µL (microliter) was taken and applied to a special type of filter paper as well as 2 mL (milliliter) of urine. The next phase was to dye the samples for 24 hours and keep them at the constant temperature of 20° C. The analyses (TSH and TT4) were forwarded to the Department of Health Sciences and Technology in Zurich (ETH Zürich) and were analyzed with GSP 2021-0010; PerkinElmer, Turku, Finland with time-resolved fluoroimmunoassay [8].

At the National Institute for Health and Welfare (THL) in Helsinki (ICP), the UIC in urine samples was analyzed by mass spectrometry (MS), using Agilent 7800 ICP-MS system, with the Pinell-modified Sandell Kolthoff method [8]. Postpartum data and data about maternal age, parity, obstetric history, gestational age at the time of birth and the way of birth were entered for each of these patients from their medical histories. Condition of the newborn after delivery and Apgar score was given by the neonatologist, while baby's birth weight and length were measured by the midwives.

Results

Demographic data

From the cohort of 358 pregnant women 41 (11.45%) were elected that delivered prematurely (before 37 gestational week), as well as those who gave birth after 37 gestational weeks, 317 or 88.55%. The mean age of the participants in the first group (preterm labored patients) was 30.15±5.26 years, their body mass index (BMI) was 27.0±4.59 kg/m² and the mean age of gestational week at the time of delivery was 33.2±3.5 weeks. The premature newborns (24 male or 58.53%) had mean birth weight of 2199.5±526.5 g and mean length of 44.8±4.9 cm. The mean age of the second group (labored at term) was 39.09 ±1.3 weeks, with mean birth weight of 3246.7±445.9 g and mean length of 50.18±2.68 cm. The rests of the demographic and laboratory characteristics of the mothers and the newborns are presented in Table 1.

There were no statistically significant differences between the mothers' age, although it was noticeable that mothers who delivered preterm were older than mothers who

Table 1. Demographic and laboratory characteristics of mothers and newborns

Characteristics	Preterm labored patients (< 37 week); N = 41			Labored at term (>37 week); N = 317		
	VALUE [Mean, SD, n (%)]	Median	Range	VALUE [Mean, SD, n (%)]	Median	Range
Age, years	30.15±5.26	30.9	20.6-45.4	29.12±5.57	29	14-52
BMI, kg/m ²	27.0±4.59	26.9	19.63-41.4	27.17 ±4.82	26.6	17.26-47.6
Gestational age at blood sampling, weeks	27.3±7.6	28	9-37	29.23 ±10.9	33	5-42
Gestational age at birth, weeks	33.2±3.5	34	20-37.5	39.09 ±1.3	39	35.3-42
<i>Thyroid parameters</i>						
TSH, mU/L	0.471±0.82	0.4	0.09-1.4	0.544±0.337	0.5	0.1-3.7
TT4 (nmol/L)	114.12±32.06	112.3	39.2-191.5	102.63±28.06	100.8	24-195
UIC, µg/L	188.08±117.05	164.05	40.9-558.1	274.79±793.5	189.23	13-
Premature pregnancies (34 < PP ≤ 37 weeks)	35.4±0.9; 22(53.66)	35.3	34-37			
A.						
Spontaneous pregnancies	7(31.81)			Spontaneous term deliveries		179(56.4%)
B. With Cesarean section	15(68.19)			Cesarean section term deliveries		138(43.53%)
Very premature pregnancies (< 34 weeks)	30.7±3.7; 19(46.34)	32.4	20-33.5			
A.						
Spontaneous very premature pregnancies	7(36.84)					
B. With Cesarean section	12(63.16)					
NICU admission, days	12.3±15.3	12	0-81			
Weight, g	2199.5±526.5	2260	555-3090	3246.7±445.9	3250	2150-4470
Length, cm	44.8±4.9	46	25-50	50.18±2.68	50	45-89
<i>Apgar score</i>						
1 min	6.9±1.5	7	1-9	7.7±0.96	8	0-9
5 min	7.8±1.53	8	1-9	8.7±0.81	9	4-10
SGA	3(7.31)					
IUGR	2(4.87)					
Fetal Distress	10(24.39)					

SD, standard deviation; n, number; %, percentage; BMI, body mass index; TSH, thyroid stimulating hormone; IUGR, Intrauterine Growth Restriction; SGA, Small for Gestational Age; TT4, total thyroxine; UIC, Urinary Iodine Concentration; NICU, neonatal intensive care unit

delivered at term ($P=0.263$); also that mothers who delivered preterm had a significantly higher BMI ($P=0.831$); and that the TSH value did not differ significantly between the two groups ($P=0.296$), as well as the UIE value ($P=0.339$).

There was a statistically significant difference between the values of TT4 ($P=0.016$), birth weight ($P=0.0001$), birth length ($P=0.0001$) and Apgar score at 1 and 5 minutes ($P=0.0001$) between mothers who gave birth prematurely and mothers who gave birth at term. The results for "p" were obtained by t-test for independent samples, two-way probability.

Our study population according to the World Health Organization (WHO) was predominantly overweight; pregnant women delivered average at 33.2 gestational weeks [10]. Both premature and very premature preg-

nancies ended mostly with Cesarean section (68.19% and 63.16%, respectively), with more than 24% cases of fetal distress. The average stay of the newborns in neonatal intensive care unit (NICU) was 12.3±15.3 days (median 12 days). The newborn weight was classified in low birth weight category (less than 2500 g) [11]. Apgar score was reassuring both at 1 and 5 minutes, according to the American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) [12]. Only 7.31% of the newborns were small for gestational age (SGA) and 4.87% were with intrauterine growth restriction (IUGR).

According to the guideline of the American Thyroid Association (ATA) for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum [13], the reference values for TSH and FT4 was ranged from 0.1 to 3.7 mIU/L and 65/97.5-165-247.5 nmol/L,

respectively. We compared our TSH and TT4 results in accordance with ATA reference values during appropriate trimester of pregnancy. We presented the matches or deviations of TSH and TT4 for each trimester.

In the first trimester of pregnancy (upto 12 g.w.), a total of 64 women were examined, and TSH values did not deviate from normal reference values, with a mean 0.483 ± 0.335 mIU/mL, whereas for TT4 values only 2 pregnant women deviated from the reference values (3.12%). In the second trimester (12-28 g.w.), a total of 100 women were examined, with TSH values within the reference range, mean 0.485 ± 0.274 mIU/L, while 31 pregnant women deviated from the reference values

of TT4 or 31%. In the third trimester (28 g.w.), a total of 194 women were examined, with TSH values within the reference range, mean 0.563 ± 0.369 mIU/L, with 54 pregnant or 27 pregnant women deviated from the reference values of TT4 or 27%.

Bivariate Pearson's (r) or Spearman rho (ρ) correlation

Appropriate correlation coefficients [Pearson's (r) or Spearman rho (ρ)] as a measure of the strength for linear relationship according to distribution of the variables for each trimester are shown in Table 2.

Table 2. Bivariate correlation between thyroid status parameters and clinical parameters by each trimester

Trimester	Thy. P	Mother age	BMI	GAB	Baby weight	Apgar 5 min	SGA	IUGR	PPI
First	TSH	$r=-0.114$	$r=0.062$	$r=-0.094$	$r=0.067$	$r=0.126$	$\rho=-0.035$	$\rho=0.055$	$\rho=0.053$
		$p=0.370$	$p=0.319$	$p=0.460$	$p=0.597$	$p=0.319$	$p=0.780$	$p=0.665$	$p=0.676$
	TT4	$r=-0.157$	$r=-0.201$	$r=-0.188$	$r=-0.292$	$r=-0.279$	$p=-0.074$	$\rho=-0.084$	$\rho=0.156$
N = 64		$p=0.214$	$p=0.111$	$p=0.136$	$p=0.019$	$p=0.025$	$p=0.563$	$p=0.507$	$r=0.217$
	UIC	$r=-0.12$	$r=-0.005$	$r=0.094$	$r=0.141$	$r=0.100$	$r=0.023$	$r=-0.051$	$r=-0.039$
		$p=0.346$	$p=0.970$	$p=0.461$	$p=0.268$	$p=0.431$	$p=0.857$	$p=0.691$	$p=0.757$
Second	TSH	$r=-0.02$	$r=0.24$	$r=0.203$	$r=0.081$	$r=0.212$	$r=0.186$	$\rho=0.049$	$\rho=-0.212$
		$p=0.844$	$p=0.016$	$p=0.043$	$p=0.425$	$p=0.034$	$p=0.0644$	$p=0.678$	$p=0.034$
	TT4	$r=-0.030$	$r=-0.024$	$r=0.021$	$r=0.265$	$r=0.155$	$r=0.012$	$\rho=0.087$	$\rho=0.045$
N = 100		$p=0.766$	$p=0.809$	$p=0.835$	$p=0.094$	$p=0.124$	$p=0.998$	$p=0.165$	$p=0.653$
	UIE	$r=-0.151$	$r=0.010$	$r=-0.373$	$r=0.099$	$r=0.025$	$r=0.057$	$r=-0.003$	$r=-0.054$
		$p=0.133$	$p=0.923$	$p=0.471$	$p=0.327$	$p=0.804$	$p=0.575$	$p=0.892$	$p=0.595$
Third	TSH	$r=-0.103$	$r=0.069$	$r=-0.018$	$r=0.020$	$r=0.035$	$r=-0.075$	$\rho=0.035$	$\rho=-0.007$
		$p=0.152$	$p=0.340$	$p=0.799$	$p=0.783$	$p=0.311$	$p=0.625$	$p=0.627$	$p=0.925$
	TT4	$r=-0.118$	$r=-0.146$	$r=-0.087$	$r=-0.156$	$r=-0.114$	$r=-0.175$	$\rho=0.096$	$\rho=0.184$
N = 194		$p=0.100$	$p=0.043$	$p=0.227$	$p=0.030$	$p=0.114$	$p=0.013$	$p=0.183$	$p=0.012$
	UIE	$r=0.029$	$r=0.033$	$r=0.078$	$r=0.043$	$r=-0.247$	$r=0.037$	$r=-0.001$	$r=-0.037$
		$p=0.683$	$p=0.644$	$p=0.278$	$p=0.094$	$p=0.546$	$p=0.603$	$p=0.984$	$p=0.603$

Thy. P, thyroid parameters; BMI, Body Mass Index; GAB, Gestational Age on Birth; SGA, Small for Gestational Age; IUGR, Intrauterine Growth Restriction; PPI, Partus Praetemporarius imminens; TSH, thyroid stimulating hormone; TT4, total thyroxine; UIC, Urinary Iodine Concentration

The negative value of product-moment correlation coefficient (r, ρ) as the measure of the strength of linear dependence between two variables indicated a *significant negative correlation* between TT4 in the **first trimester** and baby weight ($r=-0.292$, $p=0.019$), as well as TT4 in the first trimester and Apgar score at 5 minute ($r=-0.279$, $p=0.025$). In the second trimester, a *significant negative correlation* was found between TSH and BMI ($r=-0.24$, $p=0.016$), TSH and PPI ($\rho=-0.212$, $p=0.034$). Also, in the **second trimester**, a significant positive correlation was found between TSH and GAB ($r=0.203$, $p=0.043$) and TSH with Apgar score at 5 minute ($r=0.212$, $p=0.034$). In the **third trimester**, a *significant negative correlation* was found between TT4 and BMI ($r=-0.146$, $p=0.043$), with baby weight ($r=-0.156$, $p=0.030$) and SGA ($r=-0.175$, $p=0.013$), as well as a significant positive correlation between TT4 and PPI ($r=0.184$; $\rho=0.012$).

Urinary iodine concentration did not have a statistically significant correlation in prediction of preterm birth, and no correlation with the other variables (mother age, BMI, GAB, SGA, Apgar score, baby weight) in each trimester.

Logistic regression

The binary dependent variable (labor) is determined by two values: 0 (those who gave birth after 37 g.w.) and 1 (premature-births before 37 g.w.). Due to the categorical nature of this variable, we used a logistic regression model. The coefficient β, standard error (Std. Error), Wald, P and odds ratio coefficients (exp β) and their confidence interval (CI) are shown in Table 3, for each trimester separately.

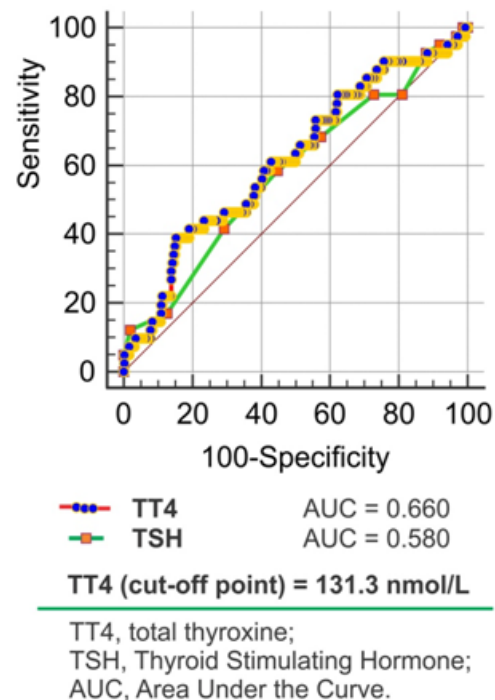
Table 3. Logistic regression of categorically dependent variables (PPI) depending on TSH and TT4 levels

LOGISTIC REGRESSION					
FIRST TRIMESTER	<i>Coefficients and standard errors</i>				
	Variable	β coefficient	Stand.error	Wald	P
	TSH, mIU/L	0.70634	1.29506	0.2975	0.585
	TT4, nmol/L	0.023157	0.018269	1.6067	0.205
	Constant	-5.3317			
	<i>Odds Ratios and 95% Confidence Intervals</i>				
Variable	Odds ratio (exp β)		95% CI		
TSH, mIU/L	2.0266		0.1601 -25.6527		
TT4, nmol/L	1.0234		0.9874 -1.0607		
SECOND TRIMESTER	<i>Coefficients and standard errors</i>				
	Variable	β coefficient	Stand.error	Wald	P
	TSH, mIU/L	-2.93347	1.36769	4.6003	0.032
	TT4, nmol/L	0.0058666	0.0088878	0.4357	0.509
	Constant	-0.8813			
	<i>Odds Ratios and 95% Confidence Intervals</i>				
Variable	Odds ratio (exp β)		95% CI		
TSH, mIU/L	-0.0532		0.0036 -0.7766		
TT4, nmol/L	1.0059		0.9885 -1.0236		
THIRD TRIMESTER	<i>Coefficients and standard errors</i>				
	Variable	β coefficient	Stand.error	Wald	P
	TSH, mIU/L	-0.38772	0.8391	0.2135	0.644
	TT4, nmol/L	0.022481	0.0091586	6.0254	0.014
	Constant	-4.5785			
	<i>Odds Ratios and 95% Confidence Intervals</i>				
Variable	Odds ratio (exp β)		95% CI		
TSH, mIU/L	0.6786		0.1310 -3.5146		
TT4, nmol/L	1.0227		1.0045 -1.0413		

TSH, thyroid stimulating hormone; TT4, total thyroxine; Stand. Error, standard error; (exp β) = e^β ; CI, confidence interval; Variable UIC was not included in the model ($P > 0.7$).

The **first trimester** logistic regression model showed that TT4 and TSH had no statistical significance ($p > 0.05$) in predicting preterm delivery. In the **second trimester** TSH had a statistical significance ($p < 0.05$), with a predictive impact on the outcome of preterm delivery. The higher value of the Wald test (4,6003) for TSH gave greater predictive importance in predicting PPI in the second trimester than that of TT4 (Wald=0.4357). Unlike the predictive significance of TSH in thesecond trimester, TT4 assumed a predictive impact in the **third trimester**. The lower P-value (0.014 vs. 0.644) and the higher Wald value (6.0254 vs. 0.2135) in TT4 compared to TSH, confirmed TT4 in prediction of PPI. Logistic regression results of the full cohort of 358 pregnant women, no matter in which trimester blood samples were taken, showed a more expressive predictive effect of TT4 on PPI (TT4, $\beta=0.016401$, Exp (β)=1.0165, Wald=7.288, $P=0.007$) than predictive effect of TSH on PPI ($P=0.061$).

This statistical model distinguishes between mothers delivered at term and those who gave birth prematurely. The area under the curve (AUC) was greater than 0.5 (0.66) and gave a predictive effect of TT4 as a variable in the logistic regression model. The maximum sensitivity (39.02%) and specificity (84.54%) of the method

Receiver operating characteristics (ROC) curves**Fig. 1.** ROC Curve [Receiver operating characteristics (ROC)] for comparison of predictive meaning of TT4 and TSH in preterm labor

in detecting the impact of TT4 on the event was at TT4=131.3 nmol/L, which was essentially the cut-off point of TT4. Each single increase in TT4 above the cut-off value of 131.3 nmol/L significantly increased the risk of preterm delivery by 1.65% (OR=1.0165, CI=0.608-0.710). The larger and more significant predictive impact of PPI is also seen by the larger area under the TT4 curve of the TT4 and TSH specificity and sensitivity diagram as predictors of PPI event prediction.

Discussion

This study has evaluated the incidence of preterm birth in correlation with changes of TT4 and TSH levels in specific trimesters of pregnancy as well as UIC in pregnant women. In our group, 11.45% of the total of 358 women gave birth prematurely, usually by cesarean section (63-65%), with an average stay in the NICU of 12 days. Over the last 20 years, multiple adverse pregnancy and neonatal outcomes, including preterm birth, have been connected with many categories of abnormal thyroid function testing [14]. Thyroid dysfunction often is overlooked in pregnant women, because of nonspecific symptoms and hypermetabolic state of normal physiology of pregnancy [6]. According to Leung, exploring the thyroid function in pregnancy remains a controversial issue [15,16].

However, given the potential obstetric and neonatal complications of untreated thyroid disorders in pregnancy, Leung recommends determining eventual presence of maternal thyroid dysfunction as early as possible in pregnancy [15,16].

The statistically significant difference in TSH levels ($p=0.032$) in the second trimester and TT4 ($P=0.014$) in the third trimester in mothers who delivered at term and preterm, demonstrated its potential impact on the neonatal outcome. Logistic regression analysis in this study showed that TT4 and TSH could be used as predictors of preterm delivery, depending on which trimester these thyroid parameters were examined. TT4 expresses a greater predictive impact on preterm delivery than TSH, independently of blood sampling time during different gestational age.

According to Leung, TSH concentrations in serum should be interpreted in the context of pregnancy physiology of the thyroid gland. During pregnancy, total TT4 levels are appropriately elevated above the non-pregnant reference ranges, due to the increased serum TBG levels through pregnancy [15,16].

Our results correlated with the results presented in the study of Medici *et al.* [18] who demonstrated that higher maternal TT4 values were negatively correlated with birth weight and were associated with an increased risk for SGA, although our data were divided by specific trimesters. We found a negative correlation for these variables ($r=-0.175$, $P=0.013$) for the third trimester results. Mannisto *et al.* [19] in their study

found that maternal BMI was related to thyroid function: obese pregnant women had higher serum concentrations of TSH and TT4, which is consistent with the results of our study, in which we found a significant negative correlation between gestational age at birth (GAB) and BMI ($r=-0.359$, $p=0.02$). Patients with larger BMI delivered earlier in a smaller gestational week [20,21]. The relationship between maternal and fetal thyroid function with adverse neonatal outcome and the long-term effects of the newborn require further detailed and comprehensive analysis. A multidisciplinary approach (endocrinologists with gynecologists), review of literature and future guidelines are needed [22,23].

Limitations of the study

The first limitation of this study was the small number of patients, especially the small number of women that delivered prematurely. Taking blood and urine tests only once throughout the pregnancy reduce the accuracy of predicting the impact of thyroid markers on the neonatal outcome and preterm delivery, which is the second limitation. The third limitation in our study was the inability to screen for the presence of thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab) in pregnant women because its impact on the risk of preterm delivery is known [23]. The fourth limitation was missing data of deliveries outside the University Clinic for Gynecology and Obstetrics-Skopje, where the examination was performed, that reduced the accuracy of logistic regression model.

Conclusion

There was a statistically significant difference in maternal TT4 levels between preterm and term deliveries in the third trimester, and a statistically significant difference in TSH in the second trimester. TT4 has a possible predictive effect on the preterm delivery outcome for pregnant women in the third trimester, and TSH has a possible predictive effect on the outcome of preterm delivery in the second trimester.

TT4 expresses a greater predictive impact on preterm delivery than TSH, independently of blood sampling time during different gestational age.

Conflict of interest statement. None declared.

References

1. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labour: One Syndrome, many causes. *Science*. 2014; 345(6198): 760-765.
2. Howson CPE, Kinney MV, Lawn JE. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth World Health Organization. Geneva, 2012.

3. Menon R. Preterm birth: a global burden on maternal and child health. *Pathog Glob Health* 2012; 106(3): 139-40.
4. Republic Center for Reproductive Health. *University Clinic for Gynecology and Obstetrics*, Skopje, Republic of North Macedonia. *Perinatology results* 2018; 5-9.
5. Korevaar T, et al. The Consortium on Thyroid and Pregnancy Study Group on Preterm Birth. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019; 322(7): 632-641.
6. LeBeau S, Mandel S. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2006;35(1): 117-136.
7. Mooga NK, Entringer S, Heima C, et al. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience* 2017; 342: 68-100.
8. Stinca S, Andersson M, Erhardt J, Zimmermann MB. Development and Validation of a New Low-Cost Enzyme-Linked Immunoassay for Serum and Dried Blood Spot Thyroglobulin. *Thyroid* 25(12):1297-1305.
9. Pino S, Fang SL, Braverman LE. Ammonium persulfate: a new and safe method for measuring urinary iodine by ammonium persulfate oxidation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998.106(3): S22-S27.
10. World Health Organisation (WHO). "Classification of overweight and obesity by BMI. Waist circumference and associated disease risks". 2012.
11. World Health Organisation (WHO). "International statistical classification of diseases and related health problems". 10th revision, 2010.
12. American college of Obstetrician and Gynecologists. The Apgar score. Committee Opinion. *Obstet Gynecol* 2015; 644; 126: e52-e55.
13. Stagnaro-Green A, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081-125.
14. Cappola A, Casey B. Thyroid Function Test Abnormalities During Pregnancy. *JAMA* 2019; 322(7): 617-619.
15. Leung A. Thyroid function in pregnancy. *J Trace Elem Med Biol.* 2012; 26(0): 137-140.
16. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med* 2017; 376(9): 815-825.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin No. 148: thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; 125(4): 996-1005.
18. Medici M, Timmermans S, Visser W, et al. Maternal Thyroid Hormone Parameters during Early Pregnancy and Birth Weight: The Generation R Study, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 98(1): 59-66.
19. Männistö T, Surcel HM, Ruokonen A, et al. Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population. *Thyroid* 2011; 21(3): 291-298.
20. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, et al. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2017.
21. Melmed S, Polonsky K, Larsen R, Kronenberg H. Williams Textbook of endocrinology 13th edition. *Elsevier* 2015; 334-366.
22. Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, et al. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid* 2006; 16: 73-78.
23. Burman K. Controversies surrounding pregnancy, maternal thyroid status and fetal outcome. *Thyroid* 2009; 19(4): 323-326.
24. Xiaoyan HE, Pingping W, Zengfang W, et al. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 456-464.

Original article

PREVENTION OF BONE MINERAL LOSS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

ПРЕВЕНЦИЈА НА ГУБИТОК НА МИНЕРАЛНА КОСКЕНА ГУСТИНА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ИНФЛАМАТОРНИ РЕВМАТСКИ БОЛЕСТИ

Irena Kafedjiska¹, Filip Guchev¹, Mimoza Nicolovska-Kotevska¹, Dubravka Antova¹, Emilija Sandevska¹, Maja Bojadjioska¹, Baskim Osmani¹ and Slavica Subevska-Stratova²

¹University Clinic for Rheumatology, Faculty of Medicine, ²University Clinic for Endocrinology, Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Introduction. Corticosteroids are therapeutic support for many medical conditions including systemic inflammatory rheumatic diseases. Secondary osteoporosis is one of the major complications from this therapy. Bisphosphonates are indicated for prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis.

Aim. In a retrospective cross-sectional study to assess the effect of the early use of bisphosphonates on bone mineral density in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with corticosteroids.

Methods. We compared bone mineral density in an examined group of 75 postmenopausal women with inflammatory rheumatic diseases on a corticosteroid therapy who were treated early with bisphosphonates, with a control group of 80 postmenopausal women with osteoarthritis who have never been treated with corticosteroids. Bone mineral density was measured at the lumbar spine and left femur using Dual X-Ray absorptiometry in both groups of subjects.

Results. Patients with inflammatory rheumatic diseases had an average T-score at the lumbar spine of -2.19, and -1.41 at the left hip. The average T-score for the control group was -2.24 at the lumbar spine and -1.53 at the hip. Difference in T-score at the lumbar spine and the left hip between the two groups was 0.073 and 0.300 (P=0.639 and P=0.048), respectively. There was no statistically significant difference in the T-scores for both groups.

Conclusion. Osteoporosis is more prevalent in patients with inflammatory rheumatic diseases, both at the hips and the spine. The early use of bisphosphonates in patients with inflammatory rheumatic diseases, especially in those who are on corticosteroids, can prevent the loss of bone mineral density.

Keywords: inflammatory rheumatic diseases, osteoarthritis,

corticosteroids, osteoporosis, bisphosphonates

Апстракт

Вовед. Кортикостероидите се терапевска потпора за многу медицински состојби вклучувајќи ги и системските воспалителни реуматски болести. Секундарната остеопороза е една од мајорните компликации од оваа терапија. Бисфосфонатите се индицирани за превенција и третман на остеопороза индуцирана од кортикостероиди.

Цел. Во ретроспективна студија со пресек целта беше да се процени ефектот од рана примена на бисфосфонати на минералната коскена густина кај пациенти со воспалителни реуматски болести на терапија со кортикостероиди.

Методи. Беше споредувана минерална коскена густина кај испитувана група од 75 посменопаузални жени со воспалителни реуматски болести на кортикостероидна терапија кои рано беа третирани со бисфосфонати, со контролна група од 80 постменопаузални жени кои никој пат не биле третирани со кортикостероиди. Минерална коскена густина беше мерена на лумбален рбет и лев фемур користејќи Dual X-Ray absorptiometry кај двете групи на испитаници.

Резултати. Пациентите со инфламаторни реуматски болести имаа просечен Т-скор на лумбален рбет од -2.19 и -1.41 на лев колк. Просечен Т-скор кај контролна група на испитаници беше -2.24 на лумбален рбет и -1.53 на лев фемур. Разликата во Т-скоровите на лумбалниот рбет и левиот фемур помеѓу двете групи беше 0.073 и 0.300 (P=0.639 и P=0.048) соодветно. Немаше статистички сигнификантна разлика во Т-скоровите помеѓу двете групи на испитаници.

Заклучок. Остеопорозата е почесто застапена кај пациенти со инфламаторни реуматски болести кои се на терапија со кортикостероиди. Рана примена на бисфосфонати кај пациенти со инфламаторни реуматски болести може да превенира губиток на минерална коскена густина на лумбален рбет и колк.

Correspondence to: Irena Kafedjiska, University Clinic for Rheumatology, Vodnjanska 17, Skopje, R. N. Macedonia; Phone: +389 2 31 47 110; E-mail: irenakafedziska@yahoo.com

Клучни зборови: воспалителни реуматски болести, остеоартритис, кортикостероиди, остеопороза, бисфосфонати

Introduction

Corticosteroids (CS) are therapeutic support for many medical conditions including systemic inflammatory rheumatic diseases such as: rheumatoid arthritis, lupus erythematosus systemicus, polymyalgia rheumatica, mixed connective tissue disease (MCTD), poly/dermatomyositis, OVERLAP syndromes, vasculitis [1]. CS have many side effects, including secondary osteoporosis as one of the major complications, thus increasing the risk of bone fractures. Patients treated with CS may lose bone density especially in the first year of treatment (trabecular bones, vertebrae, femoral head, ribs and distal radius). In patients treated with CS longer than 6 months, the incidence of osteoporosis is around 50%. 1/3 to 1/2 of patients on long-term treatment with CS may develop fractures if they are not treated accordingly [2].

The pathogenesis of secondary osteoporosis induced by CS is multifactorial: CS reduce inflammation but they also reduce the creation of new bone tissue, increase old bone defects and reduce calcium absorption from food. Myopathy and muscle weakness induced by CS lead to bone loss due to decreased muscle strength, reducing its contribution to bone production. The bone matrix is weakened, consisting of thin bone trabeculae, leading to osteoporosis. Fracture risk is in significant correlation with daily and cumulative dose of CS, duration of CS treatment and menopausal status. However, even low doses of CS therapy protocol may be unsafe because of individual variability in the susceptibility of bone loss [3]. The loss of bone mass in patients with rheumatic diseases can be a result of the inflammatory process of the same disease, disease activity or immobility of patients. One of the problems in CS-induced osteoporosis is that in many inflammatory diseases where CS are used, bone loss may already be present even before CS are started [4,5].

Rheumatoid arthritis (RA) is associated with development of a periarticular and generalized osteopenia and an increased incidence of fractures, which in turn may add substantially to the disability already associated with RA. The release of inflammatory cytokines and other factors from macrophages, fibroblasts and T-cells present in the rheumatoid synovia may contribute to increased loss of body mass in patients with RA. Patients with active, uncontrolled rheumatoid arthritis lose more of their bone mineral density, compared to those with well managed disease. A significant loss of bone mineral density in patients with lupus erythematosus systemicus (SLE) as in those with RA is not a rare occurrence. The most vulnerable population are young women with renal manifestations of the disease (lupus nephritis) and/or

premature ovarian insufficiency resulting from the immunosuppressive treatment with high doses of CS for prolonged period of time. Studies show that patients with SLE have an increased loss of trabecular bone [6,7]. Bone loss in patients with osteoarthritis (OA) in axial and lower extremities has impact on reduced mobility, which leads to an increased loss of bone mass in relation to inactivity and age. This is a primary abnormality of the chondrocyte function that leads to secondary bone changes. Bone biopsies from OA patients show an increased thickness of trabeculae with their separation and a decreased trabecular quantity. Postmenopausal osteoporosis is a result of a lack of estrogen and an increased bone resorption leading to brittle bones and an increased risk of fractures. The latest reports focus on the role of the immune system on postmenopausal osteoporosis and therapeutic strategies for osteoimmunological pathway [8,9].

Emerging evidence highlight the role of inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor (TNF), interleukin-IL-1, IL-6, IL-7 and IL-17 in the regulation of bone homeostasis. In fact, chronic inflammation is often characterized by an imbalance between bone formation and bone resorption with a prevalence of osteoclastogenesis, which is an important determinant of bone loss in rheumatic diseases resorption [3].

Bisphosphonates are indicated for prevention and treatment of CS-induced osteoporosis. Their efficacy is primarily based on their antiresorptive effect with a strong inhibitory effect on osteoclasts in osteoporotic bone; they have the potential capacity to modify bone loss in patients with rheumatic diseases. They stabilize bone remodeling, increase bone mineral density, maintain a healthy bone structure and on that way significantly reduce the risk of fracture [10].

Aim

The aim of this retrospective cross-sectional study was to assess the effect of the early use of bisphosphonates (BS) on bone mineral density (BMD) in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with corticosteroids (CS).

Methods

In this retrospective study a group of 75 patients with inflammatory rheumatic diseases on corticosteroid therapy treated early with bisphosphonates (BS) was compared to a control group of 80 subjects with osteoarthritis (OA). The total number in both groups of patients was 155 postmenopausal women with minimum duration of menopause of 2 years. Of the study group of 75 women with inflammatory rheumatic diseases, 62 were with rheumatoid arthritis (RA) and 13 with lupus erythematosus systemicus (SLE) (without nephritis). The mean age of this group was 59.68 ± 9.75 years (53-79 years),

with a mean duration of inflammatory rheumatic diseases of 5.47 ± 2.78 years. Patients were on a mean daily corticosteroid dose 6.9 ± 5.6 mg (2.5-30 mg.). This group was treated early with BS mean time to beginning of treatment =5 months since the start of CS) and continuous use was more than 18 months. The BS used in this group treated with CS were Alendronic acid of 70 mg. 1x1 weekly or Ibandronic acid of 150 mg. 1x1 monthly in combination with Calcium (Ca) of 1000 mg. daily and 800 IU Vitamin D daily. The control group consisted of 80 postmenopausal women with osteoarthritis (OA), who had never taken CS therapy. Fifty of them were with gonarthrosis and 30 with arthrosis at Heberden's and Bouchard's nodes. The mean age of this group was 64.63 ± 8.83 years (50-83 years) with a mean duration of OA 8.02 ± 3.41 .

Bone mineral density (BMD) was assessed in both groups of subjects at the lumbar spine (L1-L4) and at the left hip with DXA (MEDIX 90, MEDI LINK, France) in the Department for Osteoporosis at the University Clinic for Rheumatology in Skopje, R. N. Macedonia.

Statistical methods

We used the following statistical methods:

Analysis of the structure of numerical data was made using the measure of central tendency (average values) and measure of dispersion (standard deviation); testing the significance of the difference between two arithmetic means i.e. proportions in comparison of the values of numerical parameters between two groups was assessed with Wilcoxon Matched pairs test for independent samples. P value <0.01 was considered statistically significant.

Results

For the evaluation of the effect of early application of BS on BMD in patients with inflammatory rheumatic diseases on CS therapy, on the eighteenth month of therapy, the T-score on the DXA apparatus was assessed on lumbar spine at the level of L1-L4 and T-score on

the left femur. The mean value on T-score at the level of L1-L4 was -2.19 ± 1.32 (range of -5.0 to 0), while the mean value on T-score on the left femur was -1.41 ± 1.05 (range of -4.0 to 0.40) in this group (Table 1).

Table 1. Mean value of T-score on DXA apparatus at level L1-L4 and left femur in 75 postmenopausal women with inflammatory rheumatic diseases on Corticosteroids therapy, early treated with Bisphosphonates

T-score spine		
Mean±SD	min.	max.
-2.19 ± 1.32	-5.0	0
T-score left femur		
Mean±SD	min.	max.
-1.41 ± 1.05	-4.0	0.40

Within the same time period the mean value on T-score was estimated in the control group of subjects with osteoarthritis. The mean value on T-score at the level of L1-L4 was -2.24 ± 1.29 (range -4.5 to 0.60), while the mean value on T-score on the left femur was -1.53 ± 1.09 (range -4.0 to 0.30) (Table 2).

Table 2. Mean value of T-score on DXA apparatus at level L1-L4 and on the left femur in control group of 80 postmenopausal women with osteoarthritis

T-score spine		
Mean±SD	min.	max.
-2.24 ± 1.29	-4.5	0.60
T-score left femur		
Mean±SD	min.	max.
-1.53 ± 1.09	-4.0	0.30

BMD was assessed in both groups of subjects and the mean value of T-score on the lumbar spine and left hip was compared between the two groups. There was no statistically significant difference in the mean T-score on the lumbar spine of L1-L4 between the two groups of subjects 0.073 ($p = 0.639$). The difference between the mean T-score on the left femur in both groups was statistically insignificant (0.300) ($p=0.048$), p value < 0.01 was considered statistically significant (Table 3).

Table 3. Comparison of mean value of T-score on the lumbar spine and on the left femur between two groups of subjects and correlation coefficient

75 postmenopausal women with inflammatory rheumatic diseases treated with CS, early treatment with bisphosphonates			Control group of 80 postmenopausal women with osteoarthritis		
T-scores (spine):			T-score (spine)		
Mean ± SD	min.	max.	Mean ± SD	min.	max.
-2.19 ± 1.32	-5.0	0	-2.24 ± 1.29	-4.5	0.60
T-score (left femur):			T-score (left femur):		
Mean ± SD	min.	max.	Mean ± SD	min.	max.
-1.41 ± 1.05	-4.0	0.40	-1.53 ± 1.09	-4.0	0.30
Paired Samples Correlations			Correlation		
T-score spine			0.073		
T-score hip			0.300		
			Sig.		
			(P<0.01)		
			P=0.639		
			P=0.048		

Discussion

Every day rheumatologists in their clinical practice see patients with osteoporosis, especially osteoarthritis (OS) in older patients, inflammatory rheumatic diseases and in patients treated with corticosteroids (CS). The diagnosis and treatment of osteoporosis, especially in patients with systemic rheumatic disability, and the effect of CS therapy on the treatment of rheumatic diseases is in the focus of attention of the rheumatologists. The loss of bone mass in patients with rheumatic diseases can be a result of the inflammatory process of the disease as well as a result of drugs used to control inflammation. CS are the reason for an increased risk of osteoporosis. High cumulative CS doses increase trabecular bone loss and increase the risk of fracture. Numerous studies report on the accelerated loss of bone mass caused by CS therapy. They are the reason for the increased risk of osteoporosis. The primary objective of corticosteroid-induced osteoporosis is to prevent it, and to prevent fractures that are associated with morbidity and mortality (especially in hip fractures). Selection of risk patients and treating them properly is important to prevent the effects of osteoporosis. Significant advances in the prevention and/or stagnation of bone loss have been made with the development of the diagnostic methods and numerous therapeutic recommendations for the management and monitoring of patients who are already receiving corticosteroids or will begin this therapy [11-14]. Estimation of mineral bone density (BMD) of spine and hip with Dual-X Ray Absorptiometry (DXA) is a sensitive method for detection of osteoporosis induced by CS. DXA is the gold standard for detecting and monitoring the osteoporosis; it allows accurate assessment of the axial skeleton and the hip bone strength [12]. The precision of DXA is reduced with age due to extraosseal calcification especially of the intervertebral disks and the abdominal aorta. That must be kept in mind, since this technique can mislead and underestimate bone loss. The primary endpoint of most studies is monitoring the BMD, while fractures in several studies have been evaluated as secondary points [1,3].

Various pharmacological agents have been evaluated for the prevention and treatment of osteoporosis induced by corticosteroids. Bisphosphonates are indicated for prevention and treatment of induced-osteoporosis [2,12]. Pharmacological recommendations according to ACR 2010 are applied to postmenopausal women and men over 50 years old, who start therapy with CS at any expected time or more than 3 months, or prevalent CS therapy with a duration of at least 3 months. According to these recommendations it is justified to prescribe BS at any dose of CS or duration of their application of 3 months or more. For high-risk groups, administration of CS therapy equal to or greater than 5 mg/daily Prednisolon or any dose of CS for more than 1 month is justified therapy with BS [14,15].

In addition to the superiority of BS in the prevention of CS-induced osteoporosis according to the ACR 2001, ACR 2010 and revised ACR 2017 recommendations, the application of supplementary therapy with elementary Calcium and Vitamin D is justified at any dose of CS or duration of CS therapy for more than 3 months. The recommended optimal doses for Ca are 1000-1200 mg/daily while for Vit. D 600-800 mg/daily [16].

In the first meta-analysis for quantitative assessment of CS-induced osteoporosis 1422 patients were involved from more than 10 countries to evaluate the efficacy of BS in the prevention of osteoporosis at 18th and 36th months after initiation of therapy. The evidence confirmed their effectiveness in preventing vertebral and non-vertebral fractures in patients with rheumatic diseases. Rheumatic patients had a reduced risk of vertebral fractures and lower incidence of non-vertebral fractures than those who did not take BS and the efficacy of BS therapy was higher during the time of follow-up. Concerning the management of osteoporosis in rheumatic patients, it is known that therapeutic treatment with BS has a greater benefit on prevention instead of in treatment of fractures as a consequence of it [17].

In the other two meta-analyses, it was concluded that although vitamin D and Calcitonin can inhibit bone loss of CS in the lumbar spine, nevertheless they are inferior compared to BS. These findings suggest that BS should be used routinely in rheumatic patients, especially in those who start with high doses of CS, while Ca and Vitamin D as supplements should be taken into account [18,19].

In our study, we confirmed the findings from the medical literature for the importance of BS in the prevention of bone mineral loss in patients with inflammatory rheumatic diseases on CS therapy. In our subjects, ACR 2017 criteria were applied regarding supplementary Ca and Vitamin D.

Conclusion

Osteoporosis is more prevalent in patients with inflammatory rheumatic diseases both in the hips and in the spine. Some rheumatic diseases are treated with high doses of corticosteroids for suppression of the activity in inflammatory rheumatic diseases. Despite the knowledge of the increased risk of osteoporosis and the occurrence of fracture as a secondary major complication induced by corticosteroids, nevertheless this therapy is inevitable in inflammatory rheumatic diseases. Rheumatologists face many side effects from early corticosteroid treatment and they must take precautions. The early use of bisphosphonates in patients with inflammatory rheumatic diseases, especially in those who are on corticosteroids, can prevent the loss of bone mineral density. Corticosteroid-induced osteoporosis remains a problem for the foreseeable future.

Conflict of interest statement. None declared.

References

1. Maruotti N, Corrado A, Cantatore FP. Osteoporosis and Rheumatic Diseases. *Rheumatismo* 2014; 66(1): 125-135.
2. Rosa Maria Rodrigues Pereira, Jozelio Freire de Carvalh, Ernesto Canalis. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics Sao Paulo* 2010; 65: 11.
3. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporosis Int* 2007; 18: 1319-2138. 10.1007/S 00198-007-0394-0. [Pub Med] [Google Scholar]
4. Book C, Karlsson M, Akesson K, Jacobsson L. Disease activity and disability but probably not glucocorticoid treatment predicts loss in bone mineral density in women with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2008; 37: 248-254.
5. Yeap SS, Hosking DJ. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology*, 2002; 41(10): 1088-1094.
6. Osteoporosis & Rheumatic Disorders. Lupus international 2011. One park Plaza, Suite 600, Irvine, CA 92614-P: 949.852-4485.
7. Li-Xio Gao, Hong-Tao Jin, Hiao-MeiXue, *et al.* Osteoporosis in rheumatic diseases. *World J Rheumatol* 2015; 5(1): 23-25.
8. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, *et al.* Epidemiology of lumbar osteoporosis and osteoarthritis and their causal relationship-is osteoarthritis a predictor for osteoporosis or vice versa?: the Miyama study. *Osteoporos Int* 2009; 20(6): 999-1008.
9. Zhang ZM, Li ZC, Jiang LS, *et al.* Micro-CT and mechanical evaluation of subchondral trabecular bone structure between postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21(8): 1383-1390.
10. Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis: Pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(3): R131- R151.
11. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, *et al.* Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reum* 2012; 52(4): 569-593.
12. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-1503.
13. Royal College of Physician. Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. London: Royal College of Physicians, 2002.
14. Compston J. US and UK guidelines for glucocorticoid-induced osteoporosis: similarities and differences. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 66-69.
15. Jennifer M, Grossman I, Rebecca G, *at al.* American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care & Research* 2010; 62(11): 1515-1526.
16. Lenore Buckley, Gordon Guyatt, Howard A Fink, *et al.* American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatology* 2017; 69(8): 1521-1537.
17. Zhiyn Feng, Shumei Zeng, Yue Wang, *et al.* Bisphosphonates for the Prevention and Treatment of osteoporosis in Patients with Rheumatic Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One* 2013; 8(12): e80890.
18. Cranney A, Welch V, Adachi JD, *et al.* Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001983.
19. de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, *et al.* Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int* 2004; 15: 589-602.

Original article

CIRS-G SCORE AS A RAPID WAY TO DETERMINE THE OVERALL MULTIMORBIDITY BURDEN AND TO SELECT OPTIMAL AND INDIVIDUALIZED THERAPY IN NEWLY DIAGNOSED ELDERLY CLL PATIENTS

CIRS-G СКОРОТ БРЗ НАЧИН ЗА ОДРЕДУВАЊЕ НА ВКУПНИОТ СТЕПЕН НА МУЛТИМОРБИДНОСТА И ЗА ИЗБОР НА ОПТИМАЛНА И ИНДИВИДУАЛИЗИРАНА ТЕРАПИЈА КАЈ НОВОДИЈАГНОСТИЦИРАНИ ПОСТАРИ ПАЦИЕНТИ СО ХЛЛ

Gazmend Amzai¹, Oliver Karanfiski¹, Sonja Genadieva-Stavric¹, Tatjana Sotirova¹, Slobodanka Trpkovska Terzieva¹, Marica Pavkovic¹, Dijana Milovska¹, Argjent Muca², Bozidar Kocoski¹, Milce Cvetanoski M¹ and Aleksandar Stojanovic¹

¹University Clinic for Hematology Skopje Macedonia, ²University Clinic for Endocrinology and Metabolic Disorders Skopje Macedonia, Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Introduction. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common lymphoproliferative disorder in the elderly population. Many of these patients have multiple comorbidities, which might influence the choice of an adequate upfront chemoimmunotherapy option. The Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) score seems to be a reliable tool for assessment of the burden of comorbidity in elderly cancer patients.

Objectives. The primary objective of our study was to assess the distribution of CIRS score status in CLL patients in real clinical practice. The secondary objective was to analyze which treatment option was used, and the effects it produced in each patients' group, classified according to the CIRS score.

Methods. In our prospective, single-center study, we focused on CLL patients that were referred to the University Clinic for Hematology in Skopje between 2017 and 2019. Comorbidity was assessed by the CIRS-G score in all patients included in our study (n=56) prior to the process of deciding on the most adequate treatment option.

Results. The median age was 69 (±9.4) years. Comorbidities were identified in 80.4% of the study population, with an average CIRS score of 3.9. The three most common comorbidities were related to involvement of the vascular system (41.1%), endocrine-metabolic disorders (32.1%), and respiratory system disorders (17.9%). Only 16.1% of the patients had only 1 affected organ or system, other than hematological issues, while 64% of the patients had ≥2 affected systems. In 33.9% of the study patient cohort, the watch and wait initial approach was the standard of care. We considered 66.1% of patients to be requiring treatment, as follows:

chemotherapy (chlorambucil, fludarabine+cyclophosphamide, bendamustine) only (30.4%), rituximab-based therapy (33.9%), and 1.8% of patients, due to the high comorbidity burden, were eligible only for supportive care. There was a stable trend of correlation between the CIRS score assessment and the treatment option prescribed (rs=0.7188, p<0.000001).

Conclusions. The comorbidity status is a major consideration when treating elderly patients with CLL. Our study shows that comorbidity is quite a common feature in CLL patients and that it is increasing with age. CIRS is helpful in identifying the best treatment combination for the patients, that will enhance achieving long-term control of CLL, maintaining an optimal quality of life level.

Keyword: comorbidities, chronic lymphocytic leukemia, elderly, treatment

Апстракт

Вовед. Хронична лимфоцитна леукемија (ХЛЛ) е најчесто лимфопролиферативно заболување кај повозрасната популација. Многу од овие пациенти имаат повеќе коморбидитети, што може да влијае на изборот на соодветна иницијална опција за хемимунотерапија. Кумулативната скала за проценка на коморбидитетот во геријатрија (CIRS-G) се чини дека е сигурна алатка за проценка на коморбидитетното оптоварување кај повозрасни пациенти со карциноми.

Цели. Примарната цел на нашата студија беше да се процени дистрибуција на CIRS статусот кај пациенти со ХЛЛ во нашата клиничка пракса. Секундарната цел беше да се анализира ефектите на CIRS скорот во изборот на опциите на третман во секоја група на пациенти класифициран по CIRS.

Correspondence to: Amzai Gazmend, University Clinic for Hematology Skopje, Faculty of Medicine, Skopje, R. N. Macedonia; Phone: +389 70 25 10 82; E-mail: dr.gazmend_amzai@hotmail.com

Методи. Во нашата проспективна, едноцентрична студија се фокусиравме на пациенти со ХЛЛ, упатени на ЈЗУ УК за Хематологија во Скопје во периодот од 2017 до 2019 година. Кај вкупно 56 пациенти вклучени во нашата студија, пред одлучување за најсоодветна опција за третман беше оценет степењот на коморбидитети со CIRS-G скорот.

Резултати. Средна возраст на нашите анализирани пациенти беше $69 \pm 9,4$ години. Коморбидитети се идентификувани кај 80,4% од популацијата, со просечен резултат на CIRS од 3,9. Трите најчести коморбидитети беа поврзани со васкуларниот систем (41,1%), ендокрино-метаболични нарушувања (32,1%) и нарушување на респираторниот систем (17,9%). Само 16,1% од пациентите имале 1 заболен органски систем надвор од хематолошкото основно заболување, додека 64% од пациентите имале ≥ 2 заболени системи. Кај 33,9% од нашите пациенти опсервација беше почетен пристап. Само 66,1% од пациентите имаа потреба од третман, и тоа: хемотерапија 30,4% (хлормабуцил, флударабин + циклофосфамид, бендамустин), терапија базирана на ритуксимаб (33,9%) и 1,8% од пациентите заради поголем број на коморбидитети беа поставени само на супортивна грижа. Постои стабилна корелација помеѓу резултатот од CIRS скорот и препишаната опција на третман ($r_s=0.7188$, $p<0.000001$).

Заклучок. Статусот на коморбидитети е од голем интерес при лекување на повозрасни пациенти со ХЛЛ. Нашата студија покажува дека коморбидитети се чести кај ХЛЛ и дека се зголемуваат со возраста. CIRS е корисен за идентификување на најдобриот третман што ќе овозможи постигнување на најдобра можна контрола на ХЛЛ а и истовремено одржување на оптималното ниво на квалитет на живот.

Клучни зборови: коморбидитети, хронична лимфоцитна леукемија, стари лица, третман

Introduction

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a malignant lymphoproliferative disorder that accounts for approximately 30% of adult leukemias, characterized by the accumulation of small, mature-appearing B lymphocytes in the peripheral blood, bone marrow, lymph nodes, or other lymphoid tissue. CLL is the most common hematological malignancy in the Western world; the incidence is $\sim 5/100,000$ [1]. The incidence increases to $>30/100,000$ /year at an age of >80 years [2]. The median age at diagnosis is 72 years. The disease typically occurs in elderly patients as clinically heterogeneous disease. The disease's clinical course varies. CLL prog-

resses rapidly in some patients but has an indolent course in others, not requiring therapy for many years. New data on combination therapies, and availability of new treatment options, are likely to change the clinical practice regarding treatment [3-5]. However, the options with chemoimmunotherapy are associated with significant toxicities and prolonged immunosuppression, and the rates of myelosuppression and infections are high. Such complications are more frequent and more severe in patients older than 65 years because of their reduced marrow reserve, and presence of comorbidities. Because CLL is a disease of the elderly, identifying effective therapies with lower toxicity profiles is thus a high priority. Selecting therapy for older patients with CLL requires a careful assessment that incorporates patient's frailty evaluation and state of comorbidities. It is known that chronic illness and age are surrogate markers for overall survival. One important prognostic factor in the elderly is the burden of comorbidity. Survival is significantly impaired in CLL patients with multiple comorbidities or with severe comorbidities. Therefore, not only age, but also the incidence and burden of comorbidity should influence the choice of treatment strategy for every patient individually.

Compiling and quantifying medical problems in the elderly population would allow meaningful comparison of medical burden and treatment outcomes in elderly patients with variable and complex medical problems. The fact that the majority of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) present with comorbidities could shorten an individual's life, either directly or by enhancing CLL progression. It is a matter of necessity to distinguish patients that could undergo more aggressive treatment. The Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), developed by Lin, Lin and Gurel, published in JAGS in 1968 is a reliable tool for the evaluation of the burden of comorbidity in elderly cancer patients. This scale was revised to reflect common problems of the elderly with an emphasis on morbidity, using specific examples and was renamed the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) [6-10]. CIRS labels the pathology and impairment of major organ systems and also psychological, metabolic, neurological and musculoskeletal aspects of the individual. The CIRS score is used to distinguish between fit and unfit CLL patients and influence therapy decision-making.

Methods

We analyzed data from 56 CLL patients diagnosed at the University Clinic for Hematology in Skopje from March 20th, 2017 to January 22nd, 2019. Comorbidities existing simultaneously with the CLL diagnosis were recorded at the time of first CLL evaluation. The Cumu-

Table 1. Scoring Sheet for Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G)

ORGAN SPECIFIC CATEGORIES	Level of severity*				
HEART (angina pectoris, myocardial infarction, arrhythmias, congestive heart failure and valvular disease; requiring daily medications; invasive heart procedures in the past)	0	1	2	3	4
VASCULAR (peripheral atherosclerotic disease, aortic aneurysm, hypertension, requiring daily antihypertensive drugs; serum cholesterol, previous surgery for vascular problem)	0	1	2	3	4
HEMATOPOIETIC (anemia, leucopenia, any hematological malignancy, hypercoagulability, other disorders of blood, spleen and lymphatic system; if yes, what drugs are taken for these problems)	0	1	2	3	4
RESPIRATORY (bronchitis, pneumonia, asthma, emphysema, pulmonary embolism; requiring daily medications; smoking status)	0	1	2	3	4
EYES, EARS, NOSE AND THROAT AND LARYNX (impaired vision, hearing impairment, sinusitis, vertigo, lightheadedness, dizziness, medications are required for control those disorders and if surgical intervention in the past)	0	1	2	3	4
UPPER GI (esophagus, stomach, and duodenum; pancreas; does not include diabetes)	0	1	2	3	4
LOWER GI (intestines, hernias)	0	1	2	3	4
HEPATIC (liver and biliary tree)	0	1	2	3	4
RENAL (kidneys only)	0	1	2	3	4
OTHER GU (ureters, bladder, urethra, prostate, genitals)	0	1	2	3	4
MUSCOLO-SKELETAL-INTEGUMENTARY (muscle, bone, skin)	0	1	2	3	4
NEUROLOGICAL (brain, spinal cord, nerves, does not include dementia)	0	1	2	3	4
ENDOCRINE-METABOLIC (includes diabetes, thyroid; breast; systemic infections; toxicity)	0	1	2	3	4
PSYCHIATRIC/BEHAVIORAL (includes dementia, depression, anxiety, agitation/delirium, psychosis)	0	1	2	3	4

0-No Problem; 1-Current mild problem or past significant problem; 2-Moderate disability or morbidity/ requires "first line" therapy; 3-Severe/constant significant disability/"uncontrollable" chronic problems; 4-Extremely severe/immediate treatment required/end organ failure/severe impairment in function

lative Illness Rating Scale (CIRS) score was calculated for each patient, based on comorbid health conditions present at the time of diagnosis of CLL, in 14 disease categories using the 14-system version of Miller *et al.* [7] (Table 1).

Careful examination on each aspect of health was done and everybody received a score on the level of impairment. The ratings of severity for each aspect is assigned based on guidelines and questions specific to each section. It consists of 14 aspects of health. The final CIRS score is the sum of each of the 14 individual system ratings. Assessment is performed using a 5-level "degree of severity" scale, ranging from "none" (0 points-if no problem is detected) to "extremely severe" (4 points-if serious condition is present). The CIRS Comorbidity Score was calculated for each patient at the time of admission to our hospital and recorded in clinical records. The scoring may theoretically vary from 0 to 56.

Results

The characteristics of our patients are shown in Table 2. Median age at diagnosis was 69 years. Sixty percenta-

Table 2. Clinical features of patients

	Patients (N=56)	Number (%)
<i>Age ad diagnosis</i>		
Age <60		22
Age 60-69		20
Age >70		14
Median age (range). y		69(38-85)
<i>Gender</i>		
Male		30 (53.6%)
Female		26 (46.4%)
<i>RAI</i>		
0		35 (62.5%)
I		9 (16.1%)
II		7 (12.5%)
III		2 (3.6%)
IV		3 (5.4%)
<i>Binet stage</i>		
A		39 (69.9%)
B		12 (21.4%)
C		5 (8.9%)

ge of patients were 60 years old or above. Most of the patients had been diagnosed at early clinical stages, Binet's A 69.9%, and Rai's 0, I, II 91.1% of patients. The majority of them (80.4%) had at least one comorbidity

at diagnosis. In terms of the types of comorbidity, the proportion of patients who suffered from cardiovascular disorders was the highest (69.7%). Other comorbidities according to their prevalence at the time of CLL diagnosis are shown in Table 3.

Table 3. Comorbidities in different organ systems

Organ system	N #	%
Cardiac	16	28.6%
Vascular	23	41.1%
Hematological	/	/
Respiratory	10	17.9%
EENT (eye. ear. nose. throat. larynx)	4	7.1%
Upper GI	6	10.7%
Lower GI	5	8.9%
Hepatic and Pancreatic	4	7.1%
Renal	3	5.4%
Genitourinary	6	10.7%
Musculoskeletal	5	8.9%
Neurological	5	8.9%
Endocrine-Metabolic	18	32.1%
Physiatric/Behavioral	4	7.1%

The CIRS-G score was calculated to be <6 in 38 patients (67.9%), subgroup of patients in good overall condition ('GO-GO' patients), 6-12 in 16 patients (28.6%), with significant comorbidities or 'Slow GO' patients, not fit for intensive treatments and >12 in 2 patients (3.6%), considered suitable for supportive care ('NO

GO' patients) [11]. There was a positive correlation between the CIRS score and the age ($rs=0.2276$, $p=0.04$). In 33.9% of the study patient cohort, the watch and wait initial approach was the standard of care. We considered 66.1% of patients to be requiring treatment as the Table 4 shows.

There was a stable trend of correlation between the CIRS score assessment and the treatment option prescribed ($rs=0.7188$, $p<0.000001$) (Table 5).

Table 4. Treatment of our CLL patients after initial assessment

Treatment option	#	%
WW	19	33.9%
R-Chl (Rituximab+chlorambucil)	3	5.4%
G-Chl (Gazyva+Chlormabucil)	0	0.0%
FCR (Fludarabine+cyclophosphamide+rituximab)	11	19.6%
R-CVP (Rituximab+cyclophosphamide+vincristine+prednisone)	2	3.6%
Supportive care	1	1.8%
Chlorambucile	13	23.2%
Bendamustine	1	1.8%
Ibrutinib	0	0.0%
R-CHOP	1	1.8%
CHOP	1	1.8%
FC	2	3.6%
RC	2	3.6%

Table 5. CIRS score and the treatment options

CIRS classification	#	%	R based	%	ww	%	chemo	%	Supportive care
CIRS <6	38	67.9%	14	36.8%	13	34.2%	11	28.9%	
CIRS 6-12	16	28.6%	5	31.3%	6	37.5%	5	31.3%	
CIRS >12	2	3.6%					1	50.0%	1

Discussion

Since we are the only hematology center in our country, our data match the overall statistics regarding chronic lymphocytic leukemia (CLL). Generally, comorbidity is an important consideration in oncology practice, particularly among older patients, because elderly patients are an extremely heterogenous population with regard to comorbidity. In a variety of common cancers, an increased comorbidity level was associated with poorer overall survival. Treatment of elderly CLL patients with comorbidities represents a challenging task. In addition, the complexity of the hematological disorder itself as well as considerations regarding individual patient attributes, such as age and comorbidities, require that treatment decisions be specifically tailored to the overall situation. There is a growing number of therapeutic options for elderly patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia and comorbidities, thus making clinical aids necessary for choosing between the available modalities.

We analyzed the spectrum and frequency of comorbidities in our patients with chronic lymphocytic leukemia. The aim of our study was to evaluate the role of Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) in fitting therapy to CLL patients and we have confirmed that CIRS-G is a reliable tool for evaluation of the burden of comorbidity in elderly CLL patients.

The CIRS score may provide assistance to physicians in choosing between a wider range of therapeutic options now available. The treatment decision in elderly CLL patients is to be made carefully in each individual, considering not only the stage and risk factors of the disease, but also the patients' physical condition and social environment. In our group of CLL patients, CIRS-G represents a reliable and rapid comorbidity risk adjustment model for pretreatment stratification.

We did not evaluate the associations between the burden of comorbidities and overall survival. Further studies are warranted to assess the powerful prognostic role of CIRS score regarding overall survival in our group of patients with CLL.

Conflict of interest statement. None declared.

References

1. Sant M, Allemani T, Tereanu C, *et al.* Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116: 3724-3734.
2. http://seer.cancer.gov/accessible_
3. National Comprehensive Cancer Network. Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma. NCCN. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf. Version 4.2019-March 15, 2019; Accessed: April 22, 2019.
4. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, *et al.* Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 5: 78-84.
5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446-5456.
6. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Amer Ger Soc* 1968; 16: 622- 626.
7. Miller MD, Towers A. A manual guidelines for scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G). Pittsburg, PA: University of Pittsburgh; 1991.
8. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, *et al.* Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res* 1992; 41: 237-248.
9. Salvi F, Miller MD, Grilli A, *et al.* A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1926-1931.
10. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the cumulative illness rating scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 130-137.
11. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2015; 90: 446-460.

Original article

CERTAIN ASPECTS OF ACPA ANTIBODIES AND REACTANTS OF ACUTE PHASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

НЕКОЈ АСПЕКТИ НА АЦПА АНТИТЕЛА И РЕАКТАНТИ НА АКУТНАТА ФАЗА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО РЕВМАТОИДЕН АРТРИТИС

Dejan Spasovski¹, Sonja Genadieva-Stavric², Tatjana Sotirova² and Slavica Subevska-Stratrova³,

¹University Clinic for Rheumatology, ²University Clinic for Hematology, ³University Clinic for Endocrinology, University Clinical Center “Mother Therese”, Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Introduction. Radiographic evaluation remains the most important tool for evaluation of the structural damage of joints and skeleton. Progression of the radiographic damage of hand and feet joints is a significant and objective variable for evaluation of disease activity as well as for measurement of treatment outcome

Aim. To compare the values of rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP) and DAS28 index in the early diagnosis of untreated rheumatoid arthritis (RA). To evaluate the RA activity with radiographic evaluation of hand joints in patients with early RA treated with Methotrexate.

Methods. Using ELISA method DIA-STATTM Anti CCP (Axis-Shield Diagnostics), we tested sera of 70 participants (35 untreated RA, 35 control group). RF was determined with the agglutination test (Latex RF test) in the participants. Patients were treated with Methotrexate at an average dose of 10 mg once weekly. For clinical evaluation of disease activity in every patient radiographic index (RI), sedimentation, CRP and RF at certain time intervals (time 0, after 6, 9 and 12 months) were analyzed.

Results. RA was evaluated by follow-up of the dynamics of the changes of mean values of RI score, mean values of sedimentation, CRP and RF. RI showed an increased radiographic progression of hand joint damage at time intervals between 0 and 9 months ($p=0.0167$) and between 0 and 12 months ($p=0.0089$). Statistical analysis showed statistically significant differences among mean values of ESR at four time intervals ($p=0.00002$). Also, statistically significant differences were shown in the mean values of CRP at four time intervals ($p=0.0428$) (standard deviations showed great variations). There were no statistically significant differences among mean values of RF at four time intervals ($p=0.573$). At time 0 in 3 (10%) patients (pts) RI progression was seen, after 6 months in 13 (39%), while after 9 and 12 months RI progression was seen in an equal number of patients

15(50%). In most patients increased values of RF and CRP were registered.

Conclusion. Despite the Methotrexate therapy, progression of the radiographic damage continues, especially in patients with increased values of sedimentation, CRP and RF and persistence of previous hand joints erosions, as predictors of the aggressive course of disease. They enable selection of the high-risk groups for aggressive course of disease and indicate the need for early and aggressive treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, reactants of the acute phase

Апстракт

Вовед. Радиолошката проценка останува најважна алатка за проценка на структурното оштетување на зглобовите и скелетот. Прогресијата на радиографското оштетување на шаките и стапалата е значајна и објективна варијаблаза евалуација на активноста на болеста, како и за мерење на исходот од лекувањето.

Цел. Да се споредат со вредностите на ревматоидниот фактор (РФ) и Ц-Реактивниот протеин (ЦРП), индексот за активноста на заболувањето (ДАС28), во раната дијагноза, кај нетретиран Ревматоиден артритис (РА). Евалуација на активноста на РА со радиографска проценка на шаките со ран РА лекувани со метотрексат

Методи. Користејќи ја ЕЛИСА техниката на DIA-STATTM Anti CCP (Axis-Shield Diagnostics), испитани се серуми на 70 партиципанти, (35 РА нетретирани, 35 Контролна здрава група). РФ е одреден со тест за аглутинација (Латекс РФ тест), кај истите партиципанти. Пациентите беа лекувани со метотрексат со средна доза од 10 мг, еднаш седмично. За клиничката проценка на активноста на заболувањето, во одредени временски интервали (во 0-време, после, 6, 9 и 12 месеци) кај секој поединечен пациент од групата беше анализиран радиографски индекс (РИ), како и Седиментација, ЦРП и РФ.

Correspondence to: Dejan Spasovski, University Clinic for Rheumatology, University Clinical Center “Mother Therese”, Vodnjanska 17, 1000 Skopje, R. N. Macedonia; Phone: +389 2 31 47 668; E-mail: sdejan36@yahoo.com

Резултати. Ра беше евалуиран следејќи ја динамиката на промените на средните вредности на скорот РИ, средните вредности на седиментацијата, ЦРП и РФ. РИ прикажа поголема радиолошка прогресија на зглобното оштетување на шаките во временски период помеѓу 0-време и 9 месеци ($p=0,0167$), и помеѓу 0-време и 12 месеци ($p=0,0089$). Статистичката анализа покажа статистички значајни разлики помеѓу средните вредности на седиментацијата во четрите временски интервали ($p=0,00002$). Во поглед на ЦРП постои статистички сигнификантни разлики помеѓу средните вредности во сите четири временски интервали ($p=0,0428$). (стандардните варијации беа со големи варијации). Не постојат статистички значајни разлики помеѓу средните вредности на РФ во четрите временски интервали ($p=0,573$). Во 0-време кај 3 (10%) од испитаниците регистрирана е прогресија на РИ, по 6 месеци кај 13(39%) од пациентите, додека по 9 и 12 месеци регистрирана е прогресија на РИ индекс кај идентичен број на пациенти 15 (50%). Кај повеќето од пациентите беа регистрирани високи вредности на РФ и ЦРП.

Заклучок. И покрај терапијата со метотрексат, прогресијата на радиолошкото оштетување продолжува особено кај пациентите со високи вредности на седиментација, РФ и ЦРП, и постоење на претходни ерозии на шаките кој се прикажаа како предиктори на агресивен тек на болеста. Тие овозможуваат селектирање на високо ризичните групи за агресивен тек на болеста и укажуваат на потребата од рано и агресивно лекување.

Клучни зборови: реуматоиден артритис, реуматоиден фактор, реактанти на акутната фаза

Introduction

In the course of the RA every synovial joint could be involved in the early phase of the disease. However, mainly affected are knuckle joints of the hand, metacarpophalangeal (MCP), proximal (PIP) and metatarsophalangeal (MTP) joints [1]. Radiographic evaluation remains the most important tool for evaluation of the structural damage of joints and skeleton. Progression of the radiographic damage of hand and feet joints is a significant and objective variable for evaluation of disease activity as well as measurement of treatment outcome [2]. Chronic synovitis usually is the reason for irreversible destructive changes of joint's cartilage and subchondral bone. Conventional anteroposterior radiograms of hands and feet are used for detection of structural changes that lead to loss of the joint space and appearance of erosions, quantified with methods of counting and addition that should be reproducible and enabling dynamic follow-up of changes. Radiographic evaluation of joint damage is based on the stan-

dardized methods (1950) [3] for evaluation of treatment outcome in RA. In the last few decades, a lot of numerical methods-radiographic indexes have been proposed for detection of radiographic abnormalities of hand, wrist and feet joints (which refers to the counting of erosions, tight joint spaces in some joints or evaluation of joint damage with graduation). Radiographic indexes are mainly semiquantitative methods that enable displaying of joint damages expressed in numerical values-scores, which directly assess two anatomic characteristics of joints in RA-cartilage damage and joint destruction. Series of radiographic scores express the rate of joint damage progression and are predictors of disease outcome. Evaluation of the rate progression of joint damage enables selecting of high-risk groups for aggressive course of disease and points the need of early and suitable treatment [4]. Standard indexes for evaluation of the disease damage are Sharp and Larsen radiographic indexes [5]. Both methods have been modified several times [6,7]. Biochemical variables such as ESR and CRP (reactants of the acute phase) indirectly reflect synovitis, but at the same time are sensitive tools for objectifying and measurement of the immuno-co-mediated inflammatory response in RA. Simultaneous tests are recommended especially for ESR, CRP and RF (which represent reversible inflammatory variables), with clinical and radiographic variables (reversible) of the inflammatory synovitis. They enable evaluation which of these three parameters better correlate with the other articular and radiographic indexes of disease activity. Taking into consideration the changeable course of disease activity, for credible evaluation of RA the most appropriate are serial measurements of ESR and CRP (time integrated) [8-10]. Reports from the studies are paradoxical in terms of joint damage and inflammatory synovitis expressed in reactants of the acute phase. Although there is a correlation between radiographic progression and the reactants of the acute phase, certain studies show that erosion progresses despite suppression of the joint inflammation.

ACPA autoantibodies react with linear synthetic peptides that comprise unusual amino-acid citrulline. They are present in 76% in RA, with specificity of 96%. Antibodies in patients with RA are predominantly from IgG class and have relatively high affinity. The ELISA test, based on these cyclic citrullinated peptides (CCP), has superior characteristics in detection of RA, with different sensitivity and specificity. Sensitivity of the anti-CCP test in different population varies between 64% and 74%, while specificity varies between 90% and 99%.

Aim

The aim of this study was to evaluate the RA activity with radiographic evaluation of the hand joints, reactants of the acute phase (ESR and CRP), ACPA autoantibo-

dies and to analyze them as prognostic markers of disease outcome in patients with RA, treated with Methotrexate.

Material and methods

In patients included in the study the disease diagnosis was made upon the revised diagnostic criteria for classification of RA proposed in 1987 by the American Association for Rheumatism (ARA).

In order to include the patient in the RA group he should have satisfied at least 4 of the proposed 7 criteria. The criteria from 1 to 4 should be present at least 6 weeks.

In this study we examined 35 pts (25 women, 10 men) suffering from RA, as well as 35 pts (20 women, 15 men) as a health control group. Their mean age was 56.68 years (± 6.79) (40-65 years) in the RA group and 46.2 years (± 12.49) (29-65) in the health control group. The mean disease duration from the beginning was 43.97 (± 45.23) months, in the interval 6-48 months. The examinations were made at 4 time points: time 0, after 6, 9 and 12 months. For the first time in these patients immunomodulatory therapy with Methotrexate was indicated (average dose 10 mg once weekly), besides the treatment with non-steroidal anti-rheumatics. At the same time the preventing effect of Methotrexate therapy was evaluated, measuring the free interval from the moment of entrance in the study to the occurrence of the first erosion. None of the patients included in the study had previous or actual history of disease.

For radiographic assessment of disease progression at the specified time intervals in every patient was analyzed the radiographic index which evaluates 29 joint surfaces for bone erosions and destructions and 27 joints for tight joint spaces on every hand and wrist joint. The sum of the score for erosions and score for tight joint spaces represents the total (TS) score of joint destruction from 0-5. Joints evaluated for erosions on every hand and wrist are 14 joints on the fingers, 5 metacarpal, 8 carpal, radio-carpal and radio-ulnar. Each and every joint is evaluated for erosions, scoring from 0-5. The sum of the individually evaluated joints for erosions and destruction gives the cumulative score for joint damage of hands and wrists. The score for tight joint spaces was evaluated on 27 joints on every hand and wrist (14 joints on the fingers, 5 carpometacarpal, carpal, radio-carpal and radio-ulnar joints. Scoring is from 0-4 depending on the tight of the joint space. The sum of the individual scores gives the cumulative score for tight joint spaces.

Clinical evaluation of the disease activity

Clinical evaluation was made by a subspecialist in the field. Disease activity was evaluated using DAS 28 index (Disease Activity Score-DAS 28). The Index uses mathematical formula to obtain unique composite quan-

titative score which consists of palpatory pain joints (maximal number 28), swollen joints (maximal number 28), Westergren ESR and patient's global assessment for disease activity (0-100 mm Visual Analogue Scale-VAS), as well as morning stiffness (minutes). DAS 28 index is ranged between 0-10, and the score < 3.2 qualifies the disease as low active.

Inclusion criteria:

Patients with RA, aged 18-65 years, newly diagnosed and untreated RA were included in the study.

Exclusion criteria:

The study did not include all patients with diseases or conditions that could directly or indirectly affect the results, such as:

1. Pts with previous history of diseases of spleen, thyroid gland, liver, kidney, hematological, cardiovascular, neurological, lung disorders, autoimmune diseases, aged < 18 years.
2. Pts with diabetes, acute infections, malignant diseases, febrile conditions.
3. Pts with uric arthritis, urine infections, SLE, mixed connective tissue disease, vasculitis.
4. Pts with history of blood transfusion, as well as overweight.
5. Pts treated with drugs from the basic line.
6. Pts that at time 0 were detected with hyperglycemia, or elevated degradation products like serum and urine creatinine, serum urea, arterial hypertension, CBC disorder and enzymes disorder.

All participants voluntarily participated in the study, so the ethical criteria for making this study were fulfilled.

Laboratory evaluation

For clinical evaluation of the disease it was necessary to take into account the following laboratory variables: complete blood count (CBC), differential blood count, reactants of the acute phase, ACPA antibodies, C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), alkaline phosphatase (AP), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH), serum urea and creatinine.

CRP was determined with agglutination test (Latex CRP test) (BioSystem S.A. reagent & instruments Costa Brava 30, Barcelona (Spain). Reference values < 6 mg/L CRP in serum.

RF was determined with agglutination test (Latex CRP test) (BioSystem S.A. reagent & instruments Costa Brava 30, Barcelona (Spain). Reference values < 30 IU/ml RF in serum.

Quantitative method for determination of ESR was the Westergren method, and normal values for men are 7-8 mm, and for women 11-16 mm.

ACPA antibodies were determined by the instructions of the manufacturer DIA-STAT™ Anti-CCP (Axis-Shield Diagnostics). The test is semi-quantitative/qualitative ELISA test, based on detection of IgG auto-antibodies in human serum or plasma, directed towards synthetic cyclic citrullinated peptides (CCP) that comprise modified arginine residues. This test is a complementary tool in diagnosing patients with RA.

Principles of work

The microtiter wells are wrapped with a high-protein synthetic cyclic peptide that contains modified arginine residues. In the first incubation step, specific autoantibodies from diluted serum or plasma bind for the antigen wrapped surface. The probe latter is washed to get rid of the unbound components. During the second incubation step the conjugate, which is an enzyme for monoclonal autoantibody for human IgG, is bound for the surface as autoantibody. After the second wash, the specific autoantibodies are incubated with the substrate. By adding the stop solution, the reaction is interrupted, which results in colored end product. The amount of the absorbed conjugate is expressed with absorption units. In the qualitative protocol the amount of the absorbed conjugate that is bound for the sample is compared to that from the reference control. In the semi-quantitative protocol the anti-CCP concentration of autoantibodies could be expressed in percentage with interpolation of the curve based upon the standard. Calculation and interpretation of the results for the qualitative protocol is calculated from the absorption value (optical density) from the positive and negative control for every sample.

$$\text{Absorbent value} = \frac{\text{Sample or control absorbent value}}{\text{Mean referent control absorbent value}}$$

Absorbent value	Interpretation of results
<0.95	negative
≥0.95≤1.0	borderline
>1.0	positive

Statistical analysis

Data analysis was made with the statistical package Statistica 7.0.

For data processing we used the statistical methods for measuring central tendency. For testing significance of the differences among more arithmetical means in the groups (independent samples) we used Friedman's analysis of variance. Testing significance of differences between two arithmetical means (dependent samples) was made with Wilcoxon Matched Pairs Test. P-value between 0.05 and 0.1 was considered statistically significant.

Results

RA was evaluated following the dynamics of the changes of the mean values of the RI score, mean values of sedimentation, CRP and RF (Table 1).

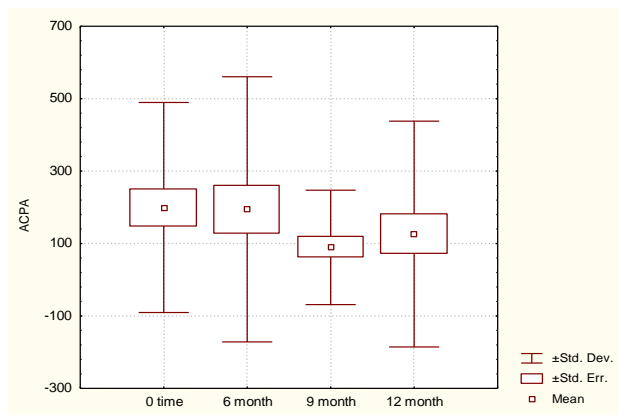
Table 1. Radiographic index in patients with RA with mean values of tight joint space, erosion score and total score

Time intervals	Erosion score	Tight joint space	Total score
0 time	0 - 2	0 - 16	0 - 18
6 months	0 - 3	0 - 20	0 - 23
9 months	0 - 5	0 - 20	0 - 25
12 months	0 - 6	0 - 20	0 - 26

1. The analysis made with Wilcoxon's test showed that differences in average number of tight joint spaces were statistically significant between 0 and at 9 months for $p=0.0288$, as well as between 0 and at 12 months for $p=0.0205$. Differences in average number of tight joint spaces were not statistically significant ($p>0.05$).
2. Differences in the average number of erosive changes were statistically significant between 0 and at 9 months for $p=0.0169$, as well as between 0 and at 9 months for $p=0.0034$. The differences considering average number of erosive changes between other measurements were not statistically significant ($p>0.05$).
3. Differences in the average number of total score were statistically significant between 0 and at 12 months for $p=0.0167$, as well as between 0 and at 18 months for $p=0.0089$. Differences in the average number of the total score between other measurements were not statistically significant ($p>0.05$).
4. Analysis with Wilcoxon's test showed that differences in the average number of tight joint spaces were not statistically significant among all measurements ($p > 0.05$).
5. Differences in the average number of erosive changes were not statistically significant among all measurements ($p > 0.05$).
6. Differences in the average number of total score were not statistically significant among all measurements ($p > 0.05$).
7. Friedman's analysis of variance showed that there were no statistically significant differences between mean values of ACPA, mean time intervals -Fr $\chi^2 = 1.017$, $p=0.3875$ (standard deviations showed great variations). χ^2 test showed that the number of patients in whom values of ACPA were negative increased over time, but differences were not statistically significant ($\chi^2=1.99$, $df=3$, $p=0.573$) (Figure 1). At time 0 in 10% of pts changes in RI were registered, in 2 of them changes in the score of tight joint spaces and in 1 change in the erosion score. Two of

Table 2. Mean values of sedimentation, CRP and RF in patients with RA

Time intervals	0 time	6 months	9 months	12 months
RF JU/ml	195.5±289.9	194.4±366.1	89.3±157.9	126±311.7
RF< 30JU/ml (neg)				
Se mm/h	59.9±27.7	31.6±16.9	31.4±17.4	25.0±11.6
CRP mg/l	26.3±28.8	19.0±24.0	10.6±11.9	13.4±22.1
CRP< 6 mg/l(neg)				

**Fig. 1.** Mean values of ACPA in patients with RA

them were with elevated values of RF and CRP, while in 1 negative values for RF and CRP were registered.

After 6 months from the beginning of treatment with Methotrexate we registered progression of the score for tight joint spaces in 12 pts, and in 13(44%) pts progression of the total score (TS). Four pts had negative values of RF and CRP. In the others elevated values of RF and CRP were registered.

After 9 months from the beginning of the treatment with Methotrexate progression of the score for tight joint spaces was registered in 14 pts, and in 15(50%) pts progression of the TS. In 9 pts elevated values of RF were registered, and in 6 pts elevated values of CRP.

After 12 months from the beginning of treatment with Methotrexate, the number of patients in regard of the score for tight joint spaces and the erosion score was equal as in the previous control (after 9 months), i.e. in 15(50%) pts progression of the score of the Sharp's index was registered. In 9 from them elevated values of RF were registered, and in 11 pts negative value for CRP. In terms of ESR we registered consecutive decrease of the values in each successive control and at specified time intervals in most patients progression of the RI score.

Discussion

The disease activity and the therapeutic effect of Methotrexate was evaluated by following the dynamics of the radiographic progression, reactant of the acute phase and ACPA antibodies. In regard of progression of joint damage the statistical analysis showed that the differences in the average number of erosive changes were statistically significant between time 0 and after 9 months, as well as between time 0 and after 12 months (it was similar to the reports from the literature for slower ra-

diographic progression in the course of 12 months and for faster progression after that) [11]. Statistically significant differences were shown in the number of tight joint spaces between time 0 and after 9 months, as well as between time 0 and after 12 months. The total score consisting of the cumulative sum of scores for sedimentation and joint space, with statistical analysis showed also statistically significant differences at equal time intervals.

Reports from several clinical studies regarding the rate of radiographic progression of the joint damage are heterogeneous. In two of them authors did not find neither radiographic progression, nor radiographic improvement (absence of periarticular soft tissue swelling and juxta-articular osteoporosis) after one-year therapy in majority of patients) [12,13].

Other three studies reported radiographic progression (without radiographic improvement), despite clinical improvement in most patients [14], which could be compared with our group of patients with RA, as well as with the other reports for more expressed radiographic progression of the erosions after 6 and 9 months from the treatment in comparison with the first 6 months in early RA, with linear progression of the erosions [15]. Statistical analysis showed that there were no statistically significant differences of ACPA at the four time intervals (standard deviations showed great variations). Some patients had very elevated values of ACPA. The number of patients in whom the values of ACPA were negative increased in the course of time, but the differences were not statistically significant. Only in patients with elevated values of ACPA an increased progression of disease damage was noticed in the following time intervals of RA activity.

The knowledge from several studies can be confirmed showing that the radiographic progression of the hand joint damage continues despite the decrease of the mediators of inflammation. Although there is mutual dependence among inflammatory variables and reactants of the acute phase from one side and radiographic joint damage from the other side [16,17], the significant difference in regard of inflammatory variables and joint destruction was recently proved in experimental models of arthritis [18-24]. It seems that it is present only in the very early phase of the disease when the inflammation is active, but cartilage and bone structures are not entirely affected. Data suggest that, although the inflammation could stop similarly in very early RA, the joint damage process once started, is somehow partly „autonomous” later. Monitoring the patients at four time inter-

vals, a higher progression of the joint damage showed patients with elevated values of RF and CRP in all time intervals.

The chronic active course of RA reflects the elevated values of the reactants of the acute phase, sedimentation, CRP and rapid radiographic progression [25].

CRP is more superior in comparison with sedimentation, as a predictor for radiographic progression and indicates a higher correlation of CRP with radiographic progression than with the number of sensitive joints, Ritchie's articular index or number of swollen joints.

The same study showed that in regard of radiographic progression it correlates more with serial measurements of CRP than with sedimentation and/or articular indexes.

Radiographic progression is noticed also in normal values of CRP [26] with tendency of greater progression in the already damaged joints, with a smaller number of newly involved joints. CRP more precisely and in shorter time reflects the changes in disease activity in comparison with sedimentation, which registers changes in RA activity after few weeks.

Conclusion

ACPA antibodies are useful in everyday clinical practice in diagnosis of early untreated RA. ACCP antibodies are excellent serologic markers in diagnosis and differential diagnosis of RA and are a clear predictor of the aggressive course of the disease. Reactants of the acute phase enable selection of the high-risk groups for aggressive disease course and indicate the need for early and aggressive treatment in selected patients.

Conflict of interest statement. None declared.

Reference

1. Brower AC Imaging In: Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders London WCIH 9 LB UK: Mosby International Lynton House 7-12 Tavistock Square; 1998; Chapter 5 : 5.1.
2. Kuper IH, Van Leeuwen MA, Van Riel PLCM, *et al.* Influence of a ceiling effect on the assessment of radiographic progression in rheumatoid arthritis during the first 6 years of disease. *J Rheumatol* 1999; 26:268-76.
3. Larsen A, Thoen J. Hand radiography of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an interval of one year. *Scand J Rheumatology* 1987; 16: 395-401.
4. Belghomari H, Saraux A, Allain J, *et al.* Risk factors for radiographic articular destruction of hands and wrists in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 2534-8.
5. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1971; 14 : 706-720.
6. Molenaar ETH, Edmonds J, Boers M, *et al.* A practical exercise in reading RA radiographs by the Larsen and Sharp methods. *J Rheumatol* 1999; 26: 746-748.
7. Guillemin F, Billot L, Boini S, *et al.* Reproducibility and sensitivity to change of 5 methods for scoring hand radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 778-86.
8. Williams AL, O'Sullivan MM, Lewis PA, *et al.* Relationship between time-integrated c-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1473-1477.
9. Kirwan JR. The relationship between synovitis and erosions in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 225-228.
10. Mottonen T, Paimela L, Leirisalo-Repo M, *et al.* Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with "sawtooth" strategy. *Ann Rheum Dis* 1998; 57(9): 533-539.
11. Mauricie E, Jeurissen MD; Agnes M, *et al.* Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 999-1004.
12. Weinblatt ME, Trentham DE, Fraser PA. Long-term prospective trial of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 167-175.
13. Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 138-145.
14. Reykdal S, Steinsson K, Sigurjonsson K, Brekkan A. Methotrexate treatment of rheumatoid arthritis: effects on radiological progression. *Scand J Rheumatol* 1989; 18: 221-226.
15. Strand V, Sharp JT. Radiographic data from recent randomized controlled trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 21-34.
16. Van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards a decision support system. *J Rheumatol* 1997; 24: 20-27.
17. Visser H, le Cessie S, Vos K, *et al.* How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent(erosive) arthritis. *Arthritis rheum* 2002; 46: 357-365.
18. Redlich K, Hayer S, Ricci R. Osteoclasts are essential for TNF-a-mediated joint destruction. *J Clin Invest* 2002; 110: 1419-1427.
19. Joosten LA, Lubberts E, Helsen MM. Protection against cartilage and bone destruction by systemic interleukin-4 treatment in established murine type ii collagen-induced arthritis. *Arthritis Res* 1999; 1: 81-91.
20. O' Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *NE J Med* 2004; 350: 2591-2602.
21. Belghomari H, Saraux A, Allain J, *et al.* Risk factors for radiographic articular destruction of hands and wrists in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 2534-2538.
22. Capell HA, Porter DR, Madhok R, Hunter JA. Second line (disease modifying) treatment in rheumatoid arthritis: which drug for which patient? *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 423-428.
23. Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 423-426.
24. Van der Heide A, Remme CA, Hoffman DM, *et al.* Prediction of progression of radiographic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 146-75.
25. Jansen LMA, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, *et al.* Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 924-927.
26. Michael JP, Arnold LW, O'Sullivan MM, *et al.* Relationship between time-integrated c-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1473-1477.

Original article

THE VALIDITY OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN DETERMINING PREOPERATIVE NODAL STAGING IN RECTAL CANCER

ВАЛИДНОСТА НА МАГНЕТНАТА РЕЗОНАНЦА ВО ОДРЕДУВАЊЕ НА ПРЕДОПЕРАТИВНИОТ НОДАЛЕН СТЕЈДИНГ КАЈ РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

Ana Lazarova¹, Ljuben Arsenkov² and Stefan Arsenkov²

¹Department of Radiology, ²Department of Abdominal Surgery, University Clinic for Surgery “St. Naum Ohridski” in Skopje, Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Introduction. The basic diagnostic tool in preoperative staging of rectal cancer is magnetic resonance imaging (MRI), which allows the selection of patients who in addition to surgical treatment, are candidates for preoperative chemoradiotherapy (neoadjuvant treatment). **The aim** of this study was to demonstrate the validity of magnetic resonance imaging in determining the nodal stage (stage N) of rectal cancer preoperatively.

Methods. In this study 82 patients with colonoscopy proven rectal cancer, aged 43 to 87 years (an average age of 66.65), were treated.

Magnetic resonance imaging (MRI) was performed preoperatively and the N stage of the disease was determined. The MRI was made with a 1.5T magnet in standard pulse sequences SAG T2, AX T1, AX T2, AX DWI.

Results. The results obtained for the N stage with magnetic resonance imaging were correlated with the pathohistology finding postoperatively taken as the gold standard in determining the sensitivity and specificity of magnetic resonance imaging. The sensitivity and specificity of MRI in determining the N0 stage of rectal carcinoma was 36.6% and 48.8%, respectively. The sensitivity and specificity of MR in determining the N1 stage of rectal carcinoma was 35% and 79%, respectively. The sensitivity and specificity of MR in determining the N2 stage of rectal carcinomas were 25% and 98.6%, respectively.

Conclusion. Magnetic resonance imaging is the basic and also most important diagnostic modality in preoperative staging of rectal cancer and provides a clear insight into nodal status, with an accuracy of 43% to 85%.

Keywords: MRI, rectal cancer, preoperative N staging

Абстракт

Вовед. Основна дијагностичка алатка во предоперативниот стејдинг на ректален карцином е магнетната резонанца која овозможува селекција на пациенти кои покрај хируршкиот третман се кандидати за предоперативен неоадјувантен третман.

Целта на оваа студија е да ја прикаже валидноста на магнетната резонанца во одредување на предоперативниот нодален стадиумот (N стадиумот) на ректален карцином.

Методи. Обработени се 82 пациенти со колоноскопски докажан ректален карцином на возраст од 43 до 87 години, и на просечна возраст од 66.65±9.8 години.

Кај кои предоперативно е направена магнетна резонанца (MP) и е одреден N стадиумот на болеста. MP беше правена со 1.5T магнет во стандардни пулс секвенци SAG T2, AX T1, AX T2, AX DWI.

Резултати. Добиените резултати за N стадиумот со магнетна резонанца се корелирани со патохистолошкиот наод постоперативно кој е земен како златен стандард за одредување на сензитивноста и специфичноста на магнетната резонанца. Сензитивноста и специфичноста на MP во одредувањена N0 стадиум на карцином и на ректум беше 36.6%, и 48.8% консеквентно. Сензитивноста и специфичноста на MP во одредувањена N1 стадиум на карцином и на ректум беше 35% и 79% консеквентно. Сензитивноста и специфичноста на MP во одредувањена N2 стадиум на карцином и на ректум беше 25% и 98.6% консеквентно.

Заклучок. Магнетната резонанца е златен стандард во предоперативниот стејдинг на ректален карцином и дава јасен увид во нодалниот статус, со точноста на нодалниот стејдинг од 43% до 85%.

Клучни зборови: магнетна резонанца, ректален карцином, предоперативен нодален стејдинг

Correspondence to: Ana Lazarova, Department of Radiology, University Clinic for Surgery “St. Naum Ohridski” in Skopje, R. N. Macedonia; E-mail: anidinamita@gmail.com

Introduction

Rectal cancer is a malignant disease spread in the developed countries, and it is the third most common malignant disease worldwide. The prognosis for rectal cancer has improved over the past decade, largely owing to advances in preoperative staging, which has reflected a therapeutic approach where significant changes have been made from simple surgical treatment to multimodal treatment. This reduced the local recidivism rate by 11% and increased the 5-year survival rate by 58% [1]. The preoperative neoadjuvant therapy or chemoradiotherapy is required in advanced rectal cancer because of its effects to reduce the size and stage of the tumor, also to minimize the risk of distant metastases. Also chemoradiotherapy is important because it provides less extensive surgical treatment and possibly sphincter reservation technique for tumors located in a low rectum [3]. The multimodal approach includes a short cycle of radiotherapy (5x5 Gray), combined with the chemotherapy needed for treatment [4].

The new strategies standardize approximately 6 weeks of chemoradiotherapy, 6 to 8 weeks of preoperative recovery, and an additional 4 weeks if additional adjuvant therapy is required. Initial chemotherapy provides a theoretical advantage in dealing with possible micrometastases and thus prevents the occurrence of detectable metastases [5].

It is important to know whether a patient with rectal cancer is a candidate for surgery only or for preoperative radiochemotherapy followed by surgery. MRI can allow this selection because it is the most important tool in the staging of rectal cancer. Magnetic resonance imaging method plays a crucial role in preoperative staging of rectal cancer [6].

All T4 stage tumors, T3 stage with involved resection margins, T3 stage with metastatic modified lymph nodes in the mesorectum close to resection margins, and T3 stage with positive extramural vascular invasion are candidates for preoperative neoadjuvant treatment [2]. Compared to other imaging methods, MRI is characterized by excellent resolution, multiplanar projection; it gives full insight into all organs in the small pelvis, thus showing the ratio of tumor and rectum to other organs; it is non-invasive and does not use ionizing radiation, which is why it is most suitable in preoperative staging of rectal cancer [7].

Material and methods

This paper shows the results of 82 patients diagnosed with rectal cancer by colonoscopy. Magnetic resonance imaging was performed preoperatively to determine the stage of the disease that would further influence the decision on treatment of the disease, whether it would be only surgical or preoperative neoadjuvant treatment followed by surgery.

This paper demonstrates the sensitivity and specificity or validity, accuracy of magnetic resonance imaging in determining the preoperative nodal stages (N stage) of rectal cancer. A comparison was made between the results for the N-stage performed by magnetic resonance imaging preoperatively with the results obtained from the pathohistology operative finding, which was taken as the gold standard on the basis of which the correlation was made.

The examination was made on a 1.5 T magnet in the University Clinic for Surgical Diseases "St. Naum Ohridski" Skopje.

Inclusion criteria for participation in this series were: patients with colonoscopy proven rectal cancer in whom pre-operative staging with MRI was indicated.

Patients excluded from this study were those who, due to implanted metal parts, were contraindicated in performing the examination and those who could not withstand the examination due to claustrophobia.

The standard MR protocol included:

Sagittal T2 waited image, axial T1, T2 and DWI were performed. Pulls sequences after contrast administration were not done, due to partial volume effect given by the contrast medium. Tumor has localization in the low rectum when is localized up to 5 cm from the anorectal junction; in the middle rectum when tumor is localized from 5 to 10 cm from the anorectal junction; and 10 cm above the anorectal junction is a high rectal localization of the tumor.

The presence of lymph nodes and N staging is a significant prognostic indicator and determines the rate of recurrence. If the lymph nodes are larger than 5 mm in diameter, they have an irregular shape and heterosignal appearance, and the likelihood that they contain metastatic deposits is high [8].

Even in T1 and T2 stages of the disease, there is a risk of metastatic altered LN (lymph nodes) Mesorectal nodules are the first to be involved; metastatic modified nodules are usually up to 5 mm distance from the tumor [9]. Extra-mesorectal nodes are mainly involved in the advanced stage of rectal cancer. Inguinal metastatic LNs, which are characteristic of anal cancer, are uncommon in rectal cancer. Although metastatic altered LNs are larger than benign ones; metastatic deposits may also be present in small LNs. Most often the size of LN with metastatic deposits is 5-8 mm, but additional morphological criteria for irregular contours and mixed signal intensity should be included here. When evaluating mesorectal nodules, the distance to the mesorectal fascia should be taken into account [10].

It is important to look for extra-mesorectal lymph nodes because they can trigger a local tumor recurrence. Of great importance is the data on whether the tumor penetrates the presacral fascia. With standard total mesorectal excision these lymph nodes cannot be removed.

Detection of malignant extra-mesorectal lymph nodes indicates the need for a more extensive surgical approach, as well as the use of radiotherapy in high-risk areas [11].

Results

The study included 82 patients, 58.5% (48) of whom were male, and 41.5% (34) female (Table 1). Patients' age ranged from 43 to 87 years, with a mean age of 66.65±9.8 years.

Table 1. Distribution of patients by gender

Gender	n (%)
male	48 (58.54)
female	34 (41.46)

Table 2. Distribution of patients in relation to the number of LN - MRI

MRINo.LN	n (%)
0	22 (26.83)
1	11 (13.41)
2	10 (12.19)
3	15 (18.29)
4	13 (15.85)
5	6 (7.32)
6	1 (1.22)
7	3 (3.66)
8	1 (1.22)

Pathohistology group: N0 was up to three metastatic (MS) changed LNs in the mesorectum; N1 was from 3-6 MS changed LNs in the mesorectum, and N2 was over 6 MS changed LNs in the mesorectum.

Table 3. LNs number in relation to stage

Pathohistology LN	n (%)
N0	41 (50)
N1	24 (29.27)
N2	10 (12.19)
N3	2 (2.44)
N2b(8)	1 (1.22)
N2b(6)	1 ((1.22)
N1(3)	1 (1.22)
0	2 (2.44)

In terms of lymphatic status, the pathohistology finding in 50% (41) of patients did not confirm the presence of lymph nodes. Among those with positive lymph nodes, N1 status dominated, confirmed pathohistology in 29.3%

Table 4. LN stage - MRI / pathohistology

MRI LN	Pathohistology LN					Total
	N0	N1	N2	LN 3		
0	2	20	0	0	0	22
Up to 3	0	15	15	5	1	36
4,5,6	0	6	10	4	0	20
7,8,9	0	0	0	3	1	4
Total	2	41	25	12	2	82

(24) of patients, and N2 lymphatic status, confirmed in 12.2% (10) of patients, while N3 in 2% of patients

(Table 2 and 3).

A positive, direct correlation was found between the MRI finding and the pathohistology finding, with respect to N staging (R=0.548). The higher N stage determined by MRI corresponded to a higher N stage within the pathohistology finding, and vice versa. For a value of p <0.0001, this correlation was statistically significant (Table 4 and 5).

Table 5. Correlation in the LN stage between MRI and pathohistology

Variable	N	Correlation	
		Spearman-R	p-level
MRI LN & pathohistology LN	80	0.548	p=0.000000 sig

MRI detected 36 tumors with 1, 2 or 3 lymph nodes, of which 15 were true positive, at stage N0 according to the pathohistology finding, and 21 findings were false positive. With MRI 46 tumors were not marked as N0 stage, of which 26 were true negative, and 20 results were false negative.

The sensitivity and specificity of MR in determining the N0 stage of rectal carcinoma was low, 36.6%, and 48.8%, consequently (Table 6).

Table 6. Validity of MR in determining N0 stage of rectal cancer

Estimate	95% CI
Sensitivity	0.366 [0.236 to 0.519]
Specificity	0.488 [0.343 to 0.635]
LR+	0.715 [0.433 to 1.18]
LR-	1.299 [0.88 to 1.921]

MRI detected 20 tumors with 4, 5 or 6 lymph nodes, of which 7 were true positive, hence in stage N1 according to the pathohistology finding, and 13 findings were falsely positive. With MRI 62 tumors were not marked as stage N1, of which 13 were true negative, and 49 results were false negative.

The sensitivity and specificity of MRI in determining the N1 stage of rectal carcinomas was 35% and 79%, consequently (Table 7).

Table 7. Validity of MRI in determining stage N1 of rectal cancer

Estimate	95% CI
Sensitivity	0.35 [0.181 to 0.567]
Specificity	0.79 [0.674 to 0.873]
PPV	0.35 [0.181 to 0.567]
NPV	0.79 [0.674 to 0.873]
LR+	1.667 [0.774 to 3.599]
LR-	0.823 [0.582 to 1.163]

MRI detected 4 tumors with 7, 8 or 9 lymph nodes, 3 of which were true positive, hence in stage N2 according to the pathohistology finding, and one result was false positive. With MRI 78 tumors were not marked as N2 stage, of which 9 true negative, and 69 results were falsely negative.

The sensitivity and specificity of MRI in determining the N2 stage of rectal carcinomas were 25% and 98.6%, respectively (Table 8).

Table 8. Validity of MRI in determining N2 stage of rectal cancer

Estimate	95% CI	
Sensitivity	0.25	[0.089 to 0.532]
Specificity	0.986	[0.923 to 0.997]
PPV	0.75	[0.301 to 0.954]
NPV	0.885	[0.795 to 0.938]
LR+	17.857	[1.981 to 154.61]
LR-	0.761	[0.548 to 1.056]

Discussion

MRI gives multiplanar projection, great resolution, and compared to other images modalities it is the best choice for rectal cancer staging. Also the anatomic position of the rectum with the fixation on the pelvic floor, as well as the absence of peristalsis makes it perfect organ for MR examination [15].

Although rectal tumors can be diagnosed by digital examination, irigography, colonoscopy, or sigmoidoscopy, as well as endorectal ultrasound, these endoluminal techniques do not provide sufficient data on the extends of the tumor within the pelvis and the relation with other organs [13].

MRI provides much higher resolution and soft contrast compared to CT, which means that modality is widely accepted and recommended in the overall insight of tumor localization, growth pattern, ratio to surrounding structures, T stage, nodal stage, and gives great possibility of evaluating extramural vascular invasion [14]. Only regional lymph nodes are included in the TNM classification; mesorectal LNs and iliac LNs belong to nodal staging. The involvement of other LNs is considered a metastatic disease extension. Mesorectal nodules are often the first group of LNs to be involved and are usually up to 5 cm from the tumor [12].

Extra-mesorectal nodes are mainly involved in locally advanced tumor stage. Inguinal MS altered LNs that are more typical of anal cancer than rectal cancer are not as common even in low-rectal cancer, but are a poor prognostic indicator. Although metastatic-altered LNs are basically larger than benign, reactive LNs, malignant disease may be present in very small LNs. Their size from 5 to 8 mm is highly susceptible to malignant changes, but additional morphological features must be taken into account, such as irregular contours and mixed signal intensity.

The craniocaudal localization of suspected MS altered LNs in relation to the tumor should also be taken into account, as well as their distance to the circulatory resection margins [12].

In our results for N-staging, 36 tumors with 1, 2 or 3 lymph nodes were detected preoperatively with MRI, of which 15 were true positive, hence in stage N0 accor-

ding to the pathohistology finding, and 21 findings were falsely positive. With MRI 46 tumors were not marked as N0 stage, of which 26 true negative, and 20 results were falsely negative.

The sensitivity and specificity of MRI in determining the N0 stage of rectal carcinoma was low, 36.6% and 48.8%, consequently. This is due to the fact that in N0 stage which covers up to 3 LNs the probability of MS being changed is lower, so there are also reactive LNs that can give false positive results, and to be interpreted as MS changed. MRI detected 20 tumors with 4, 5 or 6 lymph nodes, of which 7 were true positive, hence in stage N1 according to the pathohistology finding, and 13 findings were falsely positive. With MRI 62 tumors were not marked as stage N1, of which 13 were true negative, and 49 results were false negative.

The sensitivity and specificity of MRI in determining the N1 stage of rectal carcinomas were 35% and 79%, consequently.

MRI detected 4 tumors with 7, 8 or 9 lymph nodes, 3 of which were true positive, hence in stage N2 according to the pathohistology finding, one result was false positive. With MRI 78 tumors were not marked as stage N2, of which 9 were true negative, and 69 results were false negative.

The sensitivity and specificity of MRI in determining the N2 stage of rectal carcinomas was 25% and 98.6%, respectively.

These results are a direct indication that the sensitivity and specificity of MR in preoperative N staging is increasing at a more advanced stage-N1 and N2, which is in line with the results published in world literature where sensitivity varies from 35 to 70% and specificity from 67% to 95% depending on the stage N of the disease [16].

Of great importance is the positive, direct correlation found between the MR finding and the pathohistology finding in relation to N staging ($R=0.548$). The higher N stage determined by MR corresponded to a higher N stage than the pathohistology finding, and vice versa. For a value of $p<0.0001$, this correlation was statistically significant.

No intravenous contrast medium was used in our study, so DWI with T2 pulse sequences were used for nodal staging.

The literature has shown that using only the DWI pulse sequence for the more advanced nodal stage has moderate sensitivity (67%-78%) and specificity (60%-67%), but the combination with the T2 pulse sequence indicates an increase in sensitivity and specificity in the nodal staging [16].

The latest global trends are aimed at using lymph node-specific contrast agents: ultrasmall supermagnetic iron oxide (USPIO).

It is an iron nanoparticle that is taken from normal cells and reduces the signal intensity of normal cells to the T2 pulse sequence. Because MS modified LNs do not

take on these iron nanoparticles, they look brighter-more hypersensitive than benign non-metastatic LNs. Thus, the sensitivity and specificity of N-staging is increased to 60%-100% and 94%-99%, respectively [17]. Another intravenous contrast medium used recently in world centers is GADOFOSVESET, which is a form of gadolinium and is reversibly bound to albumin; it has a long intravascular half-life. Normal and reactive LNs take Gadofosvest and show hypersignal as well as blood vessels while malignant infiltrated LNs have hyposignal characteristics, thus differing from normal ones in favor of promising results [18].

Conclusion

Magnetic resonance imaging methods is a gold standard for preoperative rectal cancer staging because it is highly precise for detection of transmural tumor invasion, invasion of the mesorectal fascia, involvement of adjacent organs, insight into nodal status, and visualization of a positive extra mural vascular invasion. Nodal staging with MRI is important for the decision of further treatment of rectal cancer. Also, MRI shows a good accuracy (of 43% to 85%) for N staging.

Conflict of interest statement. None declared.

References

- Kosinski L, Habr-Gama A, Ludwig K, Perez R. Shifting concepts in rectal cancer management: a review of contemporary primary rectal cancer treatment strategies. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 173-202.
- Bipat S, Glas AS, Slors FJ, *et al.* Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging-a meta-analysis. *Radiology* 2004; 232: 773-783.
- Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, *et al.* Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 707-711.
- Intven M, Reerink O, Philippens ME. Dynamic contrast enhanced MR imaging for rectal cancer response assessment after neo-adjuvant chemoradiation. *J Magn Reson Imaging* 2014 Aug 14 [Epub ahead of print].
- Gollub MJ, Gultekin DH, Akin O, *et al.* Dynamic contrast enhanced-MRI for the detection of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol* 2012; 22: 821-831.
- Suzuki C, Torkzad MR, Tanaka S, *et al.* The importance of rectal cancer MRI protocols on interpretation accuracy. *World J Surg Oncol* 2008; 6: 89.
- Mannaerts GHH, Rutten HJT, Martijn H, Hanssens PEJ, Wiggers T. Comparison of intraoperative radiation therapy-containing multimodality treatment with historical treatment modalities for locally recurrent rectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum* 2001; 44(12): 1749-1758.
- Peschaud F, Cuenod CA, Benoist S, *et al.* Accuracy of magnetic resonance imaging in rectal cancer depends on location of the tumor. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1603-1609.
- Tang R, Wang JY, Chen JS, *et al.* Survival impact of lymph node metastasis in TNM stage III carcinoma of the colon and rectum. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 705-712.
- Suzuki K, Muto T, Sawada T. Prevention of local recurrence by extended lymph-adenectomy for rectal cancer. *Surg Today* 1995; 25: 795-801.
- Engelen SM, Beets-Tan RG, Lahaye MJ, *et al.* Location of involved mesorectal and extramesorectal lymph nodes in patients with primary rectal cancer: preoperative assessment with MR imaging. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 776-781.
- Saha S, Monson KM, Bilchik A, *et al.* Comparative analysis of nodal upstaging between colon and rectal cancers by sentinel lymph node mapping: a prospective trial. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1767-1772.
- Kim NK, Kim MJ, Park JK, *et al.* Preoperative staging of rectal cancer with MRI: accuracy and clinical usefulness. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 732-737.
- Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 293-304.
- Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. Influence of local peritoneal involvement on pelvic recurrence and prognosis in rectal cancer. *J Clin Pathol* 1995; 48: 849-855.
- Kim DJ, Kim JH, Ryu YH, *et al.* Nodal staging of rectal cancer: high-resolution pelvic MRI versus ¹⁸F-FDGPET/CT. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35: 531-534.
- Zhou J, Zhan S, Zhu Q, *et al.* Prediction of nodal involvement in primary rectal carcinoma without invasion to pelvic structures: accuracy of preoperative CT, MR, and DWIBS assessments relative to histopathologic findings. *PLoS ONE* 2014; 9: e92779.
- Brown G, Richards CJ, Bourne MW, *et al.* Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003; 227: 371-377.

Case report

RADICAL CURRATIVE DUODENOPANCREATECTOMY-WHIPPLE PROCEDURE FOR DISTAL CHOLEDOCHUS CARCINOMA IN A PATIENT WHO PREVIOUSLY SUFFERED AND WAS SURGICALLY TREATED FOR ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS ERCP RELATED: CASE REPORT

РАДИКАЛНА КУРАТИВНА ДУОДЕНОПАНКРЕАТЕКТОМИЈА-ВИПЛОВА ПРОЦЕДУРА ЗА ДИСТАЛЕН ХОЛЕДОХУС КАРЦИНОМ КАЈ ПАЦИЕНТ КОЈ ПРЕТХОДНО БОЛЕДУВАЛ И БИЛ ХИРУРШКИ ТРЕТИРАН ЗАРАДИ АКУТЕН НЕКРОТИЗИРАЧКИ ПАНКРЕАТИТИС КАКО ПОСЛЕДИЦА НА ЕРЦП: ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Aleksandar Shumkovski, Stojan Gjosev and Ljubomir Ognjenovic

University Clinic for Digestive Surgery, Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Possibility and eligibility of patients suffering post-ERCP-intervention related to acute necrotizing pancreatitis for elected two-stage surgery for successive and successful treatment of both stages of the disease: acute necrotizing pancreatitis and distal cholangiocarcinoma.

A patient with post-ERCP acute necrotizing pancreatitis was admitted to our Clinic. The indication for ERCP was jaundice caused by distal cholangiocarcinoma. After conservative treatment, the patient underwent surgery. We performed Beger procedure for acute pancreatitis, necrectomy, cholecystostomy, ileostomy, feeding jejunostomy. After the patient survived the course of acute necrotizing pancreatitis with peroral alimentation, we connected both stomas, cholecystostomy with jejunostomy, retrieving extracorporeal biliary bypass. At the appropriate time he was readmitted and reoperated due to distal cholangiocarcinoma. Whipple procedure was done, along with right hemicolectomy, and complete reconstruction. Concerning the hostile environment of the operative site, the onset of postoperative pancreatic A fistula was not a surprise. However, the patient survived the morbidity of the second operation and was dismissed on the 10th postoperative day, in a good general condition.

The patient's disease-free postoperative survival has been more than 36 months after the second operation. According to clinical trials, the ERCP is rarely but inevitably associated with complications such as intervention-related acute necrotizing pancreatitis. Thus, the indication should be carefully concerned, with alternative of direct surgery if feasible and recommended. But, in clear indication, ERCP is a sovereign procedure for diag-

nosis and temporary treatment of biliary obstruction, in order to improve the preoperative status of the patient, as well as the operative and postoperative outcome. Finally, if post-ERCP acute necrotizing pancreatitis occurs, and if it demands a surgical treatment, as a conclusion, we suggest it to be a two-stage surgery.

Keywords: ERCP, acute necrotizing pancreatitis, distal cholangiocarcinoma, duodenopancreatectomy, necrectomy, cholecystostomy, jejunostomy, survival

Абстракт

Можност и пригодност на пациентите кои страдаат од постинтервенциски пост ЕРЦП акутен некротизирачки панкреатитис е да добијат суцесивен и успешен хируршки третман на обете фази на болеста: Акутен Некротизирачки Панкреатитис и Дистален Холангиокарцином.

Пациент со акутен некротизирачки панкреатитис после ЕРЦП беше примен на нашата клиника. Индикацијата за ЕРЦП беше жолтица предизвикана од дистален холангиокарцином. После приемот и конзервативен третман, пациентот беше подложен на хируршки третман. Направивме Бегерова процедура за акутниот некротизирачки панкреатитис: некретомија, холецистостомија, илеостомија, фидинг јејуностомија. Откога пациентот го преживеа акутниот панкреатитис, со перорална исхрана, ги поврзавме обете стоми-холецистостомата и јејуностомата и добивме екстракорпорален билијарен бај пас. После соодветен период тој беше рехоспитализиран и реопериран поради дисталниот холангиокарцином. Беше направена Виглова процедура, проширена со десна хемиколектомија, со комплетна реконструкција. Поради лошиот наод и неблагоприятната средина на оперативното поле, постоперативната панкреатична фистула А не беше изненадување. Сепак, пациентот

Correspondence to: Aleksandar Shumkovski, University Clinic for Digestive Surgery, 1000 Skopje, Republic of North Macedonia; E-mail: aleksun@yahoo.com

ја надмина оваа состојба и беше отпуштен 10 постоперативен ден во добра општа состојба.

Досега пациентот има 36 месечно преживување-период без повторна појава на болеста.

Според клиничките иследувања, ЕРЦП е ретко но неизбежно поврзана со компликации, како што е интервенциски поврзан акутен некротизирачки панкреатитис. Затоа, индикацијата за ЕРЦП треба да биде внимателно разгледана, со алтернативна можност за директна хирургија, доколку е возможна и препорачлива. Но, со јасна индикација, ЕРЦП е суверена процедура за дијагноза и времен третман за билијарната обструкција, во намера да се подобри преоперативната состојба на пациентот, како и оперативниот и пероперативниот исход. На крај, доколку дојде до пост ЕРЦП акутен некротизирачки панкреатитис, и ако таа состојба бара хируршки третман, како заклучок, ние препорачуваме тоа да биде хирургија во 2 фази.

Клучни зборови: ЕРЦП, акутен некротизирачки панкреатитис, дистален холангиокарцином, дуоденопанкреатектомија, некреттомија, холецистостомија, јејуностомија, преживување

Introduction

Patients with obstructive jaundice are usually referred to GEH for establishing the correct diagnosis. Subsequently, after US and optionally EUS, an ERCP and eventually stenting are indicated. Besides all the improvements in the recent time, the ERCP and stenting have maintained as methods with a certain risk of an intervention-related complications [1,3,4]. One of the major and most undesirable complication, in addition to cholangitis, is the post-ERCP acute pancreatitis, or postinterventional acute pancreatitis. The course of this pancreatitis can be either a mild clinical form with interstitial pancreatitis or an acute necrotizing pancreatitis. This intervention related to acute necrotizing pancreatitis (IRANP) usually takes a severe course, demanding full treatment and management in the ICU, with a daily follow-up. In the past it unavoidably demanded a surgical treatment, but recently with A Step-up Approach, interventional radiological procedures have been implemented, sufficiently solving the problem. But, if the conservative methods do not provide a solution to the issue, then invasive surgical treatment should be considered. Thus, in certain cases of acute necrotizing pancreatitis, the surgery can and should be performed in order to manage the acute state of the disease-IRANP by implementing the most appropriate procedure, and it is a life-saving procedure at the moment. At the time dealing with acute necrotizing acute pancreatitis, we concern it is not feasible and permissably to conduct surgery for the primary disease like the carcinoma of

the distal choledochus is. There are at least 2 reasons for such an attitude, the general state of the patient-poor outfit performance, either the local necrotizing status of the pancreas and the hostile operative site. In our case, we conducted a double-two stage surgery and hospitalization treatment.

Case report

We present the case of a 45-year-old patient, suffering from jaundice, with total bilirubin level of 375, pain in the superior right abdominal quadrant, nausea and vomiting, dark urine and itching. He was previously referred and admitted to the University Clinic for Gastroenterology. After the preliminary investigations, he underwent US, discovering distal-supraampular obstruction of hepatocholedochus-suspicious distal cholangiocarcinoma, causing biliary and pancreatic duct obstruction. The diameter of choledochus was 17 mm, with proximal dilatation of the complete biliary tree. The diameter of the main pancreatic duct (MPD) was 5 mm. A clear indication for an ERCP was estimated [1,4] and it was performed after the routine preparation examination (1 day with no peroral administration of food, coagulation probe, etc). During the ERCP, papillotomy was done, and instillation of a plastic stent.

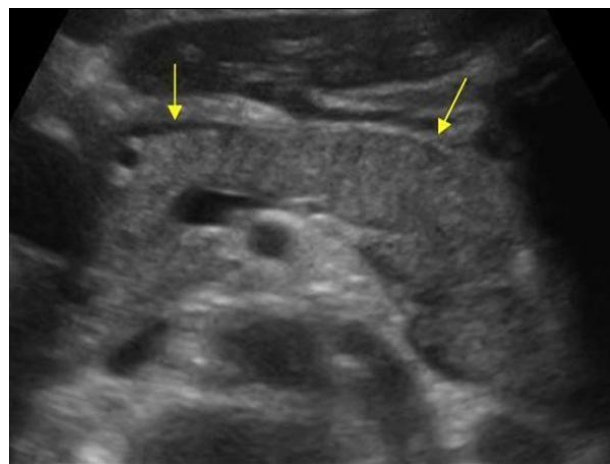


Fig. 1. Ultrasound of the IRANP with peripancreatic fluid

The next day the patient felt abdominal pain in the epigastrium, discomfort, fever (39°C), nausea, vomiting. The immediate investigations, US, CT, laboratory tests, confirmed the onset of an acute pancreatitis. Laboratory investigations showed leukocytosis 19.7, serum amylasemia 2813,4 U/l, CRP 328. The patient was admitted to the Gastroenterology ICU, with a continual control and estimation of the condition. Complete parenteral nutrition and substitution were undertaken, intravenous administration of antibiotics, analgetics, sando-statin-octroide therapy. The revision duodenoscopy was performed, and the plastic stent was removed. Despite all undertaken measures, the patient condition gradually and continually declined. The control US

performed on the 6th postinterventional day confirmed IRANP, with peripancreatic fluid (Figure 1). The control contrast enhanced angio-CT scan, done on the 8th day after the onset of the disease, presented the severity of the disease by Balthazar, the scale of the necrosis of the gland. By CTSI (CT severity index), it was grade E, 4 points, (2 peripancreatic fluid collections), with pancreatic necrosis >30-50%, also 4 points, overall 8 points on the Baltazar-Ranson scale [2], indicating severe necrotizing pancreatitis (Figure 2).

On the 4th day of the onset of the disease, the patient manifested respiratory insufficiency, hence, he was relocated to the surgery ICU, and was applied mechanical ventilation. At this stage of the disease, first we

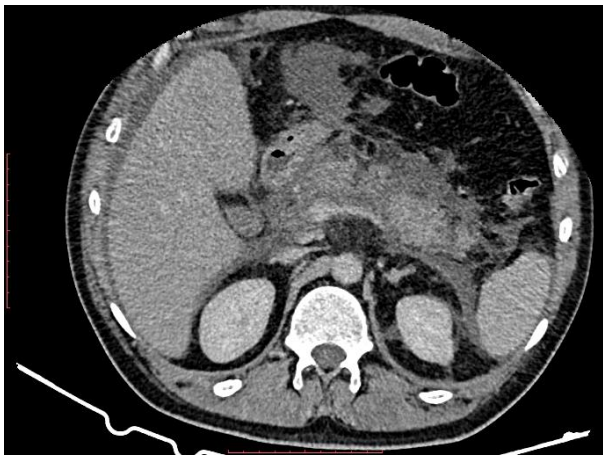


Fig. 2. CECT scan of the necrotizing pancreatitis, Baltazar-Ranson scale 8.

had to manage the acute disastrous necrotic pancreatitis, and then the basic problem-distal cholangiocarcinoma. On day 19 of the disease, we repeated the CECT scan, and confirmed the previous finding, with slightly brighter boundaries of the pancreatic necrotic tissue.

Four weeks after the ERCP, the patient continued to prostrate, although the FNP/FNA and the bacteriology hemoculture were negative, suggesting absence of infected pancreatic necrosis (IPN) [8,9]. He started to present with multiorgan failure syndrome, manifested with oliguria and high nitrogen values in the blood sample, increasing jaundice and liver enzymes, pleural effusion, cardiovascular instability. It was the key moment to think about the further course of management, and the attitude for surgical treatment prevailed. The decision was reached because we had in mind the worsening of the patient condition due to autointoxication from the pancreatic necrosis.

The surgery was performed the next day, and the classic procedure for acute necrotizing pancreatitis was done [7-10]. First of all, opening of the lesser sac, evacuation of the fluid and necrosectomy were made. Technically, the procedure was executed with blunt digitoclasis and flushing with saline solution. We did cholecystostomy with a Petzer tube installed as a decompression of the

biliary trunk. Then we created ileostomy to exclude the colon, and thus to prevent bacterial discharge to the portal vein and the surrounding necrotic tissue. Afterwards, we made a nutritive jejunostomy to provide a postoperative enteral nutrition. At the end, we chose closed package system for the abdominal cavity, with wide local drainage with 4 big caliber tube drains. The aim was to obtain the imposed postoperative irrigation and flushing of the site.

Postoperatively, the patient stayed in ICU for 2 weeks. Besides the intensive care treatment, the local treatment, irrigation and flushing through the drains with 20 l per day, was the essential part of the management. In 2 weeks, the patient recovered, and was transferred to stationary. The second postoperative day, we established enteral feeding through jejunostomy. On the eighth day after surgery, peroral alimentation was started. After 3 weeks, the drains decreased secretion less than 50 ml, and were extracted. Continual assessment on a daily basis was carried on, and the prosper towards well condition imposed the observation about the variant further steps. Because the maintained distal cholangiocarcinoma, the cholecystostomy was high outlet biliar fistula, over 1200 ml/day. This led to maldigestion, diarrhea and anorexia, which was overcome with parenteral superalimentation.

During the third week, we connected both external fistulas, the cholecystostomy and the jejunostomy drains. The result was an extracorporeal biliary bypass, resolving the problem of maldigestion, malnutrition, anorexia, steatorrhea and creatorrhea. All conditions for anabolism were provided, despite the present malignancy in the GIT. The patient was dismissed home after 4 weeks.

After 7 weeks, altogether 3 months after the initial surgery, the patient was readmitted to our Clinic. The control CT and gastrografen passage of the GIT were done. On the third day the patient was reoperated. A radical pancretoduodenectomy (PD) was performed, along with compelled right hemicolectomy (Figure 3). After such a course of the disease and complications, locally the operative site was a harsh environment for meticulous dissection, and the accurate identification of the mesocolic vessels in the inflammatory perineoplastic desmoid was impossible, leading to right hemicolectomy. During surgery, the cholecystectomy, hemigastrectomy, choledochectomy, jejunectomy were done as well as closure of the jejunostomy. Postoperatively, the patient had pancreatic fistula, low outlet, type A, without significant influence on the global outcome. On the ninth postoperative day, the fistula diminished and the drain was removed. Ten days postoperatively, the patient was discharged home, with good outfit performance/in a good general condition?.

Long-term survival results over 3 years so far are: absence of malignancy recurrence, disease-free life, controlled with US and CICT scan by protocol, tumor markers, CEA, CA 19-9, VEGF.

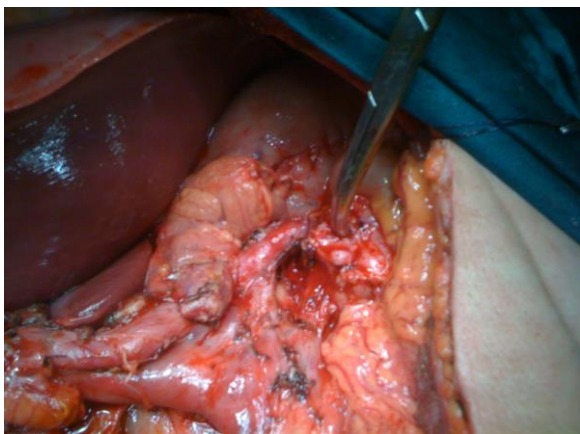


Fig. 3. Whipple procedure, after patient suffered necrotizing pancreatitis, still with perivascular phlegmonous inflammation

Discussion

According to the literature and numerous large clinical trials conducted, the 30-day complication rate after ERCP is about 16% (15.9%), with a procedure-related mortality of 1% [3-7]. The most dangerous complications leading to death are acute post-ERCP pancreatitis and cholangitis [3]. Further than that, in the USA for 13 years over 6.5 million ERCP procedures were made, with reported only 14 intervention-related deaths, confirmed at autopsy [5]. Regarding these statistical data, majority of the patients suffer interstitial pancreatitis-pancreatic edema, which decreases conservatively, and patients recover in a short period of time. Therefore, this group of patients, recently underwent curative Whipple duodenopancreatectomy [11]. Another issue, and a real challenge for management are patients developing post-ERCP ANP.

One clinical study conducted at the Mayo Clinic revealed 8% of patients with ANP (6 from 72) treated surgically, who were initially submitted to ERCP, which was the cause for IRANP. Furthermore, this group of post-ERCP patients had a higher APACHE II score at admission, either higher percentage of pancreatic necrosis, also, higher percentage of infected pancreatic necrosis (IPN), 100 vs. 75%. Mentioning the further post-operative course, morbidity was higher in this group: pancreatic and enteric fistula were more often in the group related to ERCP: 50 vs. 33%. However, the comfort could be the lower mortality in this IRANP group, 17 vs. 29% [10,11,12]. So, caution is necessary because "ERCP is most dangerous to those who need it the last".- Peter Cotton.

One large retrospective clinical trial from Germany has enabled us to compare the ANP non-related to ERCP on one hand, and IRANP on the other hand (8,10.). Namely, this study demonstrated that 42% of patients with acute pancreatitis had necrotizing disease, while two thirds, 66%, had sterile and 34% suffered IPN; these rates were lower than in IRANP. Also, there was

significant mortality distinction between these two groups: 1.8% in the group with sterile necrosis vs. 24% in the group with IPN ($P < 0.01$). The overall mortality rate of ANP was 12% (7 from 86 patients) [8,9]. This also suggests higher mortality in ANP non-related to ERCP than in IRANP.

Our patient had a clear indication for ERCP, due to the prolonged biliary obstruction-for more than 10 days, high levels of total bilirubin-375 mmol/l, AP, CK, SGOT, SGPT, low level of serum albumin, hemostasis disorder, edemas, oliguria, all suggesting liver damage and insufficiency. Therefore, the management of choice was ERCP and control with normalization of the jaundice and recovery of normal liver function previously to extensive surgery as Duodenopancreatectomy is... Discussing the course and the outcome of the ANP, and the IRANP included in this group, we could confirm it is with a severe course and dubious prognosis [6]. So far, the correlation between the degree of necrosis and the mortality has been confirmed in the literature. The patients with necrosis over 50% of the gland are disposed to a high mortality rate, over 40% [7]. The high mortality rate is reported even in a high-volume centers dealing with this problem. The indication for surgical treatment of the ANP, including IRANP, should be concerned individually, although there are protocols concerning this issue. FNP/FNA for distinction of IPN, is a "formal indication" for surgery, but in circumstances when IPN cannot be proven, the condition of the patient itself may be the main criterion for the course of the treatment which is going to be undertaken.

For further treatment of our patient, the timing was one of the pitfalls emerged by the existing malignancy. Namely, surgery after ANP is both demanding and dangerous, associated with a high risk of complications and undesirable outcome. On the other hand, delayed surgery decreases the prognosis for long term expected life concerning the presence of malignancy.

Conclusion

In conclusion, if correctly indicated, the ERCP is a safe and sovereign procedure for diagnosis and temporary treatment of jaundice caused by malignancy in the periampullary region. In addition, some adverse events, like cholangitis and IRANP, might appear [10-12]. If IRANP occurs, it is a serious multidisciplinary issue, demanding a complex procedure to be engaged. Therefore, according to our opinion, this status should be solved in two stages: first, dealing with the IRANP, and then radical surgery for malignancy. This should be the best way to avoid the high risk affecting one stage surgery dealing with this binary problem.

Conflict of interest statement. None declared.

References

1. Joseph K. Kim, David L. Carr-Locke. Indications for ERCP. ERCP and EUS, Editor Linda S Lee. *Springer edition* 2015; 19-35.
2. Dr Matt A. Morgan and Dr Aditya Shetty *et al.* Modified CT severity index rID: 26850.
3. Christensen M, Matzen P, Schulze S, Rosenberg J. Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(5): 721-731.
4. Malas A, Roberts KE. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. Updated: May 30, 2019 emedicine.medscape.com.
5. Kerr SE, Kahaleh M, LeGallo RD, Stelow EB. Death after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: findings at autopsy. *Hum Pathol* 2010; 41(8): 1138-1144. doi: 10.1016/j.humpath.2010.01.009. Epub 2010 Apr 8.
6. Beger HG, Buchler M, Kozarek R. *et al.* The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery, 2nd Edition. ISBN: 978-1-4051-4664-7.
7. Pal KM, Kasi PM, Tayyeb M, *et al.* Correlates of Morbidity and Mortality in Severe Necrotizing Pancreatitis. *International Scholarly Research Notices* 2012; ID 215193: 5. <https://doi.org/10.5402/2012/2151938>.
8. Büchler MW, Gloor B, Müller CA, *et al.* Acute Necrotizing Pancreatitis: Treatment Strategy According to the Status of Infection. *Am Surg* 2000; 232(5): 619-626. doi: 10.1097/0000658-200011000-00001.PMCID:PMC1421214, PMID: 11066131.
9. Hjalmar C van Santvoort, Marc G Besseling A, *et al.* Step-up Approach or Open Necrosectomy for Necrotizing Pancreatitis. For the Dutch Pancreatitis Study Group.
10. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Büchler MW. Management of Acute Pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2003.035907>.
11. Fung AS, Tsiotos GG, Sarr MG. ERCP-induced acute necrotizing pancreatitis: is it a more severe disease? *Affiliations* PMID: 9336783. DOI: 10.1097/00006676-199710000-00001.
12. Donnellan F, St. Vincent's University Hospital. Prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastroenterology research and practice* 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/796751>.

Препораки

КЛИНИЧКО УПАТСТВО ЗА ПЕРИ- И ПОСТОПЕРАТИВНА НЕГА НА АРТЕРИОВЕНСКА ФИСТУЛА И АРТЕРИОВЕНСКИ ГРАФТ ЗА ХЕМОДИЈАЛИЗА КАЈ ВОЗРАСНИ

Никола Ѓорѓиевски¹, Ана Стојаноска¹, Николина Смоковска², Ангела Кабова¹, Ирена Рамбабова-Бушљетиќ¹, Петар Дејанов¹ и Гоце Спасовски¹

¹Универзитетска Клиника за Нефрологија, Медицински Факултет при Универзитет "Св Кирил и Методиј" Скопје, ²Приватна Здравствена Установа, Центар за Дијализа-Диаверум, Скопје, Република Северна Македонија

Дефиниции

Толкување на доказите за артериовенските (АВ) пристапи во литературата се отежнати од хетерогеноста во терминологијата и недостатокот на стандардизација во исходите. Подолу се наведени некои термини што се употребени во ова упатство, и како истите се толкуваат во контекст на овој документ.

Бидејќи развитокот на упатства се ослонува на збирни податоци од систематски прегледи и индивидуални студии, ние можеме само да се надеваме да му обезбедиме на корисникот концептуални дефиниции за одредени концепти и области на исход. Во моментот, нема доволен консензус да се надмине таа точка и да се дефинираат конкретни мерки и мерења на исходите.

АВ пристап: Сеопфатен термин што се однесува и за АВ фистули и за АВ графтови.
Тромбоза на АВ пристап: Крвен тромб што го опструира АВ пристапот; укажува на губиток на анатомската, хемодинамската и клиничката проодност на пристапот.
АВ фистула: Хируршки креиран автоген васкуларен пристап за хронична хемодијализа кој се состои од анастомоза помеѓу артерија и вена, при што вената служи како достапен дел за употреба (синоним: природна АВ фистула).
АВ графт: Хируршки креиран васкуларен пристап за хронична хемодијализа, при што се употребува вештачки или биолошки протетски сегмент за поврзување на артерија и вена, каде што протетскиот сегмент служи како достапен дел за употреба.
Канулација: Поставување на игла за дијализа во АВ пристапот за да се обезбеди хемодијализа.
Клинички мониторинг: Клиничка проценка на АВ пристапот во регуларни интервали; се разликува од технички надзор и вклучува испитување на шумот и трилот на АВ пристапот, времето на хемостаза по вадење на иглите и проценка на протокот по елевација на раката.
Упатство за Клиничка Пракса (УКП): Сет од соопштенија кои вклучуваат препораки наменети за оптимална грижа на пациентот, кои се информирани од систематскиот преглед на докази и проценка на предностите и штетите од алтернативните можности за грижа (синоним: упатство).
Матурација: Процес кој води новокреираниот АВ пристап да може да се користи за хемодијализа; тоа опфаќа зголемување и задебелување на фистулната дренажна вена, зголемување во крвниот проток и отсуство на тромбоза и крварење како механизми за неуспех на АВ пристапот (синоним: соодветно за дијализа).
Препораки: Оценети соопштенија во склоп на УКП наменети за оптимална грижа на пациентот и се информирани од систематскиот преглед на докази и проценка на предностите и штетите од алтернативните можности за грижа.
Проодност: Примарна неасистирана проодност и секундарна проодност
Пре-емптивна интервенција: Интервенција насочена кон решавање на стеноза или друг проблем кај АВ пристапот, кој сеуште обезбедува адекватна дијализа; намерата е да се избегне АВ пристапот да стане дисфункционален.
Примарно откажување на АВ пристап: Васкуларен пристап кој и покрај радиолошките и хируршките интервенции не може да се употребува за успешна дијализа за одредено време (обично до 3 месеци) од неговото креирање (синоним: неуспех за соодветна дијализа).
Примарна неасистирана проодност: Времето од креирањето или поставувањето на АВ пристапот до било која прва интервенција (ендоваскуларна или хируршка) за одржување или обновување на крвниот проток, или првото појавување на тромбоза на АВ пристапот (синоним: опстанок на АВ пристапот без интервенција: примарна проодност).
Секундарна проодност: Времето од креирањето или поставувањето на АВ пристапот до напуштање или трајно губење на АВ пристапот (синоним: кумулативен опстанок на АВ пристапот; секундарна потпомогната проодност)
Надзор: Сеопфатен термин што се однесува и за клиничко мониторирање и за технички надзор на АВ пристапот; вклучува хемодијализни параметри како што се брзина на пумпа, влезен и трансмембрански притисок на дијализерот и показатели за адекватна дијализа (Kt/V уреа); секвенционални мерења со тековна анализа на протокот во пристапот, динамичен или статичен излезен притисок на дијализерот, рециркулација во АВ пристапот или проценка со Дуплекс Ултразвук на АВ пристапот.
Технички надзор: Проценка на АВ пристапот во регуларни интервали со употреба на специјализирана апаратура; различно од клиничко мониторирање.

Вовед

Васкуларниот пристап (ВП) останува најпредизвикувачки дел од бубрежната заместителна терапија (БЗТ). Ако васкуларниот пристап не функционира соодветно тогаш хемодијализата не може адекватно да ги отстрани задржаните уремични токсини, и ако сите можности се исцрпени, тогаш хемодијализата не би била возможна. Последиците за преживување на пациентот можат да бидат сериозни ако трансплантацијата на бубрег или перитонеалната дијализа не се опција исто така. Секој професионалец кој активно работел на хемодијализа доволно долго би запаметил неколку пациенти кај кои хемодијализата била прекината поради недостаток на васкуларен пристап. Тие исто така паметат и многу други кај кои биле потребни низа на процедури, често без обезбедување на адекватна дијализа во подолг период.

За пациентите „васкуларниот пристап е папочна врвца“ што ги одржува во живот и кој може да биде постојан извор на стресни искуства [1].

Во 2007 година, за време на втората сесија од препораките за хемодијализа од Европските Упатства за Најдобра Пракса (ЕУНП)-претходник на моменталната Европска Ренална Најдобра Пракса (ЕРНП)-беше подготвен првиот сет на неопходни клинички ориентираните препораки за васкуларен пристап од мала група на експерти во хирургија на васкуларни пристапи, интервентна радиологија и хемодијализа [2]. Развојот на препораките драстично се промени од тогаш, со воведување на построга методологија и ставање на поголем акцент на медицината базирана на докази [3].

Едни од недостатоците на сегашното упатство за клиничка пракса (УКП) е дека дури и денес се оскудни високо квалитетени податоци за васкуларен пристап, делумно затоа што сеуште има премалку задоволително поддржани и добро дизајнирани контролни студии, и делумно затоа што усвојувањето на медицина базирана на докази во областа на васкуларните пристапи созрева и ја менува сликата. Добро е познато дека хетерогеноста на испитуваните примероци на пациенти и мошне асоцираните фактори на влијание можат да влијаат пристрасно на резултати на студиите, вклучувајќи разлики во хируршките процедури, вештини и искуства; разлики во едукациите на пациентите; варијабилност во генетската предиспозиција на пациентите за тромбогеност; варијабилност во процедурите на канулација, уремичниот статус, квалитетот на крвните садови и многу други. Ја направи понудата на силна насока за третман тешка. Како и да е, како додаток во помагањето на клиничарите во донесување на одлуки базирани на она што денес е познато, се надеваме дека овој текст ќе ги стимулира истражувачите да истражуваат тоа

што е непознато, а нефролошката заедница наголемо да ги развие униформирани дефиниции и да проценени повеќе клинички значајни исходи на васкуларните пристапи [4].

Овој текст е наменет за нефролози и за сите учесници од оваа област чие учество беше побарно за време на развојниот процес: медицински сестри на дијализа, хирурзи за васкуларни пристапи, рентгенолози, фармацевти и најважно, пациенти и нивните старатели [5]. Посебно ги опфаќа пери и постоперативна нега на АВ фистулите и АВ графтовите. Вториот дел-во фаза на развој кога оваа упатство е објавено-ќе опфати аспекти кои се однесуваат на изборот на пристап, предоперативна проценка на крвните садови и централни венски катетри. Се надеваме дека моменталното и планирано УКП ќе помогне на професионалната заедница во донесување одлуки за процесите на васкуларни пристапи, патеките и грижата; ќе помогне на пациентите и старателите да стекнат увид и ќе олесни заедничко донесување одлуки од оваа област.

РЕЗИМЕ НА ПРЕПОРАКИТЕ

Поглавје 1. Медицински третмани за подобрување на матурација на артериовенска фистула

1.1. Предлагаме било која одлука за давање на aspirin, ticlopidin или clopidogrel кај возрасни со терминален стадиум на бубрежна болест (ТСББ) за време на првите 2 месеци по креирање на артериовенска фистула со единствена цел за подобрување на матурацијата, мора да ја урамнотежи редукцијата на тромбозата наспроти неизвесните ефекти од матурација и крварење (2Ц).

1.2. Предлагаме било која одлука за давање на периперативно хепарин кај возрасни со терминален стадиум на бубрежна болест (ТСББ) за време на креирање на артериовенска фистула, мора да го урамнотежи зголемувањето на артериовенската проодност во 1 месец во соодност со зголемениот ризик од компликации од крварење (2Ц).

1.3. Предлагаме било која одлука за примена на терапија со инфрацрвени зраци кај возрасни со терминален сатадиум на бубрежна болест (ТСББ) за време на првите 3 месеци од креирање на артериовенска фистула, мора да го урамнотежи можното намалување на тромбозата наспроти неизвесните ефекти на матурацијата и крварењето (2Ц).

1.4. Има недоволно податоци од рандомизирани контролни студии (РКС) за донесување на препорака за: тикагрелор, прасугрел, dipyridamole, sulphinpyrazone, warfarin и останати орални антикоагуланти, рибино масло, статини, vonaparitase, глицерил тринитрат, инофоретска

инјекција од “Salvia Miltiorrhiza“ или преднизолон за подобрување на матурацијата на артериовенска фистула, кај возрасни со терминален сагадиум на бубрежна болест (ТСББ) (-Д).

Препорака за клиничка пракса:

- Да не се престанува со моно-антипротромбоцитен третман кај возрасни кај кои се креира АВ пристап.

Поглавје 2. Хируршки и ендоваскуларни интервенции за подобрување на матурацијата на артериовенската фистула

2.1. Предлагаме употреба на регионална (блок) анестезија наместо локална анестезија за креирање на артериовенска фистула, кај возрасни со терминален стадиум на хронична бубрежна болест (2Ц).

2.2. Предлагаме дека недостасуваат податоци за поддршка на термино (венска)-латерална (артериска) анастомоза споредено со латеро (венска)-латерална (артериска) анастомоза во креирање на артериовенска фистула кај возрасни со терминален стадиум на хронична бубрежна болест (2Ц).

Поглавје 3. Хируршки и ендоваскуларни интервенции кај артериовенска фистула што не матурира

3.1. Предлагаме дека недостасуваат податоци за поддршка на отворена хируршка наспроти ендоваскуларни интервенции како претпочитан третман за артериовенска фистула што не матурира кај возрасни со терминален стадиум на хронична бубрежна болест (2Д).

Препорака за клиничка пракса:

- Одлуки за тоа како да се третираат артериовенски фистули што не матурират најверојатно е најдобро да се темелат на локални ресурси, искуства и стапки на успех.
- Институциите најверојатно имаат добивка од градењето на посветен мултидисциплинарен тим за васкуларен пристап, со клиничко искуство на различни техники достапни за артериовенските фистули што не матурираат.

Поглавје 4. Само-администрирани интервенции за матурација на артериовенска фистула

4.1. Предлагаме дека стандарна програма за вежбање на раката која вклучува вежбање на раката и шаката може да ја подобри матурацијата на артериовенската фистула кај возрасни со терминален стадиум на хронична бубрежна болест (2Ц).

4.2. Недостасуваат податоци за поддршка на специфични програми за вежбање или физикални интервенции за подобрување на матурацијата на арте-

риовенска фистула кај возрасни со терминален стадиум на хронична бубрежна болест (-Д).

Препорака за клиничка пракса:

- Вклучување на пациентите поактивно во подготовката за хемодијализа може да ги подобри вештините на самоуправување и здравствена писменост и со тоа нивната здравствена благосостојба.

Поглавје 5. Периоперативна профилактиска антибиотска терапија за превенција од инфекции на васкуларните пристапи

5.1. Предлагаме предоперативна профилактиска антибиотска терапија при поставување на артериовенски графт кај возрасни со терминален стадиум на хронична бубрежна болест (1Ц).

5.2. Предлагаме предоперативна профилактиска антибиотска терапија при сложени процедури на артериовенски пристапи кај возрасни со терминален стадиум на хронична бубрежна болест (2Д).

5.3. Предлагаме да не се дава предоперативна профилактиска антибиотска терапија при едноставни процедури на артериовенски пристапи кај возрасни со терминален стадиум на хронична бубрежна болест (2Д).

Препорака за клиничка пракса:

- Едноставни процедури на артериовенски пристапи вклучуваат креирање на нативна радио-цефалична и нативна брахио-цефалична артериовенска фистула.
- Сложени процедури на артериовенски пристапи ги вклучуваат сите оние кои не се сметаат за едноставни.

Поглавје 6. Време на прва канулација

Артериовенски фистули

6.1. Кај возрасни со потреба од хемодијализно лекување, предлагаме канулирање на артериовенска фистула после 4 недела од креирањето, само доколку е погодна за канулација на клинички преглед (2Ц).

6.2. Кај возрасни со потреба од хемодијализно лекување, не препорачуваме канулирање на артериовенски фистули порано од 2 недели од нивното креирање (1Б).

6.3. Кај возрасни со потреба од хемодијализно лекување, не предлагаме канулирање на артериовенски фистули 2-4 недели од нивното креирање, освен ако со ова би се избегнало поставување на централен венски катетер за хемодијализа (1Б).

Артериовенски графтови

6.4. Кај возрасни со потреба од хемодијализно лекување се препорачува поставување на артериовен-

ски графтови за “брза употреба“ кои можат да се канулираат веднаш по заздравување на раната (1Б).

6.5. Кај возрасни со потреба од хемодијализно лекување, не предлагаме канулирање на “стандарден тип” на артериовенски графт порано од 2 недели од поставување освен ако со ова би се избегнало поставување на централен венски катетер за хемодијализа (2Б).

Препорака за клиничка пракса:

- Во пракса, погодност за канулација со клинички преглед е одреден со присуство на палпабилна вена и добар трил.
- Доколку клиничкиот преглед е неодреден, мерењето на крвниот проток со ултразвук може да помогне во одлуката за канулација
- Канулација водена под ултразвук може да помогне во избегнување на компликациите и намалување на бројот на неуспешни канулации.
- Употребата на “single-needle” (едноиглена) дијализа, понизок дијализен крвен проток и помали игли (17G) можат да превенираат повреди на артериовенските фистули кои се канулираат рано.
- Заздравувањето на раната се однесува на ткивото околу графтоот, а не на местото на инцизијата.

Поглавје 7. Надзор на васкуларните пристапи

Артериовенски фистули

7.1. Предлагаме дека доказот од техничкиот надзор како додаток на клиничкиот надзор на функционална артериовенска фистула за детектирање и превентивна корекција на хемодинамски значајна стеноза на артериовенскиот пристап кај возрасни е недоволен и потребни се понатамошни истражувања (2Ц).

Артериовенски графтови

7.2. Не се предлага технички надзор како додаток на клиничкиот надзор на функционален артериовенскиот графт за детектирање и превентивна корекција на хемодинамски значајна стеноза на артериовенски пристапи кај возрасни освен ако не се случува во склоп на клиничка студија (2Ц).

Поглавје 8. Медицински третмани за долгорочно одржување на проодноста на артериовенските пристапи

Артериовенски фистули

8.1. Предлагаме било каква одлука за давање на рибино масло кај возрасни во терминален стадиум на хронична бубрежна болест во годината по создавањето на артериовенската фистула мора да го урамнотежи подобрувањето на проодноста во 1

година наспроти непознатиот ризик од крварење и другите несакани ефекти (2Ц).

8.2. Предлагаме употреба на терапија со инфрацрвени зраци како можност за подобрување на долгорочноста на проодноста на артериовенската фистула кај возрасни во терминален стадиум на хронична бубрежна болест (2Ц).

8.3. Нема доволно податоци од рандомизирани контролни испитувања за да се направи препорака за aspirin, clopidogrel, ticlopidin, warfarin, sulphinpyrazone, vonaparitase, beraprost sodium, cholecalciferol, статини, dipyridamole или dipyridamole во комбинација со aspirin, да се даваат за долгорочно одржување на проодноста на артериовенската фистула кај возрасни во терминален стадиум на хронична бубрежна болест (-Д).

Артериовенски графтови

8.4. Препорачуваме против warfarin во комбинација со антитромбоцитни лекови како и против clopidogrel во комбинација со високи дози на aspirin за намалување на тромбоза кај артериовенски графтови кај возрасни во терминален стадиум на хронична бубрежна болест (1Ц).

8.5. Предлагаме дека било каква одлука за давање на рибино масло кај возрасни во терминален стадиум на хронична бубрежна болест во годината по создавањето на артериовенската фистула треба да го урамнотежи подобрувањето на проодноста во 1 година наспроти непознатиот ризик од крварење и другите несакани ефекти (2Ц).

8.6. Нема доволно податоци од рандомизирани контролни студии за да се направи препорака за aspirin, clopidogrel, ticlopidin, warfarin, sulphinpyrazone, vonaparitase, beraprost sodium, cholecalciferol, статини, dipyridamole или dipyridamole во комбинација со aspirin, да се даваат за долгорочно одржување на проодноста на артериовенскиот графт кај возрасни во терминален стадиум на хронична бубрежна болест (-Д).

Поглавје 9. Техники на канулација на артериовенски фистули

9.1. Предлагаме против канулирање на иста површина (area technique) на артериовенската фистула кај возрасни на хемодијализа (2Д).

9.2. Предлагаме употреба на скалеста техника (core-ladder) или копче (button hole) техника на канулација на артериовенските фистули кај возрасни на хемодијализа, при што изборот зависи од локалната стручност и карактеристиките на артериовенската фистула (2Д).

Препорака за клиничка пракса:

- Антисептичките мерки и практичните аспекти на процедурата на канулација се важни во намалување на ризикот од инфекции поврзани со техниката на боцкање во копче (button hole).

- Артериовенските графтови вообичаено се канулираат со употреба на скалестата техника (rope-ladder).

Поглавје 10. Типови на игли за артериовенски фистули

10.1. Предлагаме употреба на остри игли или пластични канили за канулација на артериовенски фистули кај возрасни третирани со хемодијализа (2Ц).

10.2. Препорачуваме употреба на тапи игли за техниката на боцкање во копче (button hole) при канулација на артериовенска фистула кај возрасни на хемодијализа (1Д).

Препорака за клиничка пракса:

- Програмата за подобрување на квалитетот која вклучува снимање и мониторирање на типовите игли за канулација и техниките на канулација, заедно со исходот на артериовенскиот пристап може да помогне во мониторирање на квалитетот, да посочи промена на практиката на канулација, а ако е потребно и подобрување на квалитетот на грижата за васкуларните пристапи.
- Артериовенските графтови вообичаено се канулираат со остри метални игли.

Поглавје 11. Време на интервенирање за тромбоза на артериовенска фистула

11.1. Предлагаме обид за отстранување на тромбозата на артериовенската фистула кај возрасни што е можно побрзо во оптимални услови и пред наредниот хемодијализен третман (2Д).

11.2. Предлагаме обид за отстранување на тромбозата на артериовенската фистула кај возрасни, дури и ако има одложување во денови или недели (2Д).

Поглавје 12. Хируршки и ендоваскуларни интервенции при тромбоза на артериовенска фистула

12.1. Предлагаме изборот помеѓу хируршка и ендоваскуларна интервенција за тромбоза на артериовенскиот пристап да биде дефиниран во зависност од состојбата на болниот и неговиот васкуларен пристап како и од локалната стручност, бидејќи нема доказ дека еден пристап го подобрува исходот наспроти друг (2В).

СОСТАВ НА ГРУПАТА ЗА РАЗВОЈ НА УПАТСТВОТА

Управниот Одбор на ЕРНП назначи ко-претседавачи и покани мала група на експерти во управувачки комитет за да го насочуваат развојниот процес на упатството. Овие експертите беа избрани врз основа на нивното претходно ангажирање во ЕУНП или

нивна блиска поврзаност со националните или интернационалните здруженија за васкуларни пристапи [3]. Групата беше надополнета со селектирани членови на ЕРНП тимот за поддршка на методи за да го надгледува проектот и да обезбеди методолошка стручност во развојот на упатството во текот на целиот процес. Управувачкиот комитет се свика во мај 2013 година и во февруари 2014 година и одлучи за составот на Групата за Развој на Упатствата (ГРУ), имајќи ја предвид клиничката и истражувачката стручност за секој предложен кандидат и нивната подготвеност да го вложат неопходното време и напор за извршување на задачата согласно предвидените рокови и договорената методологија. Групата на крај се стоеше од 44 учесници, вклучувајќи 25 нефролози, 9 хирурзи, 3 радиолози, 5 истражувачи, 2 медицински сестри и 8 методолози (категорите не се исклучуваат меѓусебно). Вклучени беа 29 мажи и 15 жени (види Дополнување 1.-стручна област на Групата за Развој на Упатствата).

ПОЛИТИКА ЗА КОНФЛИКТ НА ИНТЕРЕС И ФОРМУЛАРИ ЗА ДЕКЛАРАЦИЈА ОД ИНТЕРЕС

Од сите учесници во ГРУ побаравме да пополнат детална "изјава за декларација од интерес" вклучувајќи ги сите нивни моментални и идни конфликти од интерес, како и минати интереси ограничени на две години пред да се вклучат во процесот за развој на препораките. Изјавите за декларација од интерес индивидуално кај сите членови на ГРУ се дадени во Додаток 2 (види Додаток 2-Изјави за декларација од интерес). Бидејќи се чувствувавше дека исклучувањето на секој поединец со некој можен степен на конфликт од интерес ќе го отежне составувањето на ГРУ, се дозволи на членовите на ГРУ да имаат минат финансиски и/или интелектуален конфликт од интерес. Не додадовме никакви последици за покажаниот интерес, повеќе се инсистираше на транспарентност. Сите членови на ГРУ би можеле да учествуваат во сите дискусии и да имаат еднаква тежина во формулирање на изјавата. На сите им е овозможено подеднаква вклученост во вадење на податоци и пишување на образложенија.

ЦЕЛ И ОПСЕГ НА ОВИЕ ПРЕПОРАКИ

Избор на тема

Процесот на идентифицирање и приоритизирање на сите релевантни одлуки за третман во склоп на патеката за грижа на проодноста на васкуларниот пристап се состои од 3 фази [5]. Во фаза 0, креираме прелиминарна листа на теми врз основа на прегледи од литература и доприносот од мултидисциплинарната експертска група. Нејзините членови не беа неопходни учесници во доцните фази на развој-

ниот процес на препораките. Групата се состоеше од двајца бубрежно болни пациенти, двајца нефролози, нефролошка медицинска сестра, двајца хирурзи и радиолог. Во фаза 1, меѓународен панел од 85 бубрежно болни, 687 нефролози, 194 медицински сестри и 140 хирурзи/радиолози го оценуваа приоритетот на овие теми со скалата на Likert од 5 точки преку интернет анкета и се предложија дополнителни теми кои го дополнија прелиминарниот список. Дополнителните теми беа приоритизирани во Фаза 2 преку оценување на 42 теми поврзани со васкуларните пристапи, со скалата на Likert од 5 точки преку електронски прашалник. Деталите за процедурите на опсегот и неговите резултати се објавуваа одделно [5]. Групата процени дека е возможно да се одберат 20 теми за понатамошна разработка и ги одбра овие од листата од 42 теми, водени од претпочитување на приоритетните теми опфатени од ЕУНП и според приоритетните оценки што ги добиле од пациентите и клиничарите од процедурата на опсег [2]. Иако групата првично ги разви сите 20 теми истовремено, упатството подоцна беше разделено во два дела од причини за изводливост.

Зошто се изработи ова упатство?

Целта на ова упатство беше да обезбеди насока за управување и зачувување на АВ фистулите и графтовите за хемодијализа. Беше дизајнирано да обезбеди информации и помош во донесување на одлуки поврзани со оваа тема. Не беше наменето да обезбеди стандард за грижа и не треба да се толкува за такво. Исто така не треба да се толкува како пропишување на ексклузивен курс за управување.

Ова упатство беше развиено од ЕРНП, управувачко тело при Европската Ренална Асоцијација-Европска Асоцијација за Дијализа и Трансплантација (ERA-EDTA)/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) и е заеднички напор на различни засегнати страни во рамките на истата област, вклучувајќи претставници од Здружението за Васкуларни Пристапи (VAS), нефролози, хирурзи за васкуларни пристапи, радиолози, медицински сестри на дијализа, истражувачи, пациенти и нивните старатели.

Сите овие засегнати страни се согласија дека беше потребна надградба на насоките за управување со васкуларните пристапи. Тековниот документ е надградба на ЕРНП за хемодијализа кој е објавен во 2007 [2]. Обидот да се придружува кон построга методологија во развојот на упатствата бара одредени жртви во однос на опсегот. Како резултат на тоа, тековниот документ не мора да ги опфати истите теми како претходната верзија. Некои се споделени, но некои беа архивирани во насока на нови прашања приоритизирани од оние кои даваат здравствени услуги и луѓето за кои се грижат [5].

За кого е ова упатство?

Ова упатство има за цел да поддржи донесување клиничка одлука на било кој здравствен работник кој лекува и се грижи за васкуларните пристапи за хемодијализа, вклучувајќи нефролози, хирурзи за васкуларни пристапи, радиолози, медицински сестри на дијализа, фармацевти кои се занимаваат со васкуларни пристапи во амбулантски и болнички услови, и општи лекари, интернисти и хирурзи кои не се вклучено директно во областа на нефрологијата и васкуларните пристапи но кои можат индиректно да се соочат со проблемите на васкуларните пристапи за хемодијализа и системите.

Упатството е исто така развиено за креаторите на политиките, за информирање на стандардите за грижа на национално и интернационално ниво како и за пациентите на хемодијализа, да ги подобрат нивните ставови за дијализниот пристап и како можат да учествуваат во неговото одржување и зачувување.

За што е ова упатство?

Ова УКП ги опфаќа аспектите поврзани со васкуларните пристапи кои се неопходни за успешна долгорочна хемодијализа. Ригорозната повеќеслојна фазна селекција на процедурите постепено ги идентификуваше специфичните клинички прашања на кои ова упатство има цел да одговори [5].

Популација

Упатството опфаќа аспекти поврзани со васкуларните пристапи кои се неопходни за успешна хронична хемодијализа кај возрасни од сите возрасни групи со терминален стадиум на хронична бубрежна болест (ТСХББ). Не ги опфаќа васкуларните пристапи кај деца бидејќи ова упатство осети дека има суштински разлики помеѓу овие две групи кои бараат насочен процес на развој на упатството. Не само што приоритетите за развој на упатството би се разликувале, интервенциите би имале значително различна рамнотежа помеѓу ризикот и придобивките и бараат истражување од пониско ниво на докази генерирани специјално за деца и кои би биле над границата на нашите ресурси достапни во моментов.

Услови

Ова упатство ги опфаќа аспектите поврзани со матурација и одржување на АВ фистулите и графтовите за долгорочна хемодијализа. Конкретно се занимава со интервенции за подобрување на матурацијата на АВ пристапот, периперативна употреба на антибиотска терапија за превенција од инфекции на АВ пристапот, време на прва канулација, техники

на канулација и типови на игли, медицински третмани за долгорочна проодност на АВ пристапот, надзор на АВ пристапот, пре-емптивни интервенции, хируршки и ендоваскуларни интервенции кај тромбоза на АВ пристапите.

Услови на здравствена заштита

Ова упатство е насочено кон амбулантските, болничките и вон-болничките хемодијализни единици кои работат со возрасни кои имаат потреба од АВ пристап за долгорочна хемодијализа.

Клиничко управување

Ова упатство се служи со едукативни, фармацевтски и интервентни алатки за промовирање на успешно користење на АВ пристапот и интервенции насочени кон спречување на откажување на васкуларниот пристап со употреба на специфични третмански стратегии прилагодени кон основниот проблем. Ова упатство опфаќа третман за возрасни со акутни или хронични проблеми на васкуларниот пристап, и стратегии за превенција или третман, без оглед на основната причина за бубрежното заболување, било која пре-егзистирачка системска васкуларна состојба или специфична хемодијализна стратегија.

Во согласност со изјавата за мисијата на ЕРНП, упатството има намера да ги информира сите за сегнати страни и да го стимулира заедничкото донесување на одлуки. Исто така истакнува теми за кои е потребно дополнително истражување и нуди предлози за како истражувањето да се спроведе.

МЕТОДИ ЗА РАЗВОЈ НА УПАТСТВОТО

Воспоставување на упатствата

Управниот комитет составен од претседавачот на ЕРНП во тоа време (Wim Van Biesen), избрани членови на ЕРНП тимот за методолошка поддршка (Christiane Drechsler, Maria Haller, Muguet Koobasi, Evi Nagler и Sabine van der Veer), заменици претседавачи на групата назначени од управниот одбор на ЕРНП (Maurizio Gallieni и Anna Marti I Monros) и избрани стручњаци (Markus Hollenbeck, Nicholas Inston, Mick Kumwenda, Steve Powell, Jan Tordoir, Matthias Widmer) се состанаа во мај 2013 и февруари 2014 година и донесоа одлука за составот на групата, имајќи ги во предвид клиничката и истражувачката стручност на предложените кандидати.

Групата беше составена од стручни експерти која вклучуваше индивидуи со експертиза за васкуларни пристапи. Во својот состав, групата имаше цел да биде мултидисциплинарна, вклучувајќи нефролози, хирурзи, радиолози, истражувачи и медицински сестри. ЕРНП тимот за методолошка поддршка

овозвозможи методолошки допринос и практична помош во процесот на развој за упатствата.

Развојни клинички прашања

Со опсегот на упатството како појдовна точка, групата идентификуваше специфични клинички прашања за кои беше спроведен систематски преглед.

Развој на прегледаните прашања

Тимот за методолошка поддршка помогна во развој на прашањата за преглед, односно ставање во рамка на клиничките прашања во формат за пребарување со примена на PICO процедурата. Ова барање внимателна спецификација на групата пациенти (П), интервенцијата (И), компараторот (К) и исходот (О) за интервентните прашања и групата на пациенти, индекс тестовите, референтните стандарди и целните услови на прашањата во врска со точноста на дијагностиката [6]. За секое прашање, групата се согласи за експлицитни критериуми на прашањата за преглед, вклучувајќи и карактеристики на дизајн на студијата (види Додаток 3 за детален преглед на прашањата и PICO табели).

Проценка на релативна важност на исходите

За секое интервентно прашање групата изготви список на исходи, одразувајќи ги придобивките и штетите од алтернативните стратегии за управување. Групата ги рангираше исходите како критични, умерени или високо важни, согласно нивната релативна важност во процесот на донесување одлука. Како такви, значајни исходи за здравјето на пациентите, како што се преживувањето на пациентите и квалитетот на живот, како и трајното губење на васкуларниот пристап, се сметаат за критични. Исходите како што се тромбоза на АВ пристапот, инфекции и употреба на привремени централни венски катетри за хемодијализа се сметаат за високо важни, но се помалку важни од критични важните клинички исходи (Табела 1).

Перспективи на целната популација

Беа направени напори да се опфатат преспективите на целната популација преку усвојување на три стратегии.

За да се направи идентификација и приоритет на сите релевантни одлуки за третман во тек на грижата за проодноста на васкуларниот пристап (“теми“ васкуларен пристап), спроведовме опсежно истражување во три фази, вклучувајќи учесници со бубрежна болест во секоја фаза од процесот [5]. На крајот из-

двоивме одговори од 85 пациенти кои живеат во Австрија (15%), Белгија (24%), Шпанија (14%), Холандија (14%) и Обединетото Кралство (18%).

Второ, еден член од групата, истражувач од областа на васкуларните пристапи и активно вклучен во прегледот на доказите и во процесот на развој на упатството, претходно бил третиран со хронична дијализа и како таков беше многу запознат со предизвиците со кои се соочуваат луѓето со ТСХББ.

Трето, ЕРНП имаше постојан претставник од пациентите во одборот. Иако тој не беше вклучен во групата или во процесот на преглед на доказите, нацрти од упатствата беа испраќани за негово мислење и негови коментари, кои подоцна беа земани во предвид при ревидирање и конечно донесување на упатството.

Пребарување на докази

Извори и стратегија за пребарување

Користевме хиерархиска стратегија каде што тимот за методолошка поддршка на ЕРНП најпрво пребаруваше во Cochrane базата на податоци за систематски преглед (до април 2018), за прегледи што беа ажурирани или ќе се ажурираат од страна на тимот. Доколку таков преглед не постоеше, тогаш тимот за методолошка поддршка на ЕРНП дополнително ја пребаруваше Базата на податоци за Апстракти, Прегледи и Ефекти (Database of Abstracts of Reviews of Effects-DARE) (до април 2018) и Контролниот регистар за студии на Cochrane (Cochrane Controlled Register-CENTRAL) до април 2018 за други систематски прегледи и рандомизирани студии.

Табела 1. Хиерархија на исходи

Хиерархија	Исходи
Критичка важност	Смрт, Техника/откажување на васкуларниот пристап, големи кардиоваскуларни настани, големи инфекции, квалитет на живот, непрекинатата дијализна сеанса
Висока важност	Хоспитализација, болка, физичко ограничување, крвен проток (на АВ пристапот или на машината)
Умерена важност	Анксиозност/вознемиреност, притисоци (на АВ пристапот или на машината), адекватност на дијализа, рециркулација

Ако немаше достапни рандомизирани студии, тогаш беше спроведено дополнително пребарување на MEDLINE (до април 2018), за пронаоѓање на нерандомизирани студии кои одговараа на инклузионите критериуми одредени за секое истражувачко прашање. Стратегиите за пребарување комбинираа наслови на теми и зборови за пациентска популација и интервенција. Деталната стратегија за пребарување и податоците се достапни во Додаток 4- Стратегија за пребарување.

Избор на студија

Користевме Early Reference Organization Software (<http://www.eros-systematic-review.org>) за да го организираме првичниот чекор за скрининг и селекција на трудови. Насловите и апстрактите на трудовите добиени преку пребарување им беа достапни на одговорните за скрининг преку овој систем. За секое истражувачко прашање, двајца членови од групата независно ги пребараа сите наслови и апстракти на трудови. Апстрактите што не ги исполнија инклузионите критериуми беа отфрлени. Со групен консензус беа решени разликите во оваа фаза.

Во вториот чекор, тимот за методолошка поддршка ги пронајде целосните текстови на потенцијално

релевантните студии и двајца меѓусебно независни рецензенти ја проценија нивната подобност, согласно претходно поставени критериуми за подобност независни едни од други. Со консензус беа решени било кои разлики. Доколку не можеше да се постигне консензус, тогаш несогласувањето беше решено со групна арбитража.

Насоката на дијаграмот го прикажува процесот за избор на трудови за секое истражувачко прашање, прикажано во Додаток 5-Избор на студија и насока на дијаграмот.

Извлекување на податоци и критична проценка на индивидуални студии

За секоја вклучена студија собравме релевантни информации за дизајнот, спроведувањето и релевантните резултати преку стандардизирана форма за извлекување на податоци. Овие форми беа развиени во Salesforce (Salesforce, San Francisco, CA, USA) платформа за односи со клиенти, прилагодена да одговори на нашите потреби. Воведовме затворен облик на прашања со листа на одговори кога е возможно, за подобрување на квалитетот. Алатката овозможи автоматско собирање на внесените податоци во базата на податоци како и полу-автоматско

вкрстено пребарување на податоците независно внесени од двајца рецензенти. Исто така го олеснува создавањето на збирни табели на докази директно од собраната база на податоци. Бидејќи нема потреба од рачно внесување на податоците од како тие ќе бидат внесени од страна на рецензентите, веруваме дека ова ќе ја намали грешката при ракување со податоци. За секое прашање двајца рецензенти независно еден од друг ги извлекуваат сите податоци. Тимот за методолошка поддршка направи табели кои ги прикажаа извлечените податоци на рецензентите за секое прашање. Членот од тимот за методолошка поддршка ги проверуваше сите податоци и сите разлики беа дискутирани или беа решавани со консензус, доколку не можеше да биде постигнат консензус несогласувањата беа решавани од независен судија. Од овие табели изработивме заеднички споеени табели на докази со консензус за информирање за препораките. Заедничките збирни табели со докази се достапни во Додаток 6-Збирни табели на докази.

Ризикот од пристрасност во вклучените студии беше проценет преку употреба на различни валидирани листи за проверка препорачани од Cochrane Collaboration. Овие беа Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR) за систематски проценки [7], Cochrane Risk of Bias tool 2.0 for RCTs-алатка за пристрасност на Cochrane [8], Newcastle and Ottawa scale for cohort and case-control studies- скалата на Њукасл и Отава за кохорт и контролни студии на случај [9] и Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) како дијагностички тест за точност на студии [10]. Податоците беа централно собирани од ЕРНИ тимот за методолошка поддршка.

Оценување на квалитетот на докази за секој исход во студиите

Доказот за исходите од терапевтските интервенции вклучени во систематските прегледи на рандомизираните студии беше оценет преку употреба на Оценување на Проценка на Препораките, Развој и Евалуација (ОППРЕ)-Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE), алатка развиена од интернационалната работна група на GRADE [11]. Во согласност со GRADE, групата за развој на препораките првично го категоризираше квалитетот на докази од сите исходи како висок ако потекнуваше претежно од рандомизирани контролни студии или низок ако потекнуваше од опсервациони студии. Квалитетот на доказите беше последователно намален за едно или две нивоа, доколку резултатите од индивидуалните студии беа со сериозен или многу сериозен ризик за пристрасност, ако имаше сериозни недоследности во резултатите низ студиите, ако доказот бил индиректен, или ако податоците биле ретки или непрецизни во објавувањето со голема веројатност за пристрасност. Ако се појави доказ од опсервационите студии, но влијанијата на ефектите се големи, тогаш има доказ со дозно зависен градиент, или сите веројатни фактори на влијание би го намалиле покажаниот ефект или укажале на неточен ефект кога резултатите не покажале ефект, квалитетот на доказ ќе биде зголемен (Табела 2). Неконтролираните серии на случај и прикази на случаи автоматски добија налмување од "ниско" на "многу ниско" ниво на доказ со ризик за пристрасност, така што не беа проверени дополнителни причини за намалувањето. Со повторување на оваа постапка се доби сеопфатен квалитет на докази за секој исход и секоја интервенција. Погледни во табела 3 за список на дефиниции [12].

Табела 2. Метод за оценување на сигурноста на доказите од исходите

Чекор 1. Почетна оценка според дизјанот на студијата	Чекор 2. Пониско ако	Чекор 3. Повисоко ако	Чекор 4. Одредување на конечна оценка за квалитетот на доказ
Рандомизирани студии = Висока	Ризик за пристрасност -1 Сериозна	Големо влијание +1 Големо	Висока (4 плуса: +++)
Опсервациони студии = Ниска	-2 Многу сериозна Недоследност -1 Сериозна -2 Многу сериозна Индиректност -1 Сериозна -2 Многу Сериозна Непрецизност -1 Сериозна -2 Многу Сериозна Пристрасност во објавувањето -1 Сериозна -2 Многу Сериозна	+2 Многу големо Дозен одговор +1 Доказ за градиент Фактори на влијание +1 би намалиле покажаниот ефект +1 би предложиле непостоечки ефект кога резултатите нема да покажат ефект	Умерена (3 плуса: ++) Ниска (2 плуса: +) Многу ниска (1 плус: +)

Формулирање на изјавите и оценување на препораките

Препораки

Препораките беа формулирани и оценети откако беа изготвени збирните табели и доказите проценети. Препораките можат да бидат во корист или пак во спротивност на одредена стратегија. Групата ги изготви препораките врз основа на нивното толкување од достапните докази. Пресудата на околу четири клучни фактори ја утврдија јачината на препораката: рамнотежа помеѓу посакуваните и непосакуваните последици од алтернативните терапевтски или дијагностички стратегии, квалитетот на доказот и варијабилноста во вредностите и претпочитувањата. Не беше спроведена официјална одлука и анализа на трошоците. Во согласност со GRADE, јачината на препораката беше класифицирана како јака, кодирана со "1" или слаба кодирана со "2" (Табела 4) [11]. Јачината на препораката е одредена не само заради сигурноста на доказот, туку и од други, често сложени пресуди во однос на големината на медицинската корист, вредностите и претпочитувањата и трошоците. Индивидуалните изјави беа изнесени и разговарани за да се постигне групен консензус.

Совет за клиничка пракса

Дополнителна категорија на неоценети изјави беше користена во области каде што не беа побарани формални докази и изјавите беа заосновани на здрав разум или на самостојното експертско искуство. Овие беа наречени "совет за клиничка пракса" за да се разликуваат од оценетите препораки и немаат индикатор за квалитет на доказ. Советот за клиничка пракса е единствено за подобрување на практичната примена. Содржи некоја разработка на една од изјавите, објаснувајќи како изјавата може да биде применета во клиничката пракса. Неценуваните изјави беа генерално напишани како едноставни декларативни изјави но не беа наменети да бидат посилни од ниво 1 или 2 на препораки.

Табела 3. Оценка на целокупната сигурност на доказите

Оценка	Ниво на квалитет	Дефиниција
A	Високо	Уверени сме дека вистинскиот ефект е блиску до проценките на ефектот
B	Умерено	Вистинските ефекти се најверојатно блиску проценетите ефекти, но постои можност тие да се значително различни
C	Ниско	Вистинските ефекти се можеби значително различни од проценетите ефекти
D	Многу ниско	Проценките се многу несигурни и често се далеку од вистината

Табела 4. Импликации од силни и слаби препораки за засегнатите страни

Оценка	Импликации		
	Пациенти	Клиничари	Политики
1-Силно "Препорачуваме"	Повеќето во оваа ситуација би го сакале препорачен тек на дејствување, а само мал дел не би го посакале	Повеќето пациенти треба да го добијат препорачаниот тек на дејствување	Препораките во повеќе ситуации можат да бидат усвоени како политика
2-Слабо "Предлагаме"	Повеќето во оваа ситуација би го сакале препорачаниот тек на дејствување, но многу не биго посакале	Треба да се препознае дека различни избори ќе бидат соодветни кај различни пациенти Мора да му се помогне на секој пациент да донесе одлука за управување во согласност со нејзините или неговите вредности и претпочитувања	За креирање на политиките ќе бидат потребни значајни дебати со вклучување на многу засегнати страни

Образложение за пишување

Препораките и советите за клиничка пракса за секое клиничко прашање беа собрани во одделни поглавја структурирани согласно одреден формат. Секое прашање резултираше со една или повеќе специфично спакувани изјави. Во рамките на секоја препорака, јачината беше одредена со ниво 1 или ниво 2, а квалите-

тот на подржувачки докази како A, B, C или D согласно GRADE методологијата (Табела 3 и 4) [11]. Овие изјави се проследени со совет за клиничка пракса и со образложение. Образложението содржи краток дел со значаен вовед и оправданост на темата, по што следеше краток наративен преглед на доказите и на крај оправдување за тоа како доказите се направени во препорака. Кога беа идентификувани де-

лови на несигурност, групата размислуваше за давање предлози за понатамошни истражувања врз основа на важноста за пациентите или јавноста и на техничка и етичка изводливост. Конечно, секое поглавје овозможи преглед на препораките изготвени од други тела за препораки. Списокот не е наменет да биде исцрпен, туку има за цел да обезбеди концизен преглед на другите дадени препораки. Секое оценување беше преиспитано според извештаите во соодветните упатства за клиничка пракса. Ова може и се разликува за некои организации од GRADE системот употребен во процесот за развој на ЕРНП препораките. Читателот е упатен кон оригиналната објава за дополнителни детали во врска со системот за оценување за кодирање на индивидуални пораки.

Внатрешен и надворешен преглед

Внатрешен преглед

VAS и ЕРНП предложија експерти за васкуларни пристапи и членови од нивните управувачки тела. Од внатрешните рецензенти беше побарано да пополнат стандардизирана анкета за внатрешен преглед преку интернет (on-line) (види Додаток 7-Внатрешен преглед). Рецензентите беа запрашани дали изјавите се јасни, применливи и во колкава мерка соодветствуваат со содржината на скала од 1 до 5. Резултатите беа во просек и шифрирани во боја од црвена (1) до зелена (5) за да помогне во визуализација на проблематичните области. Дополнително, од внатрешните рецензенти беше побарано да ги коментираат изјавите и образложенијата во полињата за слободен текст. Сите овие коментари и предлози беа дискутирани со групата. За секој коментар или предлог, групата оценуваше дали изјавата треба да биде повторно адаптирана, повторно имајќи ја во предвид рамнотежата помеѓу посакуваните и непосакуваните последици од стратегиите за алтернативно управување, квалитетот на докази и варијабилноста во вредностите и претпочитувањата.

Надворешен преглед

Изработеното упатство беше поставено на интернет страната на ЕРНП, а јавноста беше поканета да коментира употребувајќи го истиот стандардизиран формулар за преглед како што беше употребен за процесот на внатрешен преглед. Секој беше поканет да коментира, но рецензентите мораа да обезбедат основна информација за идентификација на нивната позадина или позицијата на засегната страна. Периодот на јавна консултација траеше 4 недели за да се обезбеди соодветно време за одговори. Во дополнително на јавната консултација, упатството беше испратено за преглед до одборот на ERA-EDTA, VAS, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), Kidney

health Australian-Caring for Australasians with Renal Impairment (KHA-CARI), the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the European Dialysis and Transplant Nurses Association European Society of Vascular Surgery (ESVS). Рецензентите го користеа истиот стандардизиран формулар за преглед како и за процесот на внатрешен преглед. Сите коментари беа сумирани од ЕРНП тимот за методолошка поддршка и беа доставени до претседавачот за да се утврди соодветниот тек на дејствување како дел од финализирање на препораките. Како дел од процесот на финално одобрување, претседавачот и заменик претседавачот на ЕРНП обезбедија соодветно разрешување на сите коментари.

Временска рамка и процедури за ажурирање на упатството

Целта на ЕРНП е ажурирање на упатствата за клиничка пракса најмалку на секои 5 години. Нови докази кои бараат дополнителни препораки или промени во постоечките изјави можат да поттикнат и порано ажурирање. Најмалку на секои 5 години, ЕРНП тимот за методолошка поддршка ќе има за цел да ја ажурира литература за пребарување. Релевантни студии ќе бидат препознаени, а нивните податоци ќе бидат извлечени со истата постапка како за внатрешното упатство. За време на еднодневната средба, групата ќе одлучи дали треба ажурирање на оригиналните изјави. ЕРНП има за цел да ја објави ажурираната верзија на упатствата на интернет.

Финансирање

Активностите на ЕРНП и тимот за методолошка поддршка се надгледувани од управниот одбор (види www.european-renal-best-practice.org за детали и декларации од интерес). ЕРНП е работна група на ERA-EDTA. Советот на ERA-EDTA одобрува и овозможува годишен буџет врз основа на предлог од претседавачот на ЕРНП. ERA-EDTA е делумно финансирана од индустријата, но советот не е вклучен и не се меша во изборот на теми, развојот на прашања или било кој друг дел од процесот за равој на упатствата. Здруженијата и групата не добиваат директни средства од индустријата за да го изготват оваа упатство.

ПОГЛАВЈЕ 1. МЕДИЦИНСКИ ТРЕТМАН ЗА УНАПРЕДУВАЊЕ НА МАТУРАЦИЈАТА НА АВ ФИСТУЛАТА

Препораки

Предлагаме било која одлука за давање на aspirin, ticlopidin или clopidogrel кај возрасни со терминален стадиум на бубрежна болест (ТСББ) за време на првите 2 месеци по креирање на ар-

териовенска фистула со единствена цел за подобрување на матурација, мора да го урамнотежи намалувањето на тромбозата наспроти од неизвесни ефекти на матурацијата и крварењето (2Ц).

Предлагаме било која одлука за давање периперативно на хепарин кај возрасни со терминален стадиум на бубрежна болест (ТСББ) за време на креирање на артериовенска фистула мора да го урамнотежи зголемувањето на артериовенската проодност во 1 месец наспроти значајно зголемување на крваречки компликации (2Ц).

Предлагаме било која одлука за примена на терапија со инфрацрвени зраци кај возрасни со терминален стадиум на бубрежна болест (ТСББ) за време на првите 3 месеци од креирање на артериовенска фистула мора да го урамнотежи можното намалување на тромбозата наспроти неизвесните ефекти на матурацијата и крварењето (2Ц).

Нема доволно податоци од контролирани рандомизирани студии за да се направи препорака за тикагрелор, прасугрел, dipyridamole, sulphinpyrazone, warfarin и останати орални антикоагуланти, рибино масло, статини, vonaparitase, глицерил тринитрат, инофоретска инјекција од "Salvia Miltiorrhiza" или преднизолон во подобрување на матурацијата на АВФ, кај возрасни со терминален стадиум на бубрежна болест (ТСББ) (-Д).

Препорака за клиничка пракса:

- Да не се престанува со моно-антитромбоцитен третман кај возрасни по креирање на АВ пристап.

Образложение

- **Вовед**

Несозревање или нематурарање се дефинира како процес кој води ново креиран АВ пристап да не може да се употребува за хемодијализа; ова не се однесува за АВ графтови. Несозревањето може да предизвика различни проблеми, како што е потребата за реинтервенција или поставување на привремен централен венски катетер за хемодијализа. АВ фистулата може да откаже заради тромбоза или поради неможност вливната артерија и одливната вена да се зголемат. Лековите што влијаат на овие процеси можат да резултираат со подобрување на матурирањето, под услови нивните несакани ефекти да не надтежнат над нивните посакувани ефекти локално или системски. На пример, антикоагулантните и антиромботичните лекови може да го спречат згругчувањето на крвта, но можат да бидат и причина за крварење. Вазоактивните лекови можат да спречат вазоспазам, да стимулираат вазодилатација и зголемување на крвниот проток во ново креираната АВ фистула,

но исто така може да го намалат системскиот крвен притисок. Во првите месеци проблемите со матурацијата можат да бидат резултат од различни патофизиолошки механизми наспроти проблемите со проодноста кој се јавуваат на подолг период, овие два проблеми се дискутираат во две различни поглавја на упатството. Ова поглавје конкретно ја опфаќа матурацијата на АВ фистулата. Поголавјето 8 опфаќа долгорочна проодност на АВ фистулите и АВ графтовите.

- Резиме на докази

(Додаток 3. Преглед на прашања-РСО формат-Поголавје 1)

(Додаток 4. Стратегии за пребарување-Поголавје 1)

(Додаток 5. Избор на тековни дијаграми за студија-Поголавје 1)

(Додаток 6. Резиме на табела со докази-Поголавје 1)

Пронајдовме седум систематски прегледи од рандомизирани контролни студии (РКС) кои ги проценуваат придобивките и штетите од употребата на различни дополнителни медицински терапии за целосно зголемување на проодноста на АВ фистулите и АВФ графтовите [13-19]. Сите овие прегледи беа оценети со умерен до висок квалитет согласно AMSTAR збирот од 8-10/11. Прегледите вклучуваа студии кои го мереа исходот на матурацијата на 6-12 недели како и мерења на проодноста неколку месеци подоцна. За жал мета-анализите не ги одделија студиите за мерење на матурацијата со оние кои го следат исходот за долгорочна проодност. Следниот пасус ја опишува природата и содржината на вклучените систематски прегледи кои беа употребени за да се идентификуваат релевантни рандомизирани испитувања. Врз основа на групен консензус, во ова поглавје избравме само РКС и мета анализи кои што ја мерат проодноста пред и на 12 недела како произволен пресек, за да се разликува матурацијата од долгорочната проодност и тоа само во студии кои ги проценуваат АВ фистулите.

Првиот беше систематскиот преглед на Cochrane со содржина која е оценета дека е ажурирана до 23 март 2015 [14]. Вклучени беа 15 РКС со 2230 учесници кај кои беше креиран пристап. Седум студии вклучија пациенти со АВ фистула, шест со АВ графт и две или со АВ фистула или АВ графт. Кај сите учесници беше креиран АВ пристап освен кај еден [20]. Тестираните медицински интервенции вклучуваа користење на aspirin, ticlopidin, dipyridamole, dipyridamole плус aspirin, warfarin, рибино масло, clopidogrel, sulphinpyrazone и хуман тип 1 панкреасна еластаза (вонапанитаза). Студите претежно вклучија учесници од сите возрасти со период на следење од 1 до 18

месеци по креирањето на АВ пристапот. Повеќето студии проценуваа само тромбоза на АВ пристапот како примарен исход на интерес.

Вториот исто така беше систематскиот преглед на Cochrane, кој специфично ги опфати антитромбоцитните лекови за спречување на откажување на васкуларниот пристап и другите исходи кај луѓето со хронична бубрежна болест (ХББ). Содржината беше оценета како ажурирана до 24 јануари 2011 [15]. Прегледот вклучуваше 12 РКС кои го проценуваа ефектот од употребата на антитромбоцитна терапија кај ново креирани АВ пристапи и уште 9 кај веќе функционални АВ пристапи. Исто така девет од овие студии беа вклучени и во првиот преглед [14]. Од останатите три студии, најголемата беше исклучена [21]. РКС тестираше dipyridamole плус aspirin наспроти плацебо, но вклучуваше учесници кај кои терапијата со aspirin беше започната пред да започне студијата и не беше потребно да бидат отстранети од плацебо групата. Останатите две мета-анализи не придонесоа поголем интерес [22,23]. Медицинските интервенции вклучуваа употреба на aspirin, ticlopidin, dipyridamole, dipyridamole плус aspirin, clopidogrel, и sulphinpyrazone [15]. Прегледот на Cochrane резултираше со деривативен преглед само за проценка на исходите на васкуларните пристапи [13]. Четири други систематски прегледи, секоја посебно проценуваа специфичен третман како употреба на рибино масло [16], терапија со инфрацрвени зраци [17,18] или интраоперативна антикоагулантна терапија за време на креирање на АВ пристапот [19]. Покрај овие прегледи пронајдовме 6 РКС објавени по 2013 година кои не беа вклучени во ниту едно од разгледуваните прегледи, проценувајќи различни дополнителни медицински третмани за подобрување на проодноста на АВ пристапот [24-29].

Антитромбоцитна терапија

Palmer и сор., дошле до заклучок дека антитромбоцитните агенси имаат тенденција да ја редуцираат тромбоза на АВ фистулата до 8-та недела, иако сигурноста на доказот беше компромитирана со ризикот за пристрасност во постоечките студии и сериозната непрецизност, со тотална големина на примерокот под оптималната информациска големина {5 РКС; n=1005; релативен ризик [RR] 0.43 [95% Интервал на доверба (CI) 0.26-0.73]; I square (I²)=25%} [13]. Ефектите на неуспех за матурирање на АВ фистулата беа несигурни. [две РКС, n=794; RR 0.57 (95% CI 0.13-2.51)].

Aspirin

Една РКС спореди давање на 500 мг aspirin наспроти плацебо ден пред креирањето па се до 28-от ден по креирањето на Brescia и Cimino фистула кај 92 пациенти [30]. Aspirinот ја редуцирал тромбозата на

артериовенската фистула до 1-от месец за 81% [n=92; RR 0.19 (95% CI 0.04-0.81)]. Големината на примерок била мала, а ризикот од пристрасност нејасен. Кај поголемиот дел кои конзумирале aspirin се јавила гастрична болка и епистакса, но CI бил широк [11% наспроти 4% (95% CI 4% помалку до 18% повеќе)]. Кај двете групи ризикот од гастроинтестинално крварење и појава на хематоми бил ист (4%).

Ticlopidin

Три рандомизирани контролни студии споредувале 250 мг ticlopidin даван двапати дневно наспроти плацебо, во период од еден месец, кај 339 пациенти кај кои е креирана АВ фистула [14]. Со комбинирање на резултатите, се покажало дека ticlopidinот може ја редуцира тромбоза на АВ пристапот, но точноста на примерокот била ниска заради ризикот од пристрасност во примарните студии и сериозната непрецизност [три РКС ; n=339; odds ratio (OR) 0.45 (95% CI 0.24-0.85); I²=20%]. Немаше јасен податок за несакани настани.

Clopidogrel

Седумдесет и пет милиграми од clopidogrel биле споредени со плацебо во две РКС, индицирајќи дека може да ја редуцира тромбоза на АВ фистулата и до 6 недели после креирање на истата [две РКС; n=959; OR 0.40 (95% CI 0.13-1.19); I²=54%] [14]. Како и да е, точноста на доказот беше ниска, поради ризикот од пристрасност во двете студии, како и од сериозните неправилности, со CI во линија без ефект. Обете студии покажале слична пропорција на хеморагични настани и морталитет.

Разгледавме додатна РКС која вклучуваше 96 учесници, рандомизирани во група на clopidogrel плус протастаклински аналог (епопростенол) и плацебо, давани седум дена пред креирањето, па се до првата година од изведената интервенција [24]. Испитувачите опишале значајно подобрување во матурација на фистулата-во оваа студија дефинирана како крвен проток >300 мл/мин или брзина >70 cm/s-за оние третираните со двојна антитромбоцитна терапија (87% наспроти 67%), но точноста на доказот била ниска поради нејасни именители. Испитувачите не пријавија крварења, но надворешната валидност на резултатите се сметаше за ниска заради строгите ексклузивни критериуми. Рандомизирани биле само 25% од целокупната бројка на учесници кај кои била креирана АВ фистула.

Dipyridamole и сулфинпиразол

Немаше студии кои го проценуваа исходот на 12 недели за dipyridamole или сулфинпиразол.

Антикоагулантна терапија

Warfarin или други орални антикоагуланси

Немаше студии кои го проценуваат исходот на 12 недели на warfarinот или други орални антикоагуланси.

Периопреативни антикоагуланси

Разгледаваме еден систематски преглед од литература за системска интраоперативна антикоагулантна терапија во тек на креирање на АВ фистула [19]. Прегледот вклучуваше три РКС кои користат системски хепарин во тек на креирање на АВ фистула, при што се покажало дека го зголемува траењето на фистулата до 6 недели од креирањето, но квалитетот на доказот бил низок со висок ризик од пристрасност во овие студии и голема непрецизност во проценката на заедничкиот ефект [три РКС; RR 0.57(95% CI 0.33-0.97)]. Важно, давањето на хепарин системски ги зголемил хеморагични настани во сите студии за васкуларни пристапи, вклучително и во додатна РКС за фистули и за графтови [четири РКС ; n=411; RR 7.18 (95%CI 2.40–21.40)].

Друга РКС процени комбинираната употреба на хепарин и анисодамин (антихолинергички и алфа-1 адренергичен рецептор антагонист употребуван во третман на акутен циркулаторен шок во Кина) дадени веднаш после креирањето на АВ фистулата најде дека го редуира ризикот од тромбоза на АВ фистулите во споредба со плацебо или хепарин даден самостојно, но студијата беше со висок ризик од пристрасност [31].

Други

Рибино масло-омега 3 полинезаситени масни киселини
Идентификувавме систематски преглед од литературата кој го споредува рибиното масло наспроти плацебо или без третман, со содржина која е ажурирана до Јануари 2017 [16]. Како дополние на двете РКС на Tanner и Da Silva [14], овој преглед вклучуваше четири дополнителни РКС проценувајќи дози од 3 г трипати неделно па се до 6 г дневно. Само една студија го проценуваше ефектот врз АВ фистулата, а останатите беа врз АВ графтови [32]. Резултатите беа разгледувани за 12 месеци; немаше податок за рагледувани резултати во предодреденото време од 12 недели.

Статини

Нема студии кои ги проценуваат ефектите на статините за временски период од 12 недели.

Вонапанитаза-рекомбинантен тип 1 на панкреасна еластаза

Две РКС го проценувале ефектот на рекомбинантниот тип 1 на панкреасна еластаза аплициран директно во адвентицијата на АВ крвните садови во време на креирање на АВ фистулата [14]. За АВ фистулите немаше разлика во матурацијата за период до 6 недели, независно од дефиницијата за матурација. Во 3. месец, повеќе АВ фистули матури-

рале во групата која примила вонапептаза, но точноста на доказот беше намалена поради голем губиток на следење и чести проблеми во тестирањето. Двете студии пријавиле неколку несакани ефекти вклучувајќи локални симптоми секундарно на креирањето на нова АВ фистула, но според авторите на студијата немало сингнификантна разлика помеѓу плацебо и рекомбинантниот тип 1 на панкреасна еластаза. Најдовме дополнителна студија која рандомизирала 313 луѓе со локална апликација на вонапептаза наспроти ефектот на плацебо, во време на креирање на АВ фистула. Во извештајот не се дадени податоци за исходот на матурацијата [25].

Инфрацрвена терапија

Беше разгледан еден преглед од литературата за ефектот на инфрацрвена терапија во правец на зголемување на проодноста на креираните АВ фистули, чија содржина е проценето дека е ажурирана до Јануари 2017 [18]. Прегледот вклучуваше 21 РКС со 1899 пациенти разгледувани за време на креирањето на АВ пристапот. Иако не беше јасно приложено, веројатно сите студии вклучувале пациенти со АВ фистула. Испитувачите користеле различни техники за дистрибуција на инфрацрвените зраци; најчесто со апарат кој генерира бранови со должини меѓу 5 и 25 мм на висина од 20 цм над АВ фистулата со времетраење на третманот од 40 мин во тек на секоја хемодијализна сесија. Повеќето студии правеле проценка на крвниот проток, дијаметарот на крвните садови и проодноста во различни временски периоди во период од 1 година од креирањето на фистулата. Го оценивме прегледот со оценка 9 од 11 на AMSTAR листата, лимитиран заради отсуство на регистриран протокол, нејасни методи на истражување и некомплетно пријавување на ексклузивни студии. Осум студии произнесоа проценка на исходот порано или на 3 месеци од креирање на фистулата, но само четири можеле да бидат вклучени во мета-анализата. И покрај тоа што точноста на доказот беше компромитирана од малиот број на студии и истражувачки групи од каде беа изведени овие податоци, како и од ризикот од пристрасност на посочените студии и хетерогеноста на резултатите, сепак целокупно гледано инфрацрвената терапија лесно го зголемува крвниот проток [три РКС; n=328; mean difference (MD) 57.2 (95% CI 9.1-105.2); I²=93%]. Во продолжение, три студии се разгледани со 180 пациенти кои го покажале степенот на оклузија на АВ фистулата. Имено инфрацрвената терапија ја намалува стапката на оклузија кај АВ фистули [две РКС; n=180; RR 0.29 (95% CI 0.06-1.35); I²=0%]. Немаше податоци за хетерогеност во овие студии.

Cholecalciferol

Една РКС рандомизирала 52 пациенти кои биле при-миле 200 000 ИЕ орален cholecalciferol или плацебо

[26]. Високата доза на cholecalciferol имала несигурен ефект врз матурација на фистулата во период од 6 месеци [една РКС; n=52; RR 0.79 (95% CI 0.45-1.38)].

Глицерил тринитрат

Глицерил тринитратот беше тестиран со плацебо - контролирана клиничка студија со 200 испитаници [27]. Активна или плацебо лепенка беше аплицирана 5 цм проксимално од АВ анастомозата веднаш после завршување на хируршката процедура и оставена да мирува 24 часа. Студијата обезбеди умерена точност на доказот со незначајна разлика во траење на фистулата за период до 6 недели или промена на венскиот дијаметар како сурогат за матурација. При тоа немаше значајни разлики на несаканите ефекти, што резултираше со сличен број на испитаници кои отпаднале од двете групи, но не беше презентирани формална анализа.

Јонтофоретска интрадермална инјекција од Salvia miltiorrhiza

Пронајдовме Кинеска студија со рандомизирани 20 испитаници кај кои било креирано радиоцефалична АВ фистула со јонтофоретска интрадермална инјекција (техника која користи ниско-волтажна енергија за движење на наелектризираните компоненти низ кожата) од *Salvia miltiorrhiza*, Кинески корен кој содржи салвианолична киселина Б како потенцијално васкуло-протективно и анти-инфламаторно средство [28]. Експерименталниот третман покажал пораст на бројот на успешно матурирани АВ фистули за 1 месец [една РКС; n=20; RR 1.07 (95% CI 1.06-2.73)]. Го проценивме доказот со ниска точност заради големината на примерокот и загриженоста поради промена на примарната крајна цел, кој оригинално требаше да биде проценет за период од 6 месеци, а не за 1 месец.

Преднизолон

Конечно, идентификувавме протокол за РКС за проценка на ефектот врз матурација на радиоцефалична АВ фистула по интравенска апликација на липозомален преднизолон 150 мг даван двапати после изведената хируршка процедура (на 1-от ден и на 14-от ден) [29]. Според нашите сознанија, резултатите од оваа студијата не беа објавени до публикација на овој прирачник.

• **Превод на доказите во препораки**

Интерпретирањето на расположливите податоци во поглед на матурацијата на АВ фистули, е голем предизвик од различни причини. Повеќето студии кои проценуваат антиромбоцитна терапија говорат за склоност кон тромбоза на АВ фистули на краткорочен план, а не за успешна дијализа. Ова е проблематично, бидејќи редуцирањето на тромбозата на АВ фистулата не значи подобрување во матурацијата. Точно е дека тромбоза на фистулата исклучува

успешно користење на АВ пристапот за дијализа, но доколку тековните третмани предоминантно се насочени кон редуцирање на тромбоцитна агрегација и коагулација, го зголемува ризикот од крварење и локален хематом може да предизвика трајно оштетување на пристапот уште пред да почне да се користи. Авторите користат различни дефиниции за концептот за матурација на АВ фистула, и тоа исто го отежува интерпретирањето на податоците. Некои автори матурацијата ја третираат како пре-канулација исход базиран на мерење на дијаметарот на крвните садови и крвен проток. Податокот за покасно успешно користење на АВ фистулата за дијализа често не се разгледува. Проценката на УКП е дека подобрувањето на матурацијата со употребата на пре-канулациски дефиниции не е доволно за да се даде поддржувачка препорака.

За крај, многу студии пријавија примарна неасистирана проодност после 1 година и не прават разлика помеѓу фазата на матурација и долгорочноста на матурирана фистула. Штетните ефекти од третманите можат да се променат со тек на време, со тоа и разликите во примарната неподдржана проодност може да не бидат пропорционални исто така. Со други зборови, тоа што има бенефит за процесот на матурација може да се разликува од она што има бенефит за матурираната фистула.

УКП сметаше за да се добие позитивна препорака, интервенциите треба да ја подобрат успешноста во користењето на АВ пристапот. Одлучивме дека во отсуство на доказ за позитивен ефект од успешна канулација, доказ за ефект со среден исход како што е тромбоза на АВ пристап не е доволен за препорачување третман. Но подобро од формулирање на неутрална изјава, групата исто така сакаше да ја посочи постоечката нејасност со проценка на елементите пред донесување на одлука.

Откако иницијалните препораки беа изготвени, групата произлезе со совет да не се прекинува антиромбоцитната терапија кај возрасни кои веќе се под третман со истата од други причини. Иако ова поглавје нема директна цел да одговори на ова прашање, се осети дека тековните докази поддржуваат продолжување на антиромбоцитната терапија кај возрасни подложни на не-кардијална хируршка интервенција, заради сеуште нејасен бенефит врз матурација на фистулата [33].

Останати упатства на оваа тема

ESVS [34]

Предлагаме индивидуализирање на индикацијата за антиромбоцитни агенси за спречување тромбоза на нативни АФ фистули, со оглед на тоа дека иако беше докажано намалување на ризикот од тромбоза, несаканите ефекти не се добро проучени.

Grupo Espanol Multidisciplinar del Acceso Vascular (GEMAV) [35]

Предлагаме антитромбоцитната терапија за профилакса на тромбоза на природна АВ фистула да се индицира индивидуално за секој случај, затоа што иако истата покажува намалување на ризикот од тромбоза, сметаме дека несаканите ефекти не се проучени со доволна точност.

Canadian Society of Nephrology (CSN), KDIGO, National Kidney Foundation Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI), KHA-CARI и NICE не предлагаат тековни препораки за оваа тема.

Предлози за идни истражувања

Големата хетерогеност во резултатите од пријавените студии ја ограничува нашата способност правилно да ги толкуваме доказите. Затоа, ние ги поздравуваме иницијативите како Standardized Outcomes in Nephrology-Hemodialysis (SONG-HD), кои имаат за цел да развијат стандардизирани исходи во васкуларниот пристап [4]. Спроведувањето на резултатите добиени со консензус во идните испитувања ќе биде клучот за подобрување на можноста на рецензентите и авторите на ова упатства за подобро проценување на придобивките и штетите од предложените третмани. Рутински собраните податоци за васкуларните исходи во регистри може да бидат од корист за проценка на стратегии и практики.

Повеќето студии ја проценуваат тромбозата на АВ пристапот подобро отколку матурацијата на АВ пристапот или можноста за вршење дијализа со помош на новокреираниот пристап. Во присуство на несакан ефект кој би го надминал интермедиерниот исход, студија која вклучува разгледување на матурацијата би била информативна. Таква студија веројатно би евидентирала други причини за неуспех на фистулата да матурира, кои во моментот не се земени во предвид.

ПОГЛАВЈЕ 2. ХИРУРШКИ И ЕНДОВАСКУЛАРНИ ИНТЕРВЕНЦИИ ЗА ПОДОБРУВАЊЕ НА МАТУРАЦИЈАТА НА АВ ФИСТУЛА

Препораки

Предлагаме употреба на регионална блок анестезија наместо локална анестезија за креирање на артериовенска фистула кај возрасни со терминален стадиум на хронична бубрежна болест (2Ц).

Предлагаме дека има недоволно докази за поддршка на термино (венска)-латерална (артериска) анастомоза споредено со латеро (венска)-латералната (артериска) анастомоза во креирање на артериовенска фистула кај возрасни со терминален стадиум на хронична бубрежна болест (2Ц).

Препорака за клиничка пракса

- Нема.

Образложение

- Вовед

Незреењето е дефинирано како процес при кој новокреираниот АВ пристап не може да се користи за хемодијализа; ова не се однесува за АВ графтови. Несозревањето може да предизвика разни проблеми, меѓу кои и потребата од реинтервенција или аплицирање привремен централен венски катетер за хемодијализа. АВ фистула може да 'пропадне' заради тромбоза или поради неуспешност во зголемување на доводната артерија или незголемување на дренажката фистулна вена.

Физикални интервенции кои влијаат на овие процеси може да резултираат со подобрување на созревањето, доколку нивните несакани дејства ги избалансираат нивните придобивки. Вакви интервенции вклучуваат различни видови на процедури за анестезија, балон-асистирана матурација, употреба на уреди за поврзување на артеријата и вената, лигација на акцесорни дренажачки вени, дилатација на главната дренажачка вена или специфични хируршки техники за да се направи анастомозата.

- Резиме на докази

(Додаток 3. Преглед на прашања-РICO формат-Поглавје 2)

(Додаток 4. Стратегии за пребарување-Поглавје 2)

(Додаток 5. Избор на тековни дијаграми за студии-Поглавје 2)

(Додаток 6. Резиме на табела со докази- Поглавје 2)

Идентификувани се два прегледи од литература [36, 37] и 16 РКС кои проценуваат осум различни интервенции [38-53]. Еден преглед и мета-анализа опфатиле шест студии со 870 учесници во кои се споредуваат ефектите од регионална наспроти локална анестезија врз неколку исходи на АВ фистули [36]. Во однос на созревањето, авторите откриле дека регионалната блок анестезија произведува просечно 25 мл/мин зголемување на протокот на крв [две РКС; n=78; MD=25.08 mL/min (95% CI 19,40-30,76); I²=53%] и зголемување од 22% на примарната неасистирана проодност на истите [три РКС; n=246; RR 1,22 (95% CI 1,08-1,37); I²=45%]. Спротивно на тоа, немаше значајни разлики во тромбозата на АВ фистулата наспроти примарното откажување на фистулата. Точноста на примерокот беше мала, а бројот на вклучени студии во збирната анализа беше ограничен.

Пет РКС ја споредуваа регионалната блок анестезија наспроти локалната анестезија [38-42]. Првата РКС опфаќа 126 учесници и потврди подобар исход при примена на блок анестезија за примарната проодност

на фистулата до три месеци [$n=126$; OR3.3 (95% CI 1.4-7.6)] и непосредната проодност на фистулите до моментот на испис од болничката установа [$n=126$; ИЛИ 4.3 (95% CI 1.5-15.5)] [38].

Во втората РКС, со вклучени 60 пациенти, авторите не пронајдоа значителни разлики во примарната проодност по блок анестезијата наспроти употребата на локална анестезија [39]. Сепак беше забележан поширок дијаметар на фистулната вена и подобрени хемодинамски параметри, вклучително и крвен проток на АВФ за 6 месеци при употребата на брахијалната плексус блок анестезија. Сепак не беа дадени реални бројки и дополнителни детали за проценка на исходот, со што се ограничува нашата способност за процена на сигурноста на овие наоди.

Третата РКС не пронајде никакви разлики во тромбозирањето, созревањето, времето на созревање или времето на прва канулација по дадена вертикална инфраклавикуларна блок анестезија наспроти локална анестезија кај 123 лица подложни на креирање прва АВ фистула [40]. Меѓутоа во студијата не се изнесени нумерички податоци и недостасуваат специфични детали за дизајнот на студијата. Останатите две студии имаа помала големина на примерок, со 60 и 34 учесници поединечно, и опишуваат дека има подобрување на исходот во групата што добиле регионална блок анестезија [41,42]. Првата од двете студии извести дека имаа подобрен крвен проток кај пациентите во групата со интраклавикуларната блок група, но во двете групи беше забележана слична бројка на несупех на пристапите. [41]. Една РКС проценила дека блокадата на Ganglion Stellatum со ропивакаин дадена во тек на 7 дена по операција го подобрила исходот по креирање на радиоцефалична фистула [43]. Во споредба со вообичаената грижа, кај блокадата на Ganglion Stellatum се намалува фреквенцијата на тромботични настани до 24h по операција од осум на два настани ($n=50$; не се пријавени деноминатори). Исто така времето на созревање беше пократко во групата со интервенции (41 ± 7 наспроти 77 ± 11 денови). Меѓутоа бројот на учесници кај кои е проценет исходот не беше пријавен и дефинициите за матурација беа варијабилни.

Неодамнешен преглед од литературата и мета-анализа кои собираат податоци од седум студии и 986 учесници не открија разлика во траењето на АВ фистулата на 3, 6, 12 и 24 месеци помеѓу хируршко креирање на термино (венска)-латерална (артериска) и латеро (венска)-латерална (артериска) фистула [37]. Целокупната сигурност на исходот од овој преглед беше многу мала, заради малиот број на вклучени студии, а повеќето од нив беа опсервациони и нерандомизирани. Три РКС, од кои две беа вклучени во прегледот, ја споредуваат латеро (вена)-латералната (артерија) анастомоза наспроти термино (вена)-латералната (артерија) анастомоза [44-46]. Првата РКС вклучува 71 учесник во кој не била пријавена никак-

ва разлика во проодноста и тромбозата на фистулата во период од 3 и 9 месеци [44]. Втората РКС која вклучуваше 60 учесници исто така не најде разлика во проодноста на фистулите за 6 месеци [45]. Третата која вклучи 336 возрасни лица и не покажа значителни разлики во проодноста во период до 6 месеци [46]. Ниту една студија не ја обработува термино (венска)-терминалната (артериска) анастомоза како и други понови техники што поретко се изведуваат.

Три РКС ја споредуваат употребата на клипси наспроти конци кај термино-латералната анастомоза при креирање на АВ фистула [47-49]. Сите три се огласија со нејасности во однос на примарната проодност и матурација на АВ фистулата.

Една РКС го споредувааше лигирањето наспроти нелигирање на дисталната вена после латеро-латерална анастомоза кај 60 пациенти [50]. Истражувачите прикажаа дека има 90% преживување на пристапот во период од 90 дена во групата кај што е интервенирано, наспроти 83% кај контролната група ($P>0.05$). Меѓутоа не се пријавени важни аспекти за дизајнот и однесувањето на студијата, за што изнесувањето на било каков конечен заклучок би било проблематично.

Во една РКС типот на сутутирање беше разгледуван [51]. Беше споредувана употребата на континуиран наспроти поединечен шав при креирање на АВ фистула кај 40 учесници. Притоа беше најдено слично преживување до 2 години кај двете групи.

Една мала РКС, правеше споредба при креирањето на брахиобазилна АВ фистула во еден акт насприма двоен акт, но не најде никакви разлики во примарната и секундарната проодност како и во нетромботичните постоперативни компликации при двете процедури [52]. Спротивно на тоа, стапката на созревање на брахио-базилната фистула при еднократна процедура е помала во споредба со стапката на созревање при двократна процедура (33% наспроти 100%; $P=0.01$), што доведе до предвремено прекинување на студијата. Како и да е, сериозните ограничувања во правец на дизајнот на студијата го отежнуваат крајниот заклучок и значајноста.

Конечно една мала студија од 40 учесници правеше споредување на балонската ангиопластика кај цефаличните вени со дијаметар ≤ 2 мм со хидростатска дилатација и лигација на колатерални вени [53]. Студијата беше со висок ризик од пристрасност заради малата големина на примерокот, некомплетна анализа, недостаток на дефиниции за исходот, изоставување на индикации за интервенции за да се спречи губење на функционалноста на пристапот, како и заради нејасни слепи процедури.

• Превод на доказите во препораки

РКС сумирано, обезбедија докази со низок до среден степен на сигурност. Како и да е, недостатокот на

стандардизација во известувањето за исходот сериозно го отежнува произнесувањето на заклучок.

Пет РКС обезбедија докази за блок анестезија во споредба со употребата на локална анестезија. Само една РКС беше со низок ризик за пристрасност, додека останатите четири беа со висок ризик. Сите студии го истакнаа бенефитот од користење регионална блок анестезија, но имаше неколку размислувања кои ја ограничија јачината на препораката. Прво, ризикот од пристрасност во овие студии генерално беше висок. Второ, префрлањето од локална анестезија во регионална блок анестезија може да предизвика компликации во процедурата, може да ги зголеми трошоците и може дури и да ја одложи самата хируршка процедура во обезбедување пристап. Трето, главната предност на регионалната блок анестезија изгледаше дека е дилатација на вената, што може да се постигне и со други средства, како што е создавање потопли услови.

За споредбата на помеѓу термино (венска)-латералната (артериска) анастомоза наспроти латеро (венска)-латералната (артериска) анастомоза, имаше два извештаи на кои им беше даден среден ризик од пристрасност, со достапни резултати недоволни за да се препорача еден вид анастомоза наспроти друг, но подеднакво недоволни за да укажат на еднаквоста помеѓу двете.

Разгледани беа три извештаи кои ја споредуваа употребата на клипси наспроти конци кај анастомозата при креирање АВ фистула. Големините на примероци беа мали и студиите имаа важни недостатоци, оставајќи неизвесност за користа на една техника на работа наспроти друга. Со оглед на оваа неизвесност, УКП сметаше дека изборот на техника треба да му се препушти на искуството на хируршкиот тим и лична претпочитаност. Се чувствувааше дека секоја препорака ќе го збуни крајниот корисник наместо да разјасни било каква нејаснотија, така што не е формулирана препорака.

Групата за препораки, ги сметаше другите студии како прелиминарни во најдобар план, обезбедувајќи лимитирана основа за формулирање препорака во било која насока. Оттука тие решија да се воздржат од крајни препораки поврзани со лигацијата на вените, техниките на шиене, ангиопластика или препораки за техниките на креирање на брахиобазилна АВ фистула.

Останати препораки на оваа тема

ESVS [34]

Регионалната анестезија треба да се земе во предвид пред локалната анестезија за операција на васкуларен пристап, бидејќи е можно подобрување на стапката на проодност на пристапот.

CSN, GEMAV, KDIGO, NKF-KDOQI, KHA-CARI и NICE не даваат тековни препораки за оваа тема.

Предлози за идни истражувања

Достапните извештаи не ја решаваат неизвесноста во правец на долгорочни ефекти и го прават тоа целосно во однос на несаканите ефекти. Нови мултицентрични студии кои ја споредуваат на регионалната блок анестезија со други техники за анестезија би помогнале во зајакнувањето на базата на докази. Исто така, поголеми испитувања во кои се споредуваат различни анастомотични техники се застапуваат. Потребна е стандардизација на исходите и проценка на соодветна големина на примероците.

ПОГЛАВЈЕ 3. ХИРУРШКИ И ЕНДОВАСКУЛАРНИ ИНТЕРВЕНЦИИ КАЈ АВ ФИСТУЛИ ШТО НЕ МАТУРИРААТ

Препораки

Предлагаме дека има недоволно докази за поддршка на отворена хируршка интервенција наспроти ендоваскуларна процедура како претпочитан третман за артериовенски фистули што не матурираат, кај возрасни со терминален стадиум на хронична бубрежна болест (2Д).

Препорака за клиничка пракса

- Одлуки за тоа како да се третираат артериовенски фистули што не матурираат најверојатно се темели на локални ресурси, искуства и стапки на успех.
- Институциите имаат бенефит од воспоставување на мултидисциплинарен тим за васкуларен пристап со клиничко искуство во различни техники достапни за артериовенски фистули што не матурираат.

Образложение

• Вовед

За да се овозможи успешна употреба на новокреирана АВ фистула, фистулната вената треба доволно да се зголеми и да овозможи инсерција на една или две игли и да одржи крвен проток потребен за адекватна дијализа. За жал, до една четвртина од новокреираните АВ фистули не успеваат да созреат [54]. Фистулната вена може да не се зголеми од многу причини, од кои некои можат да се отстранат со хируршки или радиолошки ендоваскуларни интервенции. Меѓутоа, ако истата е неуспешна, примената на ваквите третмани може да го намалат квалитетот на животот заради самото зголемување на бројот на интервенции, како и зголемувањето на работниот товар и трошокот. Ова исто така може

да го одложи креирањето на алтернативен траен васкуларен пристап.

- Резиме на докази

(Додаток 3. Преглед на прашања-РСО формат-Поглавје 3)

(Додаток 4. Стратегии за пребарување-Поглавје 3)

(Додаток 5. Избор на тековни дијаграми за студии-Поглавје 3)

(Додаток 6. Резиме на табели со докази-Поглавје 3)

Не беа идентификувани РКС кои ги споредуваа придобивките или штетите на хируршки или радиолошки ендovasкуларни интервенции едни наспроти други, или наспроти не превземањето никаков третман. Неодамнешен наративен преглед, кој вклучи обид за сеопфатно пребарување на повеќе бази на податоци пронајде 28 нерандомизирани неконтролирани студии кои бележат клинички успех, со 1-годишна примарна проодност или 1-годишна секундарна проодност со различни хируршки и радиолошки ендovasкуларни техники (Табела 5 и 6) [54].

Тринаесет студии користеле балон ангиопластика, дефинирана како било која техника каде што катетер се вметнува во АВ фистулата за да се дилатира стеновичен сад, претежно на јукста-анастомозата или фистулната вена. Тоа довело до успех во 43-97% од процедурите, со 1-годишна примарна неасистирана проодност од 28-72% и 1-годишна секундарна проодност од 68-97%. Руптура на венскиот сид се јавила кај ~15% од случаите, од кои повеќето можеле да бидат управувани со продолжена балон инфлација. Во две студии, клиничарите ги дилатирале заболените радијални артерии кој ја хранат радиоцефаличната АВ фистула, што резултирало со 1-годишна примарна неасистирана проодност на 65 и 83% и едногодишна секундарна проодност од 86 и 96%. Балон асистираната матурација е техника со која вената од АВ фистулата е подложена на сериски, долго-сегменти балони ангиопластики дилатации (на пр. на секои 2 недели) до момент на постигнување на посакуваниот дијаметар и посакуваниот проток на крв. Испитувано е во четири студии и се сметаше за клинички успешно во 55-89% од интервенциите, но ниту една од студиите не обезбеди податоци за 1-годишна примарна неасистирана или секундарна проодност.

Табела 5. Резиме од серијата случаи претставувајќи го ефектот од радиолошките ендovasкуларните интервенции за не-матурирачки АВ фистули

Техника	Таргет лезија	Број на студии	Број на пациенти	Клиничка успешност (опсег) (%)	1-годишна примарна проодност(%)	1-годишна секундарна проодност(%)
Балон ангиопластика	Стеноза во дренирачка вена или јукста-анастомотски регион	14	657	43-97	28-72	68-97
Балон ангиопластика	Стеноза во артериски влив	2	99	91-98	65-83	86-96
Балон-асистирана матурација	Не-дилатирачки вени	4	156	55-89	--	--
Ендovasкуларна облитерација на аксесорна вена	-	1	34	65	--	--
Балон ангиопластика + ендovasкуларна облитерација на аксесорна вена	Стеноза на дренирачка вена или јукста-анастомотски регион	6	538	78-92	62	68-94
Балон ангиопластика + имплантација на стент	Долгосегментна стеноза во дренирачка вена	1	12	100	65	72
Проксимална нео-анастомоза	Стеноза во јукста-анастомотски регион	2	71	90	71-78	87-95
Лигација на аксесорна вена	-	3	66	82-89	--	75
Проксимална нео-анастомоза + аксесорна лигација на вена	Стеноза во јукста-анастомотски регион	2	62	87-94	68	85-86

Несакани ефекти, вклучително и локално крварење, руптура или тромбоза, се случиле често (>40% од процедурите) [55]. Ендоваскуларната облитерација на аксесорна вена е постапка со која метален калем се вметнува во колатерален конкурентен сад за да се зголеми протокот на крв низ АВ фистулата. Може да се изврши како изолирана интервенција или дополнително на балон ангиопластиката, со варијабилни резултати. Конечно, балон ангиопластиката била спроведувана во комбинација со распоредување на стентови во случаи на стеноза на долги венски сегменти, со умерена 1-годишна примарна и секундарна проодност (65 и 72%, соодветно).

Хируршката интервенција обично вклучува проксимална AV нео-анастомоза, дефинирана како било која техника при што се создава нова врска помеѓу приливната артерија и одливната вена; лигација на аксесорна вена, дефинирана како било која процедура со која колатералните конкурентни крвни садови се врзани со цел зголемување на протокот на крв низ АВ фистулата; или комбинација на двете. Едно-годишна проодност кај неконтролираните студии варира од 68 до 78% за примарна проодност и од 85 до 95% за секундарна проодност. Неколку други техники за помош на АВ фистулите кои не успеале да созреат биле експериментално работени во последните 5 години, вклучително и таква со девијација на радијалната артерија, реимплантација или поставување на внатрешен или надворешен анастомотичен уред. Индивидуалните студии се мали и постигнуваат стапки на успех од слична големина со другите хируршки техники.

Една мала ретроспективна студија со 46 учесници ја спореди хируршката проксимална нео-анастомоза со ендоваскуларната интервенција [56]. Групата што била извршена хируршка интервенција имала кумулативно преживување на АВ фистулата од 83% во споредба со 43% за оние кои биле подложени на ендоваскуларен третман. Меѓутоа, проценките на ефектот не биле прилагодени за основните карактеристики на пациентите и на крвните садови. Втората ретроспективна студија која ја спореди хируршката проксимална нео-анастомоза наспроти балон-ангиопластика откри слични резултати, со примарна проодност од 71% во групата третирана со операција наспроти 41% во групата третирана со балон ангиопластика [57]. Меѓутоа, резултатите за секундарната проодност беа со слични резултати, и повторно резултатите не беа прилагодени за основните разлики помеѓу студиските групи. Немаше информации за бројкот на реинтервенции.

- **Превод на препораките во изјави**

Неколку хируршки и ендоваскуларни интервенции се достапни со цел да се помогне на незрелите АВ

фистули да достигнат фаза каде што ќе можат успешно да се користат за хемодијализа. Двете хируршки и ендоваскуларни процедури постигнуваат умерена примарна проодност и прилично добра секундарна проодност на 1. година. Варијабилноста на исходот за двете категории е голема, најверојатно поради разликите во популацијата од студијата, а можеби и заради разликите во стручноста на тимот за креирање на васкуларен пристап. Исходите од агресивните напори за максимизирање на матурацијата на АВ фистулата може да бидат пролонгирана употреба на катетри, поради одложност во креирањето на траен васкуларен пристап. Повеќекратни реинтервенции може да се одразат на пациентите и конечно да го намалат квалитетот на живот во споредба со брзото создавање на алтернативен пристап или дури и трајна употреба на катетер. Многу од овие прашања остануваат neodговорени досега.

Исто така, податоците се ограничени на примарна и секундарна проодност на 1. година и ретко даваат увид во вистинската долгорочност на АВ пристапот. АВ фистулите кои бараат интервенција пред созревањето имаат пократка секундарна проодност од оние кои созреваат без интервенција [58]. Кумулативниот опстанок на АВ фистулата е значително полош кај пациенти кои во тек на созревањето бараат две или повеќе интервенции во споредба со оние кои бараат една или воопшто никаква интервенција. Покрај тоа, на АВ фистулите кои имаат потреба од повеќе од една интервенција за да постигнат соодветно созревање, потребни им се и повеќе интервенции за постигнување на долгорочна проодност откако хемодијализата ќе почне да се изведува преку таа АВ фистула [56].

Компаративни студии помеѓу хируршки и ендоваскуларни интервенции се ретки, ретроспективни и неконтролирани за некои од основните карактеристики кои можат да влијаат за изборот на процедурата и исходот. Со моментално достапните податоци, групата за упатства сметаше дека достапните докази се недоволни за да се предложи еден пристап наспроти друг.

Се чини разумно да се претпостави дека клиничката мултидисциплинарна експертиза во отсуство на јасно упатство може да биде уште поважна тука отколку што е кај другите области. Градењето и негувањето на тим на посветени специјалисти за обезбедување васкуларни пристапи може да е тоа што го зголемува успехот. Им овозможува на членовите на тимот да стекнат искуство за различни достапни техники и да се следи успехот како и компликациите на локално ниво. Во отсуство на јасни докази што фаворизираат една интервенција наспроти друга, дури и компаративни студии за проценка на придобивките и штетите поврзани со интервенциите да се помогне

на фистула што не матутира, барем имањето структуриран пристап може да влијае на позитивен исход.

Останати упатства на оваа тема

GEMAV [35]

Препорачуваме клинички преглед да се изврши на 4-6 недели по создавањето, за дефинитивно да се детектира одложување или отсуство во созревање на АВ фистулата, од креирањето до тој момент и да се предложи елективен третман. Препорачан метод е Доплер ултразвук.

Предлагаме ран третман на незрела нативна АВ фистула за да се фаворизира созревање и да се спречи тромбоза и нејзина дефинитивна загуба. Препорачуваме да не се користат системски перкутани или хируршки техники за промоција на созревањето на АВ фистулите.

Предлагаме хирургија како прва опција за третман (проксимална реанастомоза) кај нативни АВ фистули со неуспешна матурација асоцирана со јукста-анастомотична стеноза. Во случаи кога тоа не е можно, треба да се предложи ендovasкуларен третман (перкутана ангиопластика).

Предлагаме сигнификантни акцесорни вени кои се поврзани со неуспех во созревањето да бидат предложени на перкутана лигација, хируршка лигација или ендovasкуларна емболизација со калеси. Предлагаме ендovasкуларен третман да се користи во услови на присуство на стеноза и хируршки третман кога нема стеноза како прва опција, земајќи ја во предвид пониската сложеност и трошоците за здравствена заштита.

Препорачуваме ангиопластика во случаи на незрели нативни АВ фистули со проксимална венска стеноза. Предлагаме ангиопластика на артериската стеноза кога тоа е причина за несозревање на АВ фистулата, во случаи во кои васкуларизацијата на екстремитетот не е компромитирана.

CSN, ESVS, KDIGO, NKF-KDOQI, KHA-CARI и NICE не даваат тековни препораки за оваа тема.

Предлози за идни истражувања

Со оглед на отсуството на компаративни податоци, рандомизирана студија која споредува хируршки наспроти радиолошки ендovasкуларни интервенции би била информативна. Истражувачите треба да ја проценат долгорочната проодност и да го забележат времето, видот и инциденцата на интервенциите потребни за да се постигне созревање и долгорочна проодност на пристапот. Само центри искусни во двете опции треба да учествуваат. Внимателното известување за неповолни настани и квалитетот на животот на пациентите ќе биде неопходно во формулирање идни упатства во ова поле.

ПОГЛАВЈЕ 4. САМО-АДМИНИСТРИРАНИ ИНТЕРВЕНЦИИ ЗА МАТУРАЦИЈА НА АВ ФИСТУЛА

Препораки

Предлагаме стандардна програма за вежбање на шаката и раката која може да ја подобри матурацијата на артериовенската фистула, кај возрасни со терминален стадиум на хронична бубрежна болест (2Ц). Недостасуваат податоци за поддршка на специфична програма за вежбање или физикални интервенции за промовирање на матурацијата на артериовенска фистула, кај возрасни со терминален стадиум на хронична бубрежна болест (-Д).

Препорака за клиничка пракса:

- Активно вклучување на пациентите во подготовката за хемодијализа може да ги подобри вештините на самоуправување и здравствена писменост, односно нивната здравствена благосостојба.

Образложение

- **Вовед**

Успешно созревање на новокреираната АВ фистула е од суштинско значење за да се овозможи нејзина употреба за адекватна хемодијализа. За жал, новокреираните фистули не успеваат да созреат во четвртина од случаите, што доведува до дополнителни инвазивни процедури и намален квалитет на живот следствено. Едноставни интервенции што можат да ги изведат самите пациенти, вклучувајќи вежби за раце и само надзор, изгледаат привлечни, претпоставувајќи дека тие би предизвикале помалку несакани настани споредено со медицински или хируршки интервенции. Упатствата од минатото предлагаа изведување на изометска вежба со рака пред и по создавање на АВ фистула, бидејќи се сметаше дека го зголемува протокот на крв како и дијаметарот на самите вени [59]. Базираноста на доказот кој го поддржуваше ова упатство беше непотполен и бараше ажурирање.

- Резиме на докази

(Додаток 3. Преглед на прашања-РСО формат-Поглавје 4)

(Додаток 4. Стратегии за пребарување-Поглавје 4)

(Додаток 5. Избор на тековни дијаграми за студија-Поглавје 4)

(Додаток 6. Резиме на табела со докази-Поглавје 4)

Идентификувавме три РКС кои вклучуваа вежби со рака или други вежби за подобрување на созревање

њето на новокреираните АВ фистули [60-62] и една РКС која проценува уред направен да аплицира сигурна интермитентна пневматска компресија на излезните вени [63].

Не најдовме РКС кои проценуваат други форми на едукација на пациентите, нивно однесување и нивно самостојно следење.

Првата РКС ги споредуваше едноставните вежби со отворање и затворање на прстите наспроти структурираната програма за вежбање која вклучуваше стискање на тениска топка и вежбање со тег и флекстрака позиционирана проксимално од АВ фистулата. Во протокол анализа од 25 учесници во двете групи, 17 пациенти кои изведуваат едноставни вежби и 22 по структурирана програма, имале созреани фистули 2 недели по креирањето ($p=0.14$) [60]. Студијата се смета за голем ризик од пристрасност заради субјективната дефиниција на исходот и несоодветно избрана генерација по случаен редослед.

Втората РКС вклучуваше 18 учесници и ја споредуваше употребата на стисок на раката наспроти меко топче за вежби со стискање со шаките. Оваа студија пријави само сурогат исход како зголемување на дијаметарот на вените пред и после вежбањето. Бројот на созреани фистули во целина и во рамките на секоја група не беше пријавен [61]. Студијата се сметаше со голем ризик од пристрасност, заради селективното известување на исходот и недостатокот на информации за важни елементи во дизајнот и спроведувањето на студијата.

Третата РКС вклучуваше 72 учесници кои беа рандомизирани по креирање проксимална или дистална АВ фистула, во структурирана програма која се состоеше од повторувана флексија и екстензија на лактот и зглобот со дополнително отворање и затворање на раката, или вообичаен начин на живот без специфични вежби [62]. После 1 месец, повеќе лица со клинички зрела АВ фистула беа забележани во групата што изведувала специфични вежби наспроти групата која не вежбала (95% наспроти 81%; $p=0.07$). Исто така, повеќе АВ фистули биле проценети ултрасонографски зрели кај лицата кои вежбале отколку кај оние кои не изведувале вежби (82% наспроти 74%; $p=0.45$). Сепак, добиените резултати не беа статистички значајни и дефинициите за созревавање се засновале на клинички и радиолошки критериуми, а не на успешноста на дијализата. Дополнително, иако беше направен обид за адекватно рандомизирање на учесниците заради ограничувања во големината на примерокот, постоеле важни нерамнотежи помеѓу групите што би можело да предизвика пристрасност во резултатите.

Последната РКС процени нов уред развиен да аплицира сигурна интермитентна пневматска компресија на одливните вени [63]. Уредот се состои од минијатуризирана контролна единица прикачена на пневматска манжетна што се надува на притисок од 60 mmHg, држена 20 секунди, и која последователно

испумпување до 10 mmHg за 55 секунди пред да се повтори циклусот. Четириесет и осум учесници беа рандомизирани, било користејќи го реалниот наспроти нереалниот уред, после успешно создавање на АВ фистула, со совет да го носат уредот 6 часа дневно во период од 4 недели. После 1 месец имало статистички значајно 20% зголемување на венскиот дијаметар 5 cm проксимално од АВ анастомоза кај учесниците во експерименталната група. На 10 cm, просечната разлика беше 7% и веќе не беше статистички значајна, а на 15 cm немаше разлика помеѓу групите. Немаше информации за созревавање. Немаше значајни несакани настани пријавени во експерименталната група.

Превод на препораките во докази

Разгледани беа две РКС, кои споредуваат различни вежби за само-администрирани вежби за раце. Ниту една не покажа супериорност на една врз друга, но податоците беа оскудни и студиите беа со голем ризик за пристрасност. Дополнително, најдовме една РКС студија која споредуваше структурирани програми за вежбање наспроти не вежбање, која обезбеди донекаде доказ дека таква програма може да има бенефит. Овие докази се со мала сигурност поради ризикот од пристрасност при избор и големиот интервал на доверливост (CI) поради ограничувањето во големината на примерокот. Уште поважно, мерките за исход беа со недоволен карактер, користејќи клиничко и ултрасонографско следење на созревањето како основен критериум, наспроти успешноста во дијализата. Еден месец може да биде пребрано за да се процени крајот на процесот на созревавање и податоците можат да бидат различни доколку АВ фистулите би биле проценети 2 недели подоцна. УКП сметаше дека е малку веројатно едноставните вежби како што се стискање на шаките да имаат било какви штетни ефекти, под услов пациентите да чекаат додека не се случи доволно заздравување на раната. Контролната студија пак без изведување вежби, исто не произнесе значајни несакани настани. И покрај ограничувањата на студијата, УКП сметаше дека постојат индикации дека структурираната програма за вежбање може да биде корисна, без да предизвика важни импликации на ресурсите, така што во отсуство на значајни несакани настани, стои нивната поддршка за употреба на ваквата програма во постоперативната фаза од креирањето на АВ фистулата. Имаше една студија која тестираше нов пневматски апарат, но резултатите се сметаа за прелиминарни и исходите сурогат по природа.

Останати упатства на оваа тема

ESVS [34]

Структурните пост-оперативни програми за вежбање со рацете треба да се земат предвид за да се подобри созревањето на АВ фистулата (Па-В).

NKF-KDOQI [59]

Треба да се практикуваат вежби со шака на раката на креираната А-В фистула (Б).

GEMAV [35]

Предлагаме пациентите да прават вежби пред и по креирање нативни АВ фистули за промовирање на созревањето.

CSN, KDIGO, KHA-CARI и NICE не даваат тековни препораки за оваа тема.

Предлози за идни истражувања

Со оглед на недостигот на докази за само-администрираните интервенции за промовирање на матурација, рандомизираните испитувања споредувајќи различни програми за вежбање наспроти неизведувачкото никакви вежби, со соодветно дефинирани големини на примерок и стандардизирани исходи, би биле информативни и од големи значење за изготвување препораки во оваа област.

ПОГЛАВЈЕ 5. ПЕРИОПЕРАТИВНА ПРОФИЛАКТИЧКА АНТИБИОТСКА ТЕРАПИЈА ЗА ПРЕВЕНЦИЈА ОД ИНФЕКЦИИ НА ВАСКУЛАРНИТЕ ПРИСТАПИ

Препораки

Предлагаме периоперативна профилактиска антибиотска терапија при поставување на артериовенски графт кај возрасни со терминален стадиум на хронична бубрежна болест (1Ц).

Предлагаме периоперативна профилактиска антибиотска терапија при сложени процедури на артериовенски пристапи кај возрасни со терминален стадиум на хронична бубрежна болест (2Д).

Предлагаме да не се дава периоперативна профилактиска антибиотска терапија при едноставни процедури на артериовенски пристапи кај возрасни со терминален стадиум на хронична бубрежна болест (2Д).

Препорака за клиничка пракса:

- Едноставни процедури за АВ пристапи вклучуваат креирање на нативна радио-цефалична и нативна брахио-цефалична фистула.
- Сложени процедури за АВ пристапи ги вклучуваат сите оние кои не се сметаат за едноставни.

Образложение

- Вовед

Оперативното креирање АВ пристап за хемодијализа може да се смета за чиста хируршка процедура. Според тоа, периоперативните антибиотици не треба да бидат неопходни и прекумерната употреба може да предизвика резистентност. Сепак, пациентите со терминален стадиум на ХББ имаат нарушен имунитет со зголемен ризик од инфективни компликации. Дополнително, ризикот и последиците може да зависат и од постапката која се применува при креирање на АВ пристапот. Ако за време на операцијата се вметне протетски материјал и истиот се инфицира за време на операција, тогаш новокреираниот АВ пристап може да биде сериозно загрозен. Како такви, препораките за профилакса со антибиотици може да бидат различни при процедурите за АВ фистула и АВ графт и мора да ги балансираат придобивките и штетите соодветно.

- Резиме на докази

(Додаток 3. Преглед на прашања-РСО формат-Поглавје 5)

(Додаток 4. Стратегии за пребарување-Поглавје 5)

(Додаток 5. Избор на тековни дијаграми за студии-Поглавје 5)

(Додаток 6. Резиме на табела со докази-Поглавје 5)

Идентификувавме две РКС кои ја проценуваат употребата на периоперативни антибиотици при вметнување на АВ графт [64,65]. Не беа пронајдени студии кои ја проценуваат профилактиската употреба на антибиотици при креирање на АВ фистули.

Првата РКС вклучуваше 38 учесници кои беа рандомизирани, една група на цефамандол, а друга на плацебо, употребувани пред поставување на АВ графт на радиоцефалична (n=19) или феморосафенска (n=19) позиција [64]. Цефамандол или плацебо беа ординирани интравенски 30 минути пред интервенцијата и 6-12 часа постоперативно. Целокупната стапка на инфекција беше 26%. Двајца од 19 учесници третираны со антибиотици и 8 од 19 учесници на кои им беше дадено плацебо, развија инфекција (RD=- 0.32; P<0.04). Студијата се сметаше со нејасен ризик од пристрасност заради непријавување на процедурата за рандомизирање.

Втората РКС која вклучуваше 206 пациенти кои биле подложени на вкупно 408 процедури за креирање траен ВП за ХД [65]. Пациентите беа рандомизирани во група со единечна интравенска доза од 750 мг ванкомицин, приближно 6-12 ч. пред постапката на креирање на васкуларен пристап (206 процедури), или група без профилактиска употреба на антибиотик (202 процедури). Во рок од 30 дена, а пред да се користи АВ пристапот за хронична дијализа, инфективни компликации се развија двапати во групата покриена со антибиотик и 12 пати во групата која

не беше покриена со профилактички антибиотик (RD=-0,05; P<0.01). Сите 14 инфекции се појавиле во политетрафлуороетилен (PTFE) графтови на горните екстремитети. Студијата се сметаше со висок ризик за пристрасност.

Претворање на доказите во препораки

Нема рандомизирани податоци за периоперативна профилакса со антибиотици при создавање на АВФ. УКП сметаше дека во отсуство на директен доказ треба да се потпрат на екстраполација на докази за антибиотска профилакса при изведување на хируршки интервенции воопшто. Тие изготвија преглед на докази спроведени од NICE во јануари 2017 година [66]. Процесот за преглед пронајде докази за поддршка на антибиотска профилакса кај пациенти пред чиста операција која вклучува поставување на протеза или имплантација; ова се засноваше претежно врз доказите за клиничко сигнификантно намалување на инфекциите на самото хируршкото место за оваа категорија. Постојат многу помалку докази поврзани со чисти но и едноставни процедури. Нашиот УКП сметаше дека создавање нативна фистула е "чиста" креирана во кратка хируршка процедура на неконтаминирано подрачје. Оттука, тие ја оцениле антибиотската профилакса за незадолжителна во овие услови.

Во случаи кога се користат протетски материјали, две РКС обезбедија докази со мала сигурност за клинички релевантно намалување на инфекциите на хируршкото место. Ова е во согласност со заклучокот од прегледот на доказите спроведени во упатството на NICE [66]. Не најдовме докази за претпочитање на еден вид антибиотик во споредба со друг во оваа поставка. УКП ги оцени цефалоспорините од првата генерација, како и ванкомицин или теикопланин, во зависност од локалната пракса и епидемиологијата на отпорност на метицилин.

Останати упатства на оваа тема

ESVS [34]

Препорачуваме антибиотици со широк спектар да се дадат пред поставување на АВ графт, вклучително и профилакса за *Staphylococcus aureus* (IA).

Кај клиноносители и во единиците со голема зачестеност на метицилин-резистентен *S. aureus*, се препорачува администрација на парентерален гликопептид (IB).

GEMAV [35]

Поради ризикот од инфекција поврзана со протетската АВ фистула, препорачуваме периоперативна профилактичка употреба на антибиотици.

CSN, KDIGO, NKF-KDOQI, KHA-CARI и NICE не даваат тековни препораки на оваа тема.

Предлози за идни истражувања

Соодветна моќна РКС која ќе ја споредува рутинската администрација на антибиотици наспроти без антибиотска профилакса пред креирање на нативни АВ фистули, би била корисна за решавање на преостанатата неизвесност на оваа тема.

ПОГЛАВЈЕ 6. ВРЕМЕ НА ПРВА КАНУЛАЦИЈА

Препораки

АВ фистули

Кај возрасни со потреба од хемодијализа, предлагаме канулирање на артериовенските фистули после 4 недели од креирањето, само доколку е погодна на клинички преглед (2Ц).

Кај возрасни со потреба од хемодијализа, не препорачуваме канулирање на артериовенски фистули порано од 2 недели од нејзиното креирање (1Б).

Кај возрасни со потреба од хемодијализа, предлагаме против канулирање на артериовенски фистули на 2-4 недели од нивното креирање, освен ако со ова би се избегнало поставување на централен венски катетер за хемодијализа (2Ц).

АВ графтови

Кај возрасни со потреба од хемодијализа препорачуваме поставување на артериовенски графтови за "брза употреба" кои можат да се канулираат веднаш по заздравување на раната (1Б).

Кај возрасни со потреба од хемодијализа не предлагаме канулирање на "стандарден тип" артериовенски графтови порано од 2 недели од нивното поставување освен ако со тоа би се избегнало поставување на централен венски катетер за хемодијализа (2Б).

Препорака за клиничка пракса:

- Во пракса, погодноста за канулација на клинички преглед е одредена од присутвото на шум и трил.
- Доколку клиничкиот преглед е неуверлив, мерењето на крвниот проток со ултразвук може да помогне во одлуката за канулација
- Канулација водена под ултразвук може да помогне во избегнување на компликациите и намалување на бројот на неуспешни канулации.
- Употребата на "single needle (едно иглена)" дијализа, низок дијализен крвен проток и мали игли (17G) можат да превенираат повреди на

артериовенските фистули кои се канулираат рано.

- Заздравувањето на раната се однесува на ткивото околу графтоот, а не на местото на ицизијата.

Образложение

• Вовед

Вообичаена практика е да се избегне канулирање на АВ фистула во текот на првите 6 недели по нејзиното креирање. За стандардни РТГЕ АВ графтови, овој период отсекогаш бил 2 недели, но графтовите од новата генерација се продаваат заради своите рани канулациони својства, дозволувајќи им да бидат употребувани како алтернатива на централните венски катетри за брз пристап [67]. Од една страна, канулирањето на новокреираниот васкуларен пристап премногу рано може да резултира со перфорација, хематом или дури и уништување на местото за пристап. Од друга страна, чекањето може да предизвика непотребна инсерција на катетри за водење на хемодијализа и да доведе до одложување на потрагата на причините за несозревање или во креирањето на алтернативен АВ пристап.

Сакавме да процениме кога различните типови на АВ пристапи може разумно и успешно да се канулираат, и дали одредени измерени варијабли укажуваат дали првиот обид за канулација ќе биде успешен или не. Овие варијабли вклучуваат клинички опсервирања и мерења засновани на ултразвук, како што се дијаметарот на садот, протокот на крв, дебелината на сидот и длабочина на АВ пристапот.

• Резиме на докази

(Додаток 3. Преглед на прашања-РICO формат-Поглавје 6)

(Додаток 4. Стратегии за пребарување-Поглавје 6)

(Додаток 5. Избор на тековни дијаграми за студии-Поглавје 6)

(Додаток 6. Резиме на табела со докази-Поглавје 6)

АВ фистули

Не пронајдовме РКС за проценка на ефектот на времето на првата канулација врз исходот и функционалноста на креираните АВ фистули.

Осум опсервациони студии го оценија ефектот на времето на првата канулација по создавање на АВ фистула врз исходот [68-75] и резултатите беа спротивставени. Две студии засновани на Dialysis Outcomes Practice Patterns Study (DOPPS) обезбедија информации на ниво на центар за времето на првата канулација [68, 69]. При анализирање на сите пациенти кои започнале со хемодијализа преку АВ фистула (n=894), сред-

ното време до првата канулација варираше доста помеѓу различни земји, во просек 25 дена за Јапонија, 27 дена за Италија, 42 дена за Германија, 80 дена за Шпанија, 86 дена Франција, 96 денови за Велика Британија и 98 дена за САД [68]. Не беше пронајдена поврзаност помеѓу раното канулирање наспроти подоцнежното канулирање од 28 дена по создавање на АВ фистула со возраста, полот и 15 различни класи на варијабли што го рефлектираа коморбидитетот. Канулирање на АВ фистула порано од 14 дена по нејзиното креирање беше поврзано со двојно зголемен ризик од последователна инсуфициенција на фистулата наспроти канулирање по 14 дена (p<0.01). Немаше никаква разлика за АВ фистулите канулирани во рок од 15-28 дена во споредба со фистулите канулирани во рок од 43-84 дена.

Врз основа на истата група, истражувачите го анализирале влијанието на времето до првото канулирање и протокот на крв при првото канулирање врз примарниот неуспех на фистулата [69]. За новокреираните АВ фистули, првиот обид за канулација се случил во рок од 2 месеци по креирањето во 36% во САД, 79% од европските и 98% од јапонските медицински институции. Нема индикации дека центрите што ги канулирале нивните креирани АВ фистули во рок од 4 недели по создавање, имаат поголеми ризици од подоцнежното откажување на фистулата. Средната стапка на проток на крв во испитуваната медицинска установа, не беше значително поврзана со откажување на функционалноста на ВП за ХД. Ретроспективна студија, вклучувајќи 190 пациенти од Мароко лекувани со хемодијализа не открила разлика во ризикот од тромбоза на фистулата, без разлика дали канулацијата се случила пред или по 21 ден од креирањето на АВ фистулата [70]. Сепак, авторите не дадоа нумерички податоци и не беше јасно кога или како се мерат исходите од испитувањето.

Една проспективна студија вклучуваше група од 118 лица со новокреирана АВ фистула [71]. За разлика од податоците на DOPPS, одложувањето на канулацијата до 1 месец по креирањето на АВ фистулата го намали ризикот од тромбоза за 60% [RR 0.40 (95% CI 0.19-0.84)]. Овој наод беше поддржан од страна на втора студија, која вклучуваше 535 лица со новокреирани АВ фистули [72]. Во оваа студија, која соодветно се контролираше за можна пристрасност, канулирањето на АВ фистулите во рамките на 30 дена од нивното креирање беше поврзано со двојно поголем ризик од примарно откажување и инсуфициентност на АВ фистулата.

Две студии објавени од страна на група од Велика Британија ретроспективно ја разгледаа проодноста на фистулата, во група од 1167 фистули креирани во периодот меѓу 2002 и 2015 година, со различни пресечни точки за да се дефинира раната канулација [73,74]. Двете анализи беа неадаптирани споредби користејќи ја АВ фистулата како единица за

анализа, а не пациентот индивидуално. Во првата студија се користеше граница од 30 дена по креирањето на фистула за да се дефинира рано и доцно канулирање и не се најде разлика во откажување на фистулата во рок од 90 дена по првата канулација помеѓу двете групи ($P=0.35$) [73]. Вториот извештај одделно го анализираше опстанокот на АВ фистулата кај пациенти во преддијализен период (превентивни АВ фистули) и кај пациенти на хронична хемодијализна програма, со дефиниција за рана канулација како обид што се случил во рок од 4 недели по креирањето на фистулата. Притоа не беше нотирана разлика во опстанокот на функционалноста на фистулите меѓу групите [74].

Една студија, проспективно, ги опфати сите возрасни пациенти со ХББ кои подлегнале на креирање на АВ фистула на горен екстремитет во еден од седум Американски центри [75]. Во подгрупата веќе лекувана со хронична хемодијализа во време на создавање на АВ фистула, истражувачите го анализираа влијанието на времето на прво канулирање врз целокупното созревање на фистулата, пошироко опишана како успешна хемодијализа во период од 4 недели. Откриле дека за секој месец првиот обид за канулација е одложен над 2 месеци, а шансите за успешна дијализа постепено се намалуваат [OR 0.93 (95% CI 0.89-0.98)]. Точноста на доказите беше под влијание на можна резидуална пристрасност и ја зголеми тип 1 грешката за мултипли анализи.

Четири студии ја проценија вредноста на клиничката проценка или мерките засновани на ултразвук при утврдување на подготвеност за прва канулација [76-79]. Првата студија оцени дали ултразвукот и клиничката евалуација на АВ фистулата на 4 недели по создавање може да предвиди идна успешна канулација [76]. Клиничката проценка, од страна на искусни медицински сестри без притоа да имаат наоди од ултразвук, се состоеше од испитување на карактеристиките на протокот (категоризиран како трил/пулс/звучен шум со или без и палпабилен трил) калибраот на вените и правецот и длабочината на вената. Клиничка проценка, дијаметар на вена >5 мм и проток на артериска крв >110 cm/s има позитивна предиктивна вредност за успешна канулација од 81, 90 и 87% респективно. Негативната предиктивност беше 63, 53 и 37%, респективно. Важно да се спомене е дека во оваа студија се исклучија пациентите со тромбозирани АВ фистули пред или во периодот од 4 недели. Втора, студија од еден центар со 20 пациенти процени дали дебелината на венскиот ѕид и циркумферентниот стрес можат да предвидат успешна канулација, дефинирана како успешна дијализа без значителна екстравазација на крв на местото на канулацијата [77]. Истражувачите користеа многу високо-фреквентно базирана (сонда од 55 MHz) проценка врз дебелината на интима-медија, дефинирана како збир на тенката крвно интимална површина и на

хипоехогената медија. Минималната дебелина на прагот од интима-медија од 0.13 мм беше поврзана со успешна канулација без екстравазација (чувствителност 87%, специфичност 92%). Уште поважно, пациентите биле канулирани само ако венскиот дијаметар е >6 мм, протокот на крв >600 ml/min и длабочината на фистулата <6 мм за сегмент >6 cm, за 6 недели после креирањето на АВ фистула.

Трета кохортна студија, ретроспективно ги оцени ултразвучните прегледи за надгледување на созревањето кај 69 пациенти извршени во рок од 4 месеци од креирањето на АВ фистула [78]. Венскиот дијаметар >0.4 cm или проток на крв >500 ml/min, беа разумни предиктори за успешна канулација во рок од 4 месеци. Кај пациенти кои ги исполниле двата критериуми, канулацијата била успешна во 19 од 20, додека кај оние кои не ги исполниле двата критериуми, успешна канулација се случила во само 5 од 15. Во оваа студија, клиничката проценка од искусни медицински сестри, точно предвиде успешна канулација кај 24 од 30 пациенти (точност од 80%). Конечно, четврта студија забележала проток на фистула и дијаметар за 12 недели по креирањето на истата. Ниту една од 14-те фистули со зголемување на дијаметарот <0.4 cm за 14 дена по креирањето созреле, додека сите 38 фистули со зголемување на дијаметарот >0.4 cm се успешно канулирани во рок од 12 недели. Истите резултати беа забележани со пресек на крвниот проток <400 или >400 ml/min [79].

АВ графтови

Беше разгледана една РКС кој ја споредуваше канулација за 1-2 дена наспроти 10-14 денови, по инсерција на стандарден PTFE АВ графт на горен екстремитет, кај 36 пациенти кои имале потреба од полу-ургентна дијализа. Немаше значајни разлики во бројот на учесници со хематоми, тромбоза или инфекција. Немаше значајна разлика во времето на компресија за контрола на крварењето. Доказите се сметаа со умерена до мала сигурност поради нејасниот ризик од пристрасност и широките CI [80].

Најдовме дополнителни шест опсервациони студии кои ги разгледуваат АВ графтовите [69,70,81-84]. Сите директно го оценија ефектот на времето на првата канулација по креирањето на АВ графт врз исходот: четири во проспективни [69,71,83,84] и 2 во ретроспективни кохортни студии [81,82].

Две проспективни кохортни студии известуваат за канулација во првите 3 дена по создавањето [83, 84]. Првата студија проценуваше 76 PTFE графтови и не најде значителна разлика во примарната проодност после 3 и 12 месеци за оние каникулирани по 1-2 дена наспроти оние канулирани по 2 недели [84]. Втората студија од САД извести за неприлагодена споредба на раната канулација во рок од 72 часа од пласирање на графтоот до доцна канулација >21 ден

по пласирање на графтоот кај 87 пациенти, користејќи повеќеслоен графт наменет за рано канулирање. Не беше пронајдена значајна разлика во кумулативните стапки на проодност на графтоот до 12 месеци на следење (76% наспроти 77.5%; $p=0.7$) [83].

Три студии известуваат за канулација на стандардни АВ графтови во рок од 14 дена и ги споредија резултатите со АВ графтови канулирани по 14 дена [69,81,82]. Во DOOPS, првата канулација на АВ графтовите обично се случувала во рамките на 2-та и 4-та недела кај 62% во САД, 61% од европските и 42% од јапонските медицински установи [69]. Кај 17% од САД, 16% од европските и 42% од јапонските медицински установи кои можат да го канулураат АВ графтоот во рок од 2-та недела од создавање, вкупниот ризик од откажување на АВ графтоот, дефиниран како време на прва тромбоза или процедура за спасување на актуелниот пристап, не се разликуваше од оние што се канулирани во подоцнежни времиња. Една ретроспективна студија пак, известува за 12-месечен неуспех на 64 АВ графтови кај 58 лица кои ја имаат својата прва канулација на графтоот во различни периоди по креирањето, почнувајќи од втора недела пост-оперативно. Резултатите од студијата сугерираат дека времето на првото канулирање на стандарден АВ графт немало значително влијание врз опстанокот на графтоот [81]. Целокупната инциденца на примарен АВ графт неуспех, дефинирана како прва појава на тромбоза на графт или потреба од каква било инвазивна процедура за пристапот, и на кумулативен неуспех на графтоот, дефиниран како непоправлива загуба на графтоот, на период од 12 месеци беше 72 и 41%, соодветно. Немаше никаква поврзаност помеѓу времето на првото канулирање и збирната загуба на графтоот. Примарниот неуспех на графтоот се чинеше дека се намалува како што интервалот помеѓу процедурата и првото канулирање се зголемува, но резултатите не беа статистички значајни и сигурноста на доказите беше многу ниска како резултат на барањето за успешна прва канулација како критериум за вклучување и ограничување за морталитетот на пациентот (15% од графтовите), несразмерно присутни во подоцнежните групи. Трета и ретроспективна студија кај 270 луѓе кои добиле стандарден АВ графт, откриле секундарна стапка на проодност до 15% пониска во графтовите кои се канулираат во период од 14 дена, наспроти оние канулирани после 14-от ден. Сигурноста на доказите беше многу мала, бидејќи на студијата и припадна висок ризик од пристрасност, со споредби на необработени броеви кои не беа прилагодени за фактори на влијание [82].

Конечно, проспективна студија во Северна Америка, во која беа вклучени 147 лица со АВ графтови, канулирани во период од 1 месец наспроти оние после период од 1 месец, имаа неизвесни ефекти врз ризикот од тромбоза во рок од 1 година од канула-

цијата [147; RR 0.77 (95% CI 0.43-1.38)]. Анализата беше соодветно прилагодена во правец на главните фактори на влијание [71].

Превод на препораките во докази

Неколку опсервациони студии постојано укажуваат на тоа дека канулирањето на АВ фистула во период до 14 дена од нејзино креирање го зголемува - скоро двојно-ризикот од неуспешна дијализа и/или подоцнежен неуспех на АВ фистулата во споредба со канулирањето на АВ фистула по 14 дена. Доказите за чекање за уште 14 дена се помалку импресивни и неконзистентни. Дополнително, негативните ефекти од натамошно одложување, односно потребата од итно поставување на централен венски катетер, никогаш не биле проучени и може да ги надтежнат позитивните ефекти на долготрајноста на фистулата. Во отсуство на овој доказ, УКП сметаше дека во овој случај, избегнување на поставување на катетер со дозволување на уште 14 дена за понатамошно созревање е подобра опција во споредба со пласирање на истиот. Во отсуство на потреба од итна дијализа, се чини разумно да се дозволат дополнителни 14 дена за созревање на АВ фистулата. Ова важи и за онаа група која се хемодијализира преку тунелизиран катетер, освен во случај на проблем со катетерот. АВ фистулите со добар шум и трил на 4-та недела по нивното креирање, можат да бидат успешно канулирани во повеќето случаи. Во вакви случаи, дополнителни ултразвучни мерки најверојатно не би биле од корист. Меѓутоа, во отсуство на трил на фистулата, постојат докази од низок квалитет во согласност со клиничката пракса што сугерираат дека дијаметарот на АВ фистула $>4-5$ мм или протокот на крв >500 мл/мин покажуваат дека фистулата созрела и истата може успешно да се канулира. Во отсуство на трил, дијаметар <4 мм и проток на крв <400 мл/мин, ја зголемува веројатноста дека АВ фистулата ќе биде афункционална и без можност за канулација. Иако се предложени и други техники за проценка на карактеристиките на АВ фистулата, потребна е понатамошна студија за да се проценат нивното реално значење и корист од примена. Една мала РКС и неколку опсервациони студии нудат докази со умерена сигурност дека канулирањето на АВ графт во рок од 2 дена по неговата инсерција нема негативни последици во правец на краткорочна или долгорочна проодност на графтоот, вклучувајќи ги и стапките на инфекција. Ова е случај дури и со стандардни РТФЕ графтови. Се чини дека нема зголемување на стапката на компликации, но раното канулирање на стандардни графтови никогаш не го прнашол својот пат во рутинска пракса низ целиот свет. Не се достапни РКС за новите графтови дизајнирани за рано канулирање. Една ретроспективна студија не покажала зголемување на компли-

кациите кога канулацијата на графтоот е изведена во првите 72 часа, во споредба со канулацијата изведена после 3 недели. Како ова допринесува на дополнителниот бенефит од избегнување на привремени и тунелизирани централни венски катетри е нејасно, но може да се очекува дополнително да влијае на рамнотежата бенефит-штета во прилог на поддржување на рана канулација кога тоа е потребно.

Останати упатства на оваа тема

ESVS [34]

АВ фистулите треба бидат земени во предвид за канулација на 4-та до 6-та недела по нивното создавање, а стандардните АВ графтови да се канулираат по 2-та до 4-та недела од нивната инсерција (Па-Б). Канулација на АВ фистула обично не треба да се прави пред 2-та недела (Ш-Ц).

Канулација на АВ фистулата ако е на 2-та до 4-та недела од нејзиното креирање, може да биде разгледана кај селектирани пациенти и под строга супервизија (ШБ-Б).

GEMAV [35]

Препорачуваме да не се индицира канулацијата на нативна АВ фистула во првите 2 недели по креирањето и одлуката за прво канулирање да се носи врз база на поединично разгледување на случаите.

Препорачуваме да се направи канулација на АВ графтоот во 2-та до 4-та недела по креирањето, освен во случаи кога е потребна непосредна канулација. CSN, KDIGO, NKF-KDOQI, KHA-CARI и NICE не даваат тековни препораки за оваа тема.

Препораки за идни истражувања

Заради недостатокот на високо квалитетни компаративни податоци, РКС кои утврдуваат оптимални временски точки за прво канулирање на артериовенските фистули и графтови, можат да бидат само информативни. Овие студии треба да истражат објективни и репродуцибилни критериуми за одлука за време на прва канулација на васкуларен пристап. Долгорочните исходи на соодветните пристапи, неповолните настани и мерките за квалитет на живот, треба да бидат пријавени транспарентно.

ПОГЛАВЈЕ 7. НАДЗОР НА ВАСКУЛАРНИТЕ ПРИСТАПИ

Препораки

АВ фистули

Предлагаме доказите за технички надзор како додаток на клиничкиот мониторинг за детектирање на функционалноста на артериовенската фистула и превентивна корекција на хемодинамски значајна стеноза на артериовенски пристапи кај возрасни, се недоволни со потреба од понатамошни истражувања (2Ц).

АВ графтови

Не се предлага технички надзор како додаток на клиничкиот мониторинг за функционалноста на артериовенскиот графт за детектирање и превентивна корекција на хемодинамски значајна стеноза на артериовенски пристапи кај возрасни, освен ако не се јави во склоп на клиничка студија (2Ц).

Препорака за клиничка пракса

- Нема.

Образложение

- Вовед

АВ фистулите или графтовите можат да развијат стеноични лезии насекаде по артериовенското стебло поради неоинтимална хиперплазија. Ова може да доведе до дисфункција или тромбоза на васкуларниот пристап, што го прави непогоден за употреба. Тоа се случува доста често и е асоцирано со зголемен ризик од непоправлива штета на васкуларниот пристап [85]. Клиничкиот мониторинг е дефиниран како клиничка проценка на АВ пристап во редовни интервали, вклучувајќи проверка на трил на АВ пристапот, проверка на хемостаза после отстранување на иглата, како и проценка на одливот по подигање на раката. Техничкиот надзор се дефинира како проценка на АВ пристапот во редовни интервали со користење на специјализиран апарат. И клиничкиот надзор и техничкиот надзор се залагаат под претпоставка дека откривање на хемодинамски важна стеноза на АВ пристапот (>50% намалување на интралуминалниот дијаметар) и последователна интервенција за да се спречи понатамошното стеснување на крвните садови и тромбоза, доведува до подобрување на долготрајноста на АВ пристапот споредено со одложените интервенции кои се применуваат кога пристапот веќе станува нефункционален [2,86]. Како и да е, таква практика може неповратно да доведе до поинвазивни дијагностички и терапевтски интервенции и да ги изложи пациентите на ризик поради тоа.

- Резиме на докази

(Додаток 3. Преглед на прашања-РICO формат-Поглавје 7)

(Додаток 4. Стратегии за пребарување-Поглавје 7)

(Додаток 5. Избор на тековни дијаграми на студии-Поглавје 7)

(Додаток 6. Резиме на табела со докази-Поглавје 7)

Систематскиот преглед на Cochrane, со содржина оценета се до 30 ноември 2015 година, вклучуваше 30 извештаи од 14 РКС и 1390 учесници [87]. Девет студии вклучувале возрасни лица без документирана или суспектна стеноза (примарна профилакса) и пет вклучувале возрасни со или документирана или суспектна стеноза на функционирачкиот пристап (секундарна профилакса). Во примарната профилакса, превентивната корекција следела по идентификување на стеноза користејќи различни стратегии за технички надзор: доплер ултразвук, последователни мерења на крвен проток во пристапот или мерења на притисок на излез од дијализерот, честопати користени дополнително на клиничкиот мониторинг. Во секундарна профилакса, учесниците беа рандомизирани пред или по ангиографска потврда за присутна стеноза, или со продолжено следење сè додека пристапот не стане дисфункционален. Пет студии вклучувале само АВ фистули, осум само АВ графтови и една ги вклучувала и едните и другите. Мониторирањето варирало во период од 6 месеци до 3 години. Постигнувајќи максимум 11/11 на списокот за проверка на AMSTAR, сметавме дека прегледот е со висок квалитет и неговите резултати доверливи. Во продолжение, ги сумираме наодите од тој преглед од литература.

Мета-анализа, вклучувајќи податоци од пет РКС, покажа дека превентивната корекција има неизвесни ефекти врз смртта на пациентот. Се фаворизираше непрвземање никаква интервенција, но CI опфаќаше потенцијално важна редукција и зголемување на ризикот, така што вкупното ниво на докази за ефектот беше многу ниско [87].

Превентивната корекција може да има минимално намалување на губиток на васкуларниот пристап. Заради големиот ризик од пристрасност во вклучените студии и широчината на CI, сигурноста на доказите беше мала. Авторите на прегледот решија да ги подгрупираат студиите според тоа дали испитаниците имаат АВ фистула или АВ графт, и заклучиле дека превентивната корекција може да го намали ризикот од трајно откажување на васкуларниот пристап во групата со АВ фистули, но може да направи мала или никаква разлика во групата со АВ графтови. Разбирлива е одлуката за спроведување на подгрупна анализа, иако во примарната анализа немало статистички индикации за хетерогеност. Поради што доказот кој го подржува тврдењето за диференцијален ефект останува мал. Слично, ефектот не зависи од тоа дали студиите опфаќале примарна или секундарна профилакса, од типот на стратегија за надзор или од видот на извршената помошна процедура.

Дванаесет РКС го проценија ефектот на превентивна корекција на тромбоза на пристапот (евентуално поправен неуспех на пристапот). Свкупно, превентивната корекција малку го намали ризикот од тромбоза на пристапот, но во анализата имаше умерен степен на хетерогеност што може да се објасни со модифицирачкиот ефект на типот на пристап. Во подгрупната анализа, постоеше доказ со умерена сигурност за значително намалување на ризикот од евентуално непоправливо оштетување на АВ фистулата. Спротивно на тоа, се чинеше дека има малку или никакво влијание врз ризикот од евентуално непоправливо оштетување на АВ графтоот. Друг извор на хетерогеност се однесуваше на целта за превенција. Во подгрупната анализа, податоците укажаа дека ефектот може да биде различен за луѓето кај кои стенозата веќе беше сомнителна или документирана (секундарна профилакса) наспроти оние кај кои не беше случај (примарна профилакса), но во анализите остана многу хетерогеност. Во примарната профилакса, видот на стратегијата за набљудување немаше визуелно или статистичко влијание врз ефектот на превентивните стратегии.

За инфекциите доказите беа многу ограничени. Само три РКС вклучени во таков преглед го оценија овој исход, но сите три го дефинираа исходот поинаку: едната не обезбеди дефиниција, другата опфаќаше само пристап-асоцирани инфекции, а третата само катетер-асоцирани инфекции. Со оглед на тоа што превентивната корекција може да ја намали употребата на катетер (види подолу), ефектите врз катетер-асоцираната инфекција и АВ пристап инфекција се очекувани и навистина се во спротивни насоки, неважејќи ја мета-анализата на овие студии според наше мислење. Во овој момент, останува нејасно како интервенцијата влијае на целокупниот ризик од инфекции, бидејќи ниту една студија не ги процени сумирано и заеднички исходите од групите. Превентивната корекција веројатно го зголемува бројот на дијагностички ангиограми кај лица кои добиваат примарен надзор на нивниот АВ пристап, и несомнено кај оние кои веќе имаат сомнителна стеноза базирана на клинички мониторинг или други стратегии за технички мониторинг (умерен доказ за сигурност). Тоа може да ја намали употребата на катетери, како и ризикот и честотата на приеми во болница, но нивото на докази останува ниско заради ризикот од пристрасност во примарните студии и големиот обем на необјаснета хетерогеност во анализата со целни проценки на спротивните страни на линијата без ефект.

Дополнително во прегледот на Cochrane, идентификувавме и два извештаи од една неодамнешна рандомизирана студија која сеуште не е вклучена во систематизираните прегледи од литература [88, 89]. Студијата вклучуваше 212 возрасни успешно дијализирани преку АВ фистула во последните 3

месеци. Учесниците беа рандомизирани во програма за надзор означена како "класична" или "базирана на крвен проток во пристап". Класичната програма за набљудување вклучува клинички надзор, односно физикално испитување на АВ фистулата пред секоја дијализа и "прва генерација" или "класичен" технички надзор претставен преку ефективен крвен проток, влезен и излезен притисок на дијализер мерени во тек на секоја хемодијализа, неделна Kt/V проценка и мерење на рециркулацијата со употреба на уреа метод на секои 3 месеци. Присуството на било кој од седумте алармни критериуми ќе биде знак за изведување фистулографија и последователно перкутана транслуминална ангиопластика или хируршка интервенција во зависност од тежината на наодите. Програмата за набудување врз "основа на крвниот проток" вклучуваше надзор со доплер ултразвук и доплер дилуциона метода за да се проценат крвниот проток, како додаток на тоа што се користеше во класичната програма за набудување базирано на тримесечно следење. Класичните критериуми може да предизвикаат дополнително мерење на крвниот проток. Збир од три критериуми (намалување на протокот на крв >25%; проток на крв <500 мл/мин, >50% намалување на дијаметарот на крвниот сад плус или врвна систолна брзина на крв >400 cm/s или пред-: пост-однос на стеноза >3) ќе индицира фистулографија и последователен третман ако е потребно. На крајот на 3-годишното следење со зачудувачко цензурирање-откриле значајно зголемување на проодноста без тромбоза [Сооднос на ризик (HR) 0.38 (95% CI 0.11-0.82)] и преживување на пристапот до откажување [HR 0.49 (95% CI 0.26-0.93)] за оние подложни на надзор врз основа на крвниот проток. Опстанокот на ВП без интервенција беше сличен [HR 0.98 (95% CI 0.57-1.61)] Исто така, бројот на интервенции во текот на целото следење не беше различен (0.14/пациент/година во обеите групи).

Превод на доказите во препораки

За да биде успешна скрининг програмата, потребни се два важни елементи. Тестот за скрининг не само што треба да биде ефикасен во откривање на присуство на постоечка значајна стеноза, исто така треба да има докази дека последователната корекција на стенозата би го продолжила опстанокот на АВ пристапот. При мерење на придобивките наспрема штетите, УКП придаде најголема важност на преживувањето на пациентот и трајниот губиток на пристапот. Досегашните докази укажуваат на тоа дека техничкиот надзор и последователната превентивна корекција на стеноза на АВ пристапот може малку да го намали ризикот од трајно губење на АВ фистулата. Исто така, се покажало дека овој ефект е значително помал за АВ графтови, доколку воопшто постои. Ова е независно од тоа која техника за надзор се ко-

ристи или која интервенција се изведува. Дополнително, постои доказ со умерен квалитет за тоа дека можното повратно откажување на пристапот е значително намалено со превентивната интервенција, независно од тоа која е таа интервенција.

За АВ фистулите, техничкиот надзор и превентивната корекција се чини дека имаат поголем ефект од вкупната наведена проценка, но потребна е претпазливост при толкувањето на релативните и апсолутните вредности на ефектот добиени со прегледот. Прво, иако визуелната инспекција на локализацијата укажа на модификација на ефектот според видот на пристапот, немаше статистички индикации дека хетерогеноста навистина постои. Преведувањето на добиената проценка на ефектот на подгрупата може да го прецени вистинскиот ефект. Поконзервативна проценка претпоставува целокупен релативен ризик од 0.8 со неговиот CI. Соодветниот апсолутен ефект во голема мера зависи од основниот ризик од откажување на пристапот во контролната група, за која се очекува да биде (многу) поголем кај лицата кај кои веќе постои сомнение за стеноза отколку кај оние кај кои не постои. Со проценката на основниот ризик од студиите, релативниот ефект од 0.8 се преведува во проценети пет помалку загубени АВ фистули на секои 100 прегледани пациенти и шест помалку на секои 100 пациенти кои се подложени на превентивна корекција на документирана стеноза после 1 година. Постојат докази со подобар квалитет за тромбоза на АВ фистула. Постојат докази со умерен квалитет кои покажуваат дека надзорот и превентивната корекција умерено го намалуваат ризикот од тромбозирање на фистулата, RR од 0.5 преведувајќи го во апсолутна проценка за 15 помалку тромбози на АВ фистула на секои 100 набљудувани пациенти за 1 година и околу 23 за секои 100 пациенти подложени на превентивна корекција на веќе документирана стеноза. Ова би требало да се мери наспроти зголемениот број на дијагностички ангиограми, што на крај може и да не го промени бројот на инвазивните процедури кои лицето треба да ги помине. Вредноста што пациентите ја ставаат да имаат можност да ги имаат овие планирано-во случај на надзор-наместо да подлежат на итни интервенции -во случај на тромбоза на пристапот-може да го разниша балансот на воочените придобивки и штети. Може да бидат потребни помалку катетри, но целокупниот ефект врз стапката на инфекција останува нејасен до денес. Дополнителните потреби од индивидуални радиодијагностички услуги може дополнително да ја ограничат изводливоста на рутинските програми за надзор. Поради неизвесностите околу апсолутното намалување на ризикот од откажување на АВ фистула, што би требало да се мери наспроти зголемениот број на дијагностички ангиограми, УКП на крај се воздржа од излагање за или против технички надзор.

Неодамнешна РКС спореди две стратегии за надзор: "класичен" или прва генерација наспроти "класичен" плус базиран на крвниот проток на пристапот или втора генерација [88]. Имаше умерен доказ дека надзорот базиран на крвниот проток на пристапот резултираше со намалено тромбозирање на пристап и намалено напуштање на АВ фистулата без зголемување на вкупниот број на интервенции на кои што пациентите требаше да бидат подложени. Иако ова не одговара директно на прашањето, сепак укажува на супериорноста на надзорот врз база на крвниот проток на пристапот наспроти надзор во однос на класичениот метод на надзор. Како и да е, групата за развој на упатствата сметаше дека во оваа фаза беа потребни повеќе дополнителни истражувања пред да се направат било какви специфични препораки.

Останати упатства за оваа тема

ESVS [34]

За одржување и надзор на васкуларните пристапи се препорачуваат рутински физикални прегледи (I-B). Се препорачува мониторингот на васкуларниот пристап да се спроведува преку мерење на протокот еднаш месечно кај АВ графтови, а на секои три месеци кај АВ фистули (I-B).

Кога мерењето на крвниот проток кај АВ фистулата за време на дијализа укажува на присуство на стеноза на васкуларниот пристап, односно, $Q_a < 500$ мл/мин, би требало да се направи ангиографска проценка на стенозата (IIa-B).

Прилагодениот венски притисок за среден артериски притисок > 0.50 (или добиен статички венски притисок > 0.55) не е сигурен показател за стеноза и во тој случај интервенцијата врз база на овој наод не се препорачува (III-C).

Кога е нарушена ефикасноста на хемодијализата, треба да се предвиди дополнителна евалуација и корекција на основната стеноза на васкуларниот пристап (IIa-B).

За да се минимизира ризикот од тромбозирање на АВ фистулата се препорачува редовен надзор со дуплекс ултразвук и превентивна балон-ангиопластика. (IIa-A) Надзорот на АВ графтоот со дуплекс ултразвук и превентивната балон-ангиопластика не се препорачуваат ниту за превенција, ниту за подобрување на функционалноста на АВ графтоот (III-A).

CSN [90]

Се препорачува мерење на протокот на секои два месеци кај АВ фистули и венскиот притисок или проток на пристапот еднаш месечно кај АВ графтови (оцена Д). Потребно е да се изведе ангиографија доколку протокот на фистулата се намали на < 500 мл/мин или падне $> 20\%$ од основната вредност (оцена Д), или докол-

ку протокот на АВ графтоот се намали до < 650 мл/мин или падне $> 20\%$ од основната вредност (оцена Д).

NKF-KDOQI [86]

Проспективен надзор на фистулите и графтовите за хемодинамски значајна стеноза, во комбинација со корекција на анатомска стеноза, може да ја подобри стапката на потентност и да ја намали инциденцата на тромбоза.

Работната група препорачува организиран пристап за набудување/надзор со редовна проценка на клиничките параметри на АВ пристапот и адекватноста на ХД. Податоци од клиничката проценка и мерењата за адекватноста на ХД за пристапот на секој пациент треба да се собираат и одржуваат соодветно и при тоа да бидат достапни за целиот персонал. Податоците треба да бидат сумирани и проследени во рамките секој ХД центар како дел од програмата за обезбедување на квалитет.

Треба да се користи физикален преглед за детекција на дисфункции кај фистули и графтови барем еднаш месечно од страна на квалификувано лице (B). Техниките, не меѓусебно ексклузивни, што можат да се користат при надзор на стеноза кај графтови вклучуваат:

- Пожелни:
- внатрешен проток на пристапот со користење на еден од неколкуте методи кои се прикажани во Табела 7 користејќи последователни мерења со анализа на трендот (A).
- директно измерен или изведен статички венски притисок на дијализа со еден од неколкуте методи (A). (Протокол даден во Табела 8 за употреба на трансдусери на хемодијализните машини за директно мерење; критериуми во Табела 9 за изведени методи.)
- дуплекс ултразвук (A).
- Прифатливо:
- физикални наоди на постојан оток на раката, присуство на колатерални вени, продолжено крварење по вадење на иглата или изменети карактеристики на шумот или трилот на графтоот (B).
- Неприфатливо:
- нестандардизирани динамични венски притисоци не треба да се користат.

Техники, не меѓусебно ексклузивни, што можат да се користат во надзор за стеноза на АВ фистули вклучуваат:

- Пожелни:
- директни мерења на проток (A).
- физикален наод на постојан оток на раката, присуство на колатерални вени, продолжено крварење по извлекување на игла или изменети карактеристики на пулсот или трилот во одливната вена (B).
- дуплекс ултразвук (A).
- Прифатливо:

- рециркулација користејќи не-уреа дилуционен метод (Б).
- статички притисок (Б) директен или изведен (Б).

Не треба да се реагира на само една единствена изолирана абнормална вредност. Со сите техники, проспективна анализа на трендот за тестираните параметри има поголема моќност за откривање на дисфункција отколку самостојно изолирани вредности (А).

Перзистентни абнормалности во било кои параметри на набљудување и надзор треба да иницираат упатување за снимање на пристапот (А).

Треба да има стапка на проток на пристапот <600 мл/мин кај графтови и <400-500 мл/мин кај фистули (А). Треба да има однос на статичкиот притисок на венскиот сегмент (средни притисоци) >0.5 кај графтови или фистули (А).

Треба да има однос на статичкиот притисок на артерискиот сегмент > 0.75 кај графтови (А).

NICE [91]

Стандарден квалитет: Кај возрасни лица кои се на хемодијализно лекување, васкуларниот пристап се следи и одржува со користење на систематска проценка.

GEMAV [35]

Препорачуваме да се врши целосен преглед на АВ пристапот при секоја посета на клиниката за ХББ со цел да се процени созревањето и рано откривање на било која компликација пред првата канулација. Препорачуваме да се спроведе и ехо доплер доколку се забележи недоволен развој на АВ фистулата при физикалниот преглед во тек на регуларни прегледи.

Препорачуваме хемодијализните центри да имаат протоколарни програми за следење на АВ фистули, вклучително и мултидисциплинарно учество. Овие програми треба да вклучат методи за рано дијагностицирање на дисфункција на АВ фистула и лоцирање на нејзиното потекло, како и извршување на избраниот третман.

Препорачуваме апликацијата на програми за следење на АВ фистули задолжително да вклучува периодично проценување на параметрите добиени со секој применет метод на мониторинг и/или надзор. Препорачуваме повтореното менување на било кој параметар за мониторинг и/или надзор, би требало да се земе како критериум за спроведување на имидинг метода на преглед на АВ фистулата во проекција на суспектната патолошка промена. Препорачуваме за проценка на АВ фистулата да се користат наизменично и двете методи како Доплер ултразвук и дилуционен скрининг, бидејќи имаат еквивалентни перформанси за определување на крвен проток. Препорачуваме Доплер ултразвукот да се користи како прва метода на избор која без потреба од потврдна фистулографија ќе може да се одреди видот на третман во случај на суспектна сигнификантна стеноза.

Препорачуваме фистулографијата како дијагностичка процедура да се резервира само во случај на неконклузивен Доплер ултразвучен наод и суспектна сигнификантна стеноза.

Според актуелниот концепт за сигнификантни стенози, не препорачуваме за надзор на АВ графт да се користат скрининг методи од втора генерација, сеедно дали се дилуциони методи за проценка на крвниот проток или Доплер ултразвук.

Според актуелниот концепт за сигнификантни стенози, препорачуваме користење на скрининг методи од прва генерација за мониторирање на АВ графт.

Според актуелниот концепт за сигнификантни стенози, се препорачува користење на методи од прва и втора генерација за мониторирање и надзор на нативна АВ фистула. Препорачуваме стенозата да се смета за значајна кога постои намалување на васкуларниот лумен кај нативната АВ фистула или кај графтит, прикажано со Доплер ултразвук, што ги исполнува сите критериуми за висок ризик од тромбоза (двата главни критериуми и најмалку уште еден дополнителен критериум).

Препорачуваме елективна интервенција да се спроведе без одложување со перкутана транслуминална ангиопластика и/или оперативен третман поради висок ризик од тромбоза во случај кога дијагнозата за сигнификантна стеноза на АВ фистулата е веќе поставена.

Препорачуваме стенозата да се смета за несигнификантна кога постои намалување на васкуларниот лумен на нативната АВ фистула и графтит, прикажано со Доплер ултразвук, што не ги исполнува сите критериуми за висок ризик од тромбоза. Препорачуваме доколку се потврди дека се работи за несигнификантна стеноза кај АВ пристап да не се спроведува било каква интервенција поради низок ризик од тромбоза. Препорачуваме сите несигнификантни стенози на АВ фистула да бидат строго контролирани користејќи втора генерација скрининг методи поради сигнификантниот ризик од прогресија.

Препорачуваме да се изведе елективна интервенција на дисфункционална АВ фистула со сигнификантна стеноза наместо реконструирање после тромбоза. Предлагаме да се спроведе оперативен третман на јукста-анастомотична стеноза на нативна АВ фистула, без потреба од поставување на централен венски катетер. Предлагаме венската јукста-анастомотична стеноза на АВ графт да се третира независно, со ангиопластика или хируршка интервенција. Предлагаме нејукста-анастомотична стеноза кај нативна АВ фистула иницијално да се третира со ангиопластика, поради тоа што е помалку инвазивна за разлика од хирургијата.

Препорачуваме да се спроведе фистулографија доколку постои клинички суспектна централна венска стеноза.

Препорачуваме да се третира само симптоматска централна венска стеноза. Препорачуваме спрове-

дување на ендоваскуларен третман преку перкутана балон транслуминална ангиографија како третман од прв избор кај централна стеноза. Предлагаме употребата на стентови да биде ограничена на избрани случаи каде постои инсуфициентност на техниката како ангиопластика и зачестени релапси на стеноза и препорачуваме тие да не се користат кај венски сливови. Предлагаме ангиопластиката да се користи како иницијален третман кај стенози на лакот на цефаличната вена. Третман со пласирање на стент или хируршка транспозиција на цефаличната вена исто така може да се земат во предвид.

Нефролошка асоцијација на Велика Британија [92] Препорачуваме кај сите пациенти кои се на долготраен хемодијализен третман да се следи и одржува васкуларниот пристап се со цел да се минимизира неуспехот на истиот, да се овозможи навремено планирање за последователна замена со конечен васкуларен (или перитонеален) пристап и да се избегне потребата за обезбедување на итен пристап (1Б). Предлагаме системска опсервација, како и напреден надзор се со цел да се предвиди и да се спречи можно откажување на пристапот (1Ц).

KDIGO и KHA-CARI не даваат тековни препораки за оваа тема.

Препораки за идни истражувања

Со оглед на можните, но недоволно јасни придобивки од скринингот и последователна превентивна корекција на утврдена стеноза при функционална АВ фистула, соодветно поткрепена РКС проценувајќи ги правилно исходите (губење на фистула, смрт, квалитетот на животот, инфекциите) би била информативна. Скрининг е корисен само доколку интервенцијата за корекција на потврдената стеноза на АВ фистулата е ефективна и би било прагматично да се вклучуваат само учесници со сомнителна или документирана стеноза на пристап. Информативната РКС би вклучувала детални записи за тоа колку пациенти се испитани, колку често, какви методи на мониторинг и надзор се користени и колку време е потрошено за скрининг на пристапот, собирање на податоци и нивно толкување. *Ravani и сор.* [87] процениле врз основа на наодите од прегледите, РКС од 1020 учесници регрутирани година време и следени 3 години би имала можност во 90% да открие 30% намалување на HR за губиток на пристап сигнификантно при двострана р-вредност од 0.01, претпоставувајќи основен ризик од 10% и стапка на повлекување од 10%. За подобро информирање за препораките за најдобрите практики во оваа област, преференците на пациентите во врска со разни исходи и нивните ставови за елективна наспро-

ти итна интервенција треба да бидат вклучени во идните истражувања.

ПОГЛАВЈЕ 8. МЕДИЦИНСКИ ТРЕТМАНИ ЗА ДОЛОГОРОЧНО ОДРЖУВАЊЕ НА ПРООДНОСТА НА АРТЕРИОВЕНСКИТЕ ПРИСТАПИ

Препораки

АВ фистули

Предлагаме дека било каква одлука во давањето на рибино масло кај возрасни во терминален стадиум на хронична бубрежна болест во годината по креирањето на артериовенската фистула мора да урамнотежи подобрувањето на проодноста во 1. година наспроти непознатиот ризик од крварење и други несакани ефекти (2Ц).

Предлагаме употреба на терапија со инфрацрвени зраци како можност за подобрување на долгорочноста на проодноста на артериовенската фистула кај возрасни во терминален стадиум на хронична бубрежна болест (2Ц).

Нема доволно податоци од рандомизирани контролни студии за да се препорача aspirin, clopidogrel, ticlopidin, warfarin, sulphinyprazone, vonapanitase, beraprost sodium, cholecalciferol, статини, dipyridamole или dipyridamole во комбинација со aspirin, кои се даваат за долгорочно одржување на проодноста на артериовенската фистула кај возрасни во терминален стадиум на хронична бубрежна болест (-Д).

АВ графтови

Не препорачуваме warfarin во комбинација со антиромбоцитни лекови како и clopidogrel во комбинација со високи дози на aspirin за намалување на тромбоза кај артериовенски графтови, кај возрасни во терминален стадиум на хронична бубрежна болест (1Ц).

Предлагаме дека било каква одлука во давањето на рибино масло кај возрасни во терминален стадиум на хронична бубрежна болест во годината по креирањето на артериовенскиот графт мора да урамнотежи подобрувањето на проодноста во 1. година наспроти непознатиот ризик од крварење (2Ц).

Нема доволно податоци од рандомизирани контролни студии за да се препорача aspirin, clopidogrel, ticlopidin, warfarin, sulphinyprazone, vonapanitase, beraprost sodium, cholecalciferol, статини, dipyridamole или dipyridamole во комбинација со aspirin, да се даваат за долгорочно одржување на проодноста на артериовенскиот графт кај возрасни во терминален стадиум на хронична бубрежна болест (-Д).

Препорака за клиничка пракса:

- Нема.

Образложение

• Вовед

АВ фистулите или графтовите можат да развијат стенотични лезии било каде во АВ колото, најмногу заради неointимална хиперплазија. Ова може да доведе до дисфункција или тромбоза на васкуларниот пристап што го прави несоодветен за употреба. Тромбозата на АВ пристапот се случува доста често и е поврзана со зголемен ризик од непосредно откажување на пристапот [85]. Неколку лекови, вклучително антитромбоцитните агенси и витамин К антагонисти, се смета дека ја спречуваат тромбозата на АВ пристапот и ја зголемуваат проодноста и долготрајноста, но од друга страна можат да предизвикаат крварење [93]. Непосредните проблеми во матурацијата на пристапот неколку недели и месеци по креирањето можат да бидат како последица на различни патофизиолошки фактори отколку проблеми со долготрајната проодност на долгорочен план, двете прашања се дискутираат во две различни поглавја. Во ова поглавје ја проценуваме долготрајната проодност; созревањето се дискутира во Поглавје 1.

• Резиме на доказите

(Додаток 3. Преглед на прашања – PICO формат- Поглавје 8)

(Додаток 4. Стратегии за пребарување- Поглавје 8)

(Додаток 5. Избор на тековни дијаграми за студии- Поглавје 8)

(Додаток 6. Резиме на табела со докази- Поглавје 8)

Идентификувани се пет систематски прегледи од РКС кои проценуваат придобивки и штети од повеќе медицински дополнителни третмани за зголемување на проодноста на АВ фистулите и АВ графтовите. Проценивме сите овие прегледи дека се од умерен до висок квалитет, со AMSTAR резултати од 8-10/11 [14-18]. Сите прегледи вклучуваат студии мерејќи ги исходите од проодноста по 6-12 недели како и исходите мерени неколку месеци подоцна. Врз основа на групен консензус, во овој дел решивме да ги разгледаме само студите базирани на исходите од проодноста по 12 недели, како произволен пресек за да се направи разлика помеѓу созревањето и долгорочноста на проодноста.

Првиот беше Cochrane систематски преглед со содржина оценета се до 23 Март 2015 [14]. Вклучени беа 15 РКС кои вклучуваа 2230 учесници. Седум студии вклучуваа лица со АВ фистула, 6 со АВ графт и 2 со или АВ фистула или АВ графт. По исклучувањето на студиите за созревање (исходот регистриран во рок од 12 недели од креирањето), девет студии останала на разгледување во овој дел. Три од овие вклучуваат АВ фистули, а останатите 6 вклучуваат АВ

графтови. Тестираните медицински интервенции вклучуваат aspirin, dipyridamole, dipyridamole со aspirin, warfarin, рибино масло, клоподрогел и хуман тип 1 панкреасна еластаза. Студиите претежно вклучуваа учесници од сите возрасти, а следењето се движеше од 5 до 18 месеци по креирањето на АВ фистулата. Повеќето студии ја оцениле тромбозата на АВ пристапот како примарен исход од интерес.

Вториот беше исто така систематски преглед на Cochrane, кој опфати специфични антитромбоцитни агенси за превенција од откажување на васкуларниот пристап и други исходи кај пациенти со ХББ, со содржина оценета се до 24 Јануари 2011 [15]. Повеќето од податоците содржани во тој преглед не беа вклучени во овој дел, бидејќи повеќето исходи беа регистрирани во тек на 3 месеци по креирањето на АВ пристапот. Овој систематски преглед се фокусираше само на ефектот на антитромбоцитните агенси, а вклучените студии во најголем дел се преклопува со оние што Taner и сор. [14] подоцна ги вклучија во нивниот преглед. За разлика од тој преглед, вториот преглед исто така вклучуваше постоечки системи за пристап [15], што резултираше со идентификација на две дополнителни РКС за овој дел од упатствата [94,95].

Три други систематски прегледи оценуваа посебен специфичен третман: рибино масло [16] и инфрацрвена терапија [17,18].

Како дополнение на овие прегледи, објавени уште три РКС по 2013 година кои не се вклучени во ниту еден од вклучените систематски прегледи, оценувајќи различни дополнителни медицински третмани за подобрување на проодноста [24,25,96].

Aspirin

Две РКС споредуваа различни дози на aspirin наспроти плацебо кај АВ графтови со севкупно многу несигурен ефект на тромбозата на АВ пристапот [20,97]. Двете вклучени студии беа мали и со нејасен ризик од пристрасност, резултатите беа непостојани и CI беше доста широк, опфаќајќи ја линијата без ефект.

Трета РКС спореди 30 мг aspirin на ден наспроти плацебо во рандомизиран преклопувачки дизајн кај 137 пациенти кои биле на хемодијализа повеќе од 6 недели додека биле третирани со еритропоетин [95]. Истражувачите не откриле значителна разлика во тромбоза или губење на проодноста. Не пријавиле податок за неповолен исход.

Клопидрогел

Првата РКС ја оцени комбинацијата од clopidogrel и aspirin-от наспроти плацебо за исходите кај ново инсертирани АВ графтови [94]. Студијата беше прекината бргу после 12 месеци поради висок ризик од

крварење во раката за активен третман. Антитромбоцитниот третман не делуваше на тромбозата или губитокот на проодноста. Втора студија рандомизираше 96 учесници кои добиваа clopidogrel со аналог на простаглицин или плацебо во тек на 7 дена пред до една година по креирањето на АВ фистулата [24]. Истражувачите опишаа значително намалување на примарната слабост на фистулата во тек на првата година. Тие не пријавиле крварење, но надворешната валидност на резултатите се сметаше за ниска заради строгите критериумите за исклучување. Само 25% од сите луѓе подложени на креирање на АВ фистула се вклучени.

Dipyridamole

Една РКС го тестираше ефектот на dipyridamole или dipyridamole со aspirin наспроти плацебо врз тромбоза во рок од 18 месеци кај луѓе со ново креирани АВ графтови [97]. Проценката фаворизираше dipyridamole и во двата случаи, но сигурноста на доказите беше мала поради нејасен ризик од селекција и селективно известување за пристрасност, како и многу широкиот CI опфаќајќи и значајно намалување и зголемување на тромбозата на графтог. Повторно, публикацијата не содржеше јасни податоци за несакани настани.

Антикоагуланси

Една РКС оцени употреба на warfarin во мала доза кај ново креирани АВ графтови, насочени кон меѓународен нормализиран однос од 1.4:1.9 [98]. Warfarinot не ја намали тромбозата на графтог и студијата рано беше прекината поради компликации со крварење во третман групата. Пет пациенти (11% од учесниците) под терапија со warfarin развиле тешко крварење (вклучително и горнодигестивно крварење и церебрален хематом). Сите пет пациенти биле третираны истовремено со антитромбоцитни агенси. Кај пациентите со плацебо немало тешко крварење.

Рибино масло, омега 3 полинезаситени масни киселини

Еден систематски преглед го спореди рибиното масло наспроти плацебо или без третман, со содржина оценета се до Јануари 2017 година [16]. Во прилог на две РКС идентификувани од Танер и сор. [14], овој преглед опфатил четири дополнителни РКС за проценка на дози кои се движат од 3 гр три пати неделно до 6 гр дневно. Само една студија го оцени ефектот кај АВ фистулите, останатите беа кај АВ графтови. Во мета-анализата, авторите пронајдоа докази со умерена сигурност кои укажуваат на тоа дека третман со рибино масло користејќи 1.6-3.4 гр полинезаситени масни киселини за 1252 недели

спречи примарна загуба на проодноста. Нема докази за различен ефект помеѓу АВ фистулите и графтовите. Беше многу неизвесно дали рибиното масло го зголеми ризикот од крварење. Кај повеќето студии нема податоци за сериозноста или природата на крварењето.

Статини

Немаше РКС за долгорочни исходи од употребата на статини.

Вонапанитаза, рекомбинантна панкреасна еластаза тип 1

Три РКС го проценија ефектот на рекомбинантна панкреасна еластаза тип 1, применета директно на адвентицијата на крвните садови на АВ пристапот за време на креирањето на истиот [14]. По 12 месеци се доби впечаток дека агенсот ги намалува шансите за тромбоза на АВ пристапот, но со мала сигурност на доказите поради ризик од пристраност во вклучените студии и значајна непрецизност во расоредот на CI линијата без ефект.

Сите три студии наведоа неколку неповолни настани, вклучително и локални симптоми секундарно по креирањето на нов АВ пристап, но според авторите на студијата, немало значителни разлики помеѓу пациентите третирани со плацебо и рекомбинантна панкреасна еластаза тип 1.

Откривме дополнителна студија во која беа рандомизирани 313 лица кај кои локално капеше вонапанитаза или плацебо [25]. По една година, авторите нашле многу малку докази за разлика во нивниот примарен исход за неасистирана проодност. Секундарната проодност беше за 13% повисока во групата третирана со вонапанитаза, но не беа дадени апсолутни броеви и проценката на ризикот од пристрасност беше отежната од тоа што студијата беше објавена само како апстракт.

Берапрост натриум

Една РКС го оцени ефектот од берапрост натриум, орален синтетски аналог на простаглицин I₂, на 2. и 1. година од примарна неасистирана проодност кај 55 пациенти со претходен неуспех на АВ пристап. Кај 75% новиот пристап беше АВ фистула, а кај преостанатата четвртина АВ графт. После 2 години, оние што примиле берапрост имаа околу три пати поголема веројатност да имаат прооден АВ пристап, од останатите кои не примиле. Сепак, се сметаше дека студијата е со висок ризик од пристрасност, поради нејасно рандомизирање, недостатокот на слепост и недоволно детално нумеричко известување за

исходот. Авторите не пријавиле значајно крварење во било која група, но надворешната валидност може да биде доведена во прашање поради тоа што лицата со зголемен ризик од крварење беа исклучени од студијата.

Инфрацрвена терапија

Имаше еден систематски преглед за ефектот на инфрацрвената терапија врз зголемената проодност на АВ фистулите, со содржина оценета до јануари 2017 година [18]. Прегледот опфати 21 РКС споредувајќи 1899 учесници во моментот на креирање на пристапот. Иако не е јасно пријавено, сите студии вклучувале лица со АВ фистула. Истражувачите користеле различни стратегии за испорака на инфрацрвени зраци; најчесто, уред кој генерира бранови должини помеѓу 5 и 25 mm, поставен на висина од 20 cm над АВ фистулата, со времетраење на третманот од 40 минути за време на секоја хемодијализна сесија. Повеќето студии ги проценуваа крвниот волумен, дијаметарот на крвниот сад или примарната проодност во различни временски точки до 1 година по создавањето на фистулата. Иако веродостојноста на доказите беше компромитирана од страна на малиот број на студии и истражувачки групи од кои беа добиени овие податоци и ризикот од пристрасност во основните студии, се чини дека целокупната инфрацрвена терапија ја зголемува проодноста на пристапот на 12 месеци. Покрај тоа, пет студии со 510 учесници покажаа резултати за стапки на оклузија кај АВ фистули. Свкупно, терапијата со инфрацрвени зраци ги намалува стапките на оклузија на АВ фистулите. Нема докази за хетерогеност во овие испитувања.

Еден постар преглед вклучува само четири РКС и се состои од 666 пациенти [17]. Примарната неасистирана проодност беше проценета кај 610 пациенти и инфрацрвена терапија од 40 минути три пати неделно се чинеше дека ја подобри примарната неасистирана проодност споредено со контроли. Покрај тоа, двете студии кои пријавија стапка на секундарна проодност укажаа на мала разлика во корист на инфрацрвената терапија. Сигурноста на резултатите беше главно ограничена поради високиот ризик од пристрасност со тоа што е отворена, спроведена од истата истражувачка група, како и спонзорирана од страна на индустријата.

Превод на доказите во препораки

УКП сметаше дека за позитивна препорака, интервенциите мораа да допринесат за успешна употреба на АВ пристапот. Беше заклучено дека во отсуство на доказ за позитивен ефект од успешна канулација, доказ за ефектот врз тромбозирање на пристапот не би бил доволен за да посочи потреба

од треман. Иако е точно дека тромбозата на пристапот ја спречува успешната употреба на фистулата за дијализа, намалувањето на тромбозирање на пристапот не значи секогаш и подобрена проодност на истиот. Ако овие интервенции се насочени претежно кон намалување на агрегацијата на тромбоцитите и коагулацијата, се зголемува ризикот од крварење, а со тоа формирање на хематом кој може доведе до иреверзибилно губење на пристапот. Спротивно на тоа, тромбозата на пристапот може да се третира со ендоваскуларни и хируршки процедури, при што проодноста се одржува или обновува. Многу малку студии укажаа на позитивен ефект од спроведената интервенција и ретко беше потврден позитивен исход од неутрални извори. Честопати, наместо да формулира неутрална изјава, групата сакаше да ја истакне двосмисленоста, соопштувајќи ги предметите кои се земаат во предвид за донесување на одлука.

Останати упатства на оваа тема

ESVS [34]

Долготрајна антиромботична терапија не треба да се користи за да се пролонгира проодноста на васкуларниот пристап кај пациенти на хемодијализа (III-IV).

GEMAV [35]

Предлагаме антиромботична терапија за профилакса од тромбоза на нативна АВ фистула да биде индицирана врз основа на случај до случај, бидејќи иако покажува намалување на ризикот од тромбоза, сметаме дека несаканите ефекти не се проучени со доволна точност.

Предлагаме да не се користи антиромботична профилакса кај пациенти со протетична АВ фистула бидејќи нема бенефит во превенцијата на тромбоза и несаканите ефекти се уште не се проучени со доволна точност.

Нефролошка асоцијација на Велика Британија [92]

Препорачуваме фармаколошки и механички стратегии за одржување или обнова на проодноста на пристапот (IV).

CSN, KDIGO, KHA-CARI, NKF-KDOQI и NICE не даваат тековни препораки на оваа тема.

Предлози за идни истражување

Мал број на студии со кратко следење, мал број на учесници и претежно со едноцентарски пристап го попречуваа формулирањето на било каква дефинитивна препорака. Повеќето студии не правеа проценка за крварење, инфекција или опструкција на приливот или одливот. Несаканите ефекти честопати не биле разгледувани или биле несоодветно пријавени (на пр. системско крварење). Секоја идна

контролирана студија треба да се обиде да го затвори овој јаз.

Проценката на доказите ја истакнува двосмисленоста на "созревањето" како исход. Некои студии ги проценуваат резултатите до една година по создавањето на АВ пристапот и се уште се сметаат како студии кои ја евалуираат матурацијата. Со оглед на тоа што принципите со кои што се регулира созревањето може да бидат различни од оние што одржуваат долгорочна проодност, донесена е одлука да се проценат обата исходи одделно. За да се овозможи разграничување, баравме >3 месеци следење за вклучување на студии во тековното поглавје. За да се олесни толкувањето, идната работа треба да се фокусира на утврдување на јасни дефиниции за концепти кои најчесто се користат, но во моментот се недифинирани. Одредувањето на основните исходи и усогласување на нивното мерење ќе го олесни споредувањето и толкувањето на резултатите од студијата. Можеби SONG иницијативата која има за цел да воспостави основни исходи кај ХББ, ќе донесе поголема конзистентност во терминологијата на известување за исходот од студиите наменети за хемодијализен пристап [4].

ПОГЛАВЈЕ 9. ТЕХНИКИ НА КАНУЛАЦИЈА НА АВ ФИСТУЛИ

Препораки

Не предлагаме канулирање на иста површина (area technique) на артериовенски фистули по секоја наредна сеанса кај возрасни на хемодијализа (2Д). Предлагаме употреба на скалеста техника (rope-ladder) или копче (button hole) техника на канулација на артериовенски фистули кај возрасни на хемодијализа, при што изборот зависи од стручноста и карактеристиките на артериовенската фистула (2Д).

Препорака за клиничка пракса:

- Антисептичните мерки и делумните аспекти во процесот на канулација се важни во намалување на ризикот од инфекции поврзани со техниката на боцкање во копче (button hole).

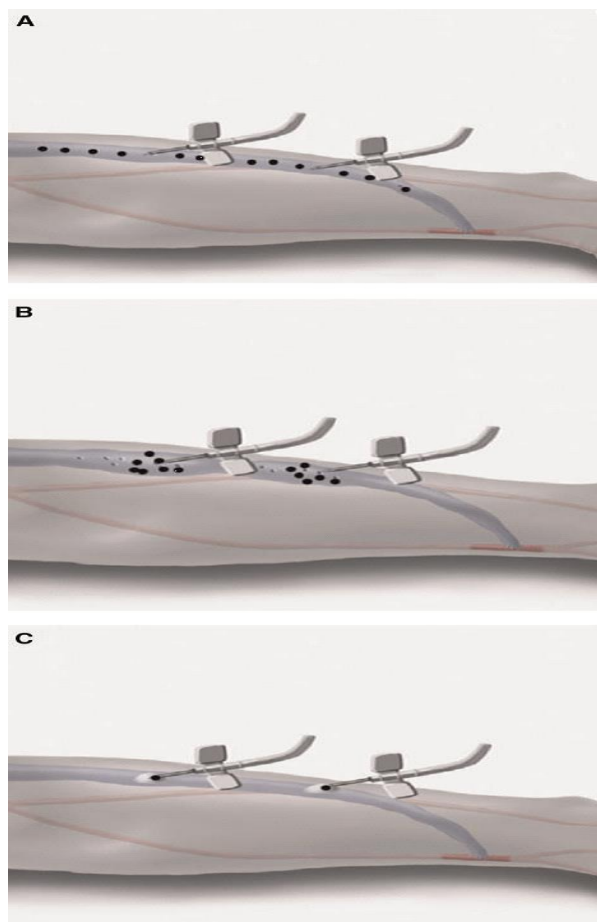
АВ графтови вообичаено се канулираат со скалеста техника (rope-ladder).

Образложение

- Вовед

Правилната канулација на АВ пристапот е клучот за нејзино зачувување и спречување на морбидитетот поврзан со васкуларниот пристап. Додека АВ

графтовите се канулираат само со користење на скалило техника, кај АВ фистулите постојат три различни методи за избор на место на пунктирање: површина, скалило и копче техника (Слика 1).



Сл. 1. Техники на канулација (А) јаже техника (rope-ladder), (В) на иста површина (area technique), (С) копче (button hole) Schmidil *at al.* [33]

Површина техниката се однесува на канулирање на истата површина, но не мора да се користи иста точка при секоја сесија. При скалило техниката канулаторот ги ротира местата за поставување на иглата за секоја дијализа долж целата должина од сегментот за канулација. Двете техники бараат користење на остри игли и овозможуваат заздравување на кожата после секоја ХД. Кај копче методот, иглите за ХД се вметнуваат на исто место, под ист агол и длабочина при последователни хемодијализни сесии, користејќи тапи игли во фибротичен дел претходно креиран од остри игли. Со копче техниката се обидува да се олесни канулацијата, да се намали болката и крварењето на крај од хемодијализната сесија и да се спречи развој на аневризма. Сепак, не е јасно дали овие придобивки навистина постојат, како тие се балансираат со ризикот од инфекција и дали изборот на техниката влијае врз долгорочната проодност на АВ фистулата.

- Резиме на доказите

(Додаток 3. Преглед на прашања-РСО формат-Поглавје 9)

(Додаток 4. Стратегии за пребарување-Поглавје 9)

(Додаток 5. Избор на тековни дијаграми на студии-Поглавје 9)

(Додаток 6. Резиме на табела со докази-Поглавје 9)

Идентификувани се три систематски прегледи [99-101], вклучително и 6 извештаи од 5 РКС, споредувајќи ја копче техниката со "контролна" канулација кај АВ фистули [102-107]. Вклучените РКС дадоа извештаи за преживувањето на пациентот, опстанокот на пристапот, квалитетот на живот, болката при боцкање, инфекција, крварење за време и после дијализа, како и развој на аневризма. Дефинициите и мерките на исходот се разликуваат, попречувајќи ја формалната мета-анализа. Сите студии вклучуваа инцидентни и превалентни дијализни пациенти кои се дијализираат преку АВ фистула. Копче канула цијата беше споредувана со други-често лошо дефинирани-техники на канулација. Една РКС го дефинираше компараторот како "техника на различно место", мешавина од скалило и површина канулацијата без понатамошно наведување [102]. Друга споредба на копче техниката е направена со стандардна или контролна канулација која не е дополнително наведена [103]. Три РКС ги споредуваа копче со скалило канулацијата [104-106]. Во сите овие студии, по дефиниција, копче канулацијата се изведуваше со тапи игли, а споредбената техника со остри. Четири од вкупно пет РКС вклучија само хемодијализни пациенти од центар [102-104,106]. Само една вклучи пациенти и од дома и од центар [105]. Големината на примерокот беше генерално мала, вклучувајќи помеѓу 56 и 140 учесници.

Преживување на пациентот

Една РКС пријавила осум и пет смртни случаи, соодветно, во групи кои користат копче и други техники на канулација после една година [102]. Втора РКС оцени 140 пациенти во хемодијализен центар во тек на осум неделен период и пријави по еден смртен случај во секоја група [106]. Дванаесет месечната студија исто така пријави сличен број на смртни случаи во двете групи [107]. Исто така и други две РКС имаа сличен број на настани во двете групи во тек на 6 месеци [104,105].

Преживување на пристапот

После една година следење, една РКС немаше неуспех кај АВ фистулата во групата со копче техника на канулација. Во групата кај која се користат други техники на канулација, интеркварталниот ранг

на времето до откажување на фистулата беше 268 дена (ИКР 143-292) [102]. Во друга РКС, средното преживување на пристапот беше слично и за двете групи (17 месеци) [107].

Примарна неасистирана проодност и секундарна проодност

Во една РКС и примарната неасистирана и секундарната проодност беа значително подобри во групата на копче техниката, отколку во вообичаената група за пракса (73% наспроти 48%, без статистичко тестирање; 100% наспроти 86%; $p=0.005$) [102]. Сепак, втора РКС не пријавила никаква разлика во неасистираната примарна и секундарна проодност кај копче техниката наспроти друга техника на канулација [107].

Тромбоза

Една РКС не најде никаква разлика во тромбозата и стапката на настанот беше генерално ниска [107]. Втора РКС набљудуваше 6 случаи на тромбоза со вообичаена пракса наспроти ниту еден случај со копче техника на канулација. Трета РКС откри по една тромбозирани фистула и кај двете групи [104].

Квалитет на живот

Само една РКС го мереше квалитетот на животот. Рандомизираа по случаен избор 70 возрасни лица од повеќе хемодијализни центри и единици за домашна обука за копче техника или скалило техника на канулација. По 6 месеци, не најдоа разлика во мерењата помеѓу двете групи [105].

Болка при канулација

Во еден систематски преглед кој вклучуваше и нерандомизирани студии, копче техниката на канулација беше поврзана со намалена болка во набљудуваните студии [стандардизирана средна разлика (ССР) 0.76 (95% CI 1.38 до 20.15 Стандардна девијација (СД)] но не меѓу РКС [три РКС; ССР 0.34 (95% CI 0.76-1.43)] [100]. Сите пет вклучени РКС ја проценија болакта пријавена од пациентот. Ниту една од овие не беше слепа, заради природата на интервенцијата и сите студии беа изложени на голем ризик од пристрастност за откривање. Една РКС пронајде слични резултати за болка за копче и скалило техниката на канулација во период од осум недели (просечна вредност 1.5 наспроти 1.2; $p=0.57$), но имаше и докази кои укажуваа дека повеќе луѓе кои доживеале силна болка во групата со копче техника на канулација (степен на болка >3) (28.6% наспроти 15.7%; $p=0.07$) [106]. Забелешка, истражувачите ја прецизираа контролната група со скалило техника на

канулација во насловот на трудот; недостасуваа деталните информации од методите. Сите учесници во оваа студија користеа локално 5% лидокаин гел. Може да се расправа за тоа дека стандардна употреба на лидокаин ја намалува оценката на болка, можно објаснување зошто не е воочена разлика помеѓу различните техники на канулација.

Во втората РКС, 8 од 10 пациенти пријавиле дека користењето на копче техниката на канулација била помалку болна од претходната техника на канулација [103]. Остатокот пријави слично ниво на болка. Иако рандомизирана, студијата не ги споредува нивоата на болка директно и не ги обезбеди резултатите за болка измерени во контролната група. Може да се постави и прашањето дали процентата треба да трае подолго од една недела. Трета РКС објави просечен резултат на болка од 3/10 претходно и 2.5/10 по 6 месеци, кај пациенти кај кои се користеше копче техниката на канулација. Кај групата кај која се користеше скалило техника на канулација резултатите на болка беа 1/10 во двете временски точки [104]. Немаше обезбедено никаква статистичка анализа. Локалната употреба на анестетик беше дозволена и можеше да влијае на резултатите на болка. Пациентите кај кои се користеше копче техниката на канулација користеа локален анестетик доста поретко. Четврта РКС откри дека луѓето кои што користат копче техника на канулација пријавиле слични резултати на болка во споредба со контролната група по една година [102]. Употребата на локален анестетик беше слична и во двете групи. И конечно, петтата РКС исто така не пронајде значителна разлика во резултатите на болка помеѓу копче и скалило техниката на канулација во почетната фаза или на крајното следење [105]. Помалку лица во групата со копче техниката користеле ксилокаин (44% наспроти 76.7%; $p=0.01$). Сепак пет пациенти кои користат техника копче, пријавиле локална болка за време на дијализата ($p=0.01$).

Инфекции

Мета-анализата која ги вклучи четирите РКС покажа дека копче техниката на канулација е поврзана со 3 пати поголем ризик од инфекција од другите техники на канулација [четири РКС; RR 3.34 (95% CI 0.91-12.20)] [101]. Стапката на настани значително варираше и CI ја надмина линијата без ефект. Првата РКС пријави една инфекција-дефинирана како еритема, црвенило, оток, чувствителност, ексудат или гноен исцедок-кај 37 пациенти со копче техника наспроти контролната група во тек на 3 месечно следење [103]. Истражувачите не ја истакнаа техниката на канулација која се користеше кај контролната група. Втората РКС пријави една инфекција кај 28 пациенти кај копче техниката на канулација за време на 6 месечен период на следење [104].

Немаше инфекции во групата со скалило техника. Спротивно на тоа, третата РКС пријави два случаи на бактериемија во контролната група наспроти ниту еден случај во групата со копче техника во тек на една година од следењето. Сепак, имаше два случаи на локална инфекција во групата со копче техника на канулација и ниту еден ваков случај во контролната група [102]. Четврта студија има документирано локализирана инфекција два пати почесто при употребата на копче техниката на канулација во споредба со други техники во тек на 8-неделна опсервација ($p<0.01$) [106]. Бактериемија со *Staphylococcus aureus* беше нотирана еднаш во групата со копче техника на канулација, а не во контролната група. Извештајот од 18-месечното следење, опиша 12 пациенти кои користеа копче техника на канулација што доживеале инфекција наспроти ниту еден ваков случај со стандардна нега ($p<0.001$) [107]. Три од овие инфекции биле локални, а девет беа бактериемија со *S. aureus*. Просечното време до првата инфекција беше ~11 месеци. Петта РКС пријави четири инфекции кај 34 пациенти во групата со копче техника на канулација и една инфекција кај 35 пациенти во групата со скалило техника на канулација за време на 6-месечен период на опсервација ($p=0.11$) [105]. Како и да е, пациентот со инфекција во групата со скалило техниката на канулација за време на инфекцијата бил канулиран со копче техника на канулација.

Крварење од местата на канулација за време на хемодијализа

Една РКС објави тешко крварење (со потреба од адстрингент) од местото на пункција во тек на хемодијализа во 2.7% од лицата кои користат копче техника на канулација наспроти 4.6% од лицата кои користат други техники на канулација. Дополнителни 11 % од лицата кои користеле копче техника на канулација имале слабо крварење, наспроти ниту еден ваков случај во контролната група [103]. Авторите објавија дека не е дефинирана ниту една статистичка анализа и техника на канулација во контролната група. Втората РКС објави 11 епизоди на крварење кај двајца пациенти за време на дијализа во групата која користи техника на копче споредено со 17 епизоди во контролната група. Број на афектирани пациенти во контролната група не беше пријавен [104].

Хемостаза по отстранување на игла

Времето до хемостаза беше <5 мин кај 54% од пациентите кои користат копче техника на канулација споредено со 28% кај оние што користат недефинирана контролна техника [103]. Четирите други РКС вклучени во систематски преглед од Wong и

сор. [100] не најдоа значајна разлика во времето на крварење постдијализно [102,104-106].

Хематоми

Една РКС пријави 19 хематоми во групата на копче техника на канулација (од кои 8 се случиле пред создавање на трактот, 7 при креирање и 4 по воспоставен тракт) споредено со 27 хематоми во групата на скалило техника на канулација [104]. Втората РКС пронајде помалку хематоми кај копче канулацијата (295/1000 дијализни сесии со копче техника наспроти 436/1000 дијализни сесии со стандардна канулација) ($p=0.03$) [106]. Исто така, поголем процент на пациенти во стандардната група има најмалку еден хематом (36% наспроти 17%, $p=0.01$). Наспроти тоа, третата РКС објави четири хематоми кај 34 пациенти во групата со копче канулација и ниту еден случај на хематом во групата со вообичаена нега ($p=0.03$) [105].

Развиток на аневризма

Една РКС го оцени просечното зголемување на максималниот попречен дијаметар на фистулата, врз основа на мерења од фотографии направени на почетокот и по 6 месеци [104]. Свкупно, во групата со копче техника, АВ фистулите не се зголемија. Во групата со скалило техника на канулација, АВ фистулите се проширија за 30% во просек, што одговара на апсолутно зголемување од 5 мм. Втората РКС откри нови аневризми кај 4% од пациентите кои користат копче техника на канулација и во 17% од лицата кои ја користат контролната техника [102]. Проширувања на постојните аневризми беа пронајдени во 23% од пациентите во групата со копче техника на канулација и 67% во контролната група. Аневризмата беше дефинирана како оток од 0.5 цм или зголемување до 0.5 цм. Аневризмите беа проценети врз база на фотографии во тек на 3 месеци. Ниту една студија не користела ултразвук за да се процени формирањето на аневризма.

- **Превод на доказите во препораки**

Техниката која што се користи за канулација на АВ фистула има неизвесни ефекти врз преживувањето на пациентот и пристапот. Податоците од РКС се оскудни и контрадикторни, правејќи било каков заклучок за критични исходи доста проблематично. Слично на тоа, моментално не се достапни податоци со висока сигурност за квалитетот на живот, што може да донесе пресуда во донесувањето на одлуки. Претпоставката дека техниката копче предиз-

викува помалку болка во тек на канулација не е поддржана од тековните РКС. Како и да е, употребата на локален аналгетски третман веројатно влијае на степенот до кој може да се мери болката објективно. Покрај тоа, техниката на канулација што се користи во контролните групи беше лошо дефинирана за повеќето студии.

Постојат докази кои укажуваат на тоа дека копче техниката на канулација доведува до зголемен ризик од локални и системски инфекции споредбено со скалило техниката на канулација. Сепак, УКП сметаше дека ризикот може да биде изменет преку соодветни антисептични мерки. Исто така, има докази со ниска сигурност од две студии кои укажуваат на тоа дека копче техниката на канулација предизвикува поретко формирање на аневризма, иако стапките на проодност се слични.

УКП сметаше дека базата на докази од РКС не дозволува јасна препорака во корист на специфична техника на канулација. Во отсуство на вакви докази, тие сметаа дека нивниот доказ би требало да се инкорпорира во поголема опсервациона студија со >7000 пациенти, означувајќи техниката на површина е поврзана со пократко преживување на АВ фистулата од другите две техники [108].

Групата сметаше дека е разумно да ги поддржи двете техники копче и скалило на канулација во согласност со експертизата на центарот, карактеристиките на АВ фистулата и претпочитувањето на пациентот. Честопати должината на сегментот на фистулата за канулација диктира за тоа која техника би требало да се употреби. УКП исто така се согласи дека сите центри би имале корист од одржување на минимално ниво на искуство со различни техники на канулација во рамките на тимот за васкуларен пристап. Од опсервационите податоци е очигледно дека постои голема варијабилност во тоа како се применети различните техники на канулација во клиничката пракса. Една единствена ознака (копче, скалило или површина техника на канулација) често опфаќа различни практики, што го комплицира толкувањето на доказите што се достапни. Во таа перспектива, УКП советуваше да има програма за подобрување на квалитетот, каде што резултатите од канулацијата ќе бидат регистрирани и анализирани во редовни интервали.

Останати упатства на оваа тема

CSN [109]

Кај возрасни пациенти со терминална ренална болест кои се на интензивно домашно хемодијализно лекување преку АВ фистула, предлагаме употреба на скалило техника на канулација наместо копче техниката, освен ако не се користи локална антимицробна профилакса (2Д).

Кај возрасни пациенти со терминална ренална болест кои се на интензивно домашно хемодијализно

лекување користејќи копче техника на канулација, предлагаме употреба на мупироцин антибактериски крем за намалување на ризикот од инфекција (2Д).

ESVS [34]

Кај пациенти со краток сегмент за канулација, би требало да се избере копче техниката на канулација пред другите техники. (Ша-Ц)

KHA-CARI [110]

Во споредба со техниката скалило, копче техниката на канулација е поврзана со зголемен ризик од локална и системска инфекција и не би требало да се изведува рутински. (Доказ на ниво II)

NKF-KDOQI [86]

Кај пациентите со фистула би требало да се користи копче техниката на канулација, како и при самостојна канулација истата техниката е техника на избор.

GEMAV [35]

Препорачуваме техниката скалило да биде метода на избор за канулација на протетичка АВ фистула.

Препорачуваме скалило од јаже техниката да се користи како метод на избор за канулација и на нативна АВ фистула.

Препорачуваме копче техниката да се користи за канулација само кај торгуозни и длабоки нативни АВ фистули и/или кај оние со исклучително кратка венска должина.

Нефролошка асоцијација на Велика Британија [92]

Препорачуваме да се употребува техника на копче и скалило од јаже за канулација на АВ фистули, а кај АВ графтови да се користи скалило од јаже техника на канулација (2Б).

KDIGO и NICE не дадоа тековни препораки на оваа тема.

Предлози за идно истражување

Потребни се долгорочни РКС за споредба на копче техниката со други техники на канулација кај пациенти со инцидентни хемодијализи. Ваквите студии треба да ја мерат болката со валидни методи [111]; соодветно да ги вклучуваат инфекцијата, проодноста и квалитетот на живот, како и детално известување за компликациите.

ПОГЛАВЈЕ 10. ТИПОВИ НА ИГЛИ ЗА АВ ФИСТУЛИ

Препораки

Предлагаме употреба на остри игли или пластични канили за канулација на артериовенски фистули

кај возрасни на хемодијализа (2Ц).

Препорачуваме употреба на тапи игли за техниката на боцкање во исто место при канулација на артериовенски фистули кај возрасни на хемодијализа (1Д).

Препорака за клиничка пракса:

- Програмата за подобрување на квалитетот која вклучува снимање и мониторирање на типовите игли за канулација како и техниката на канулација, заедно со исходот на АВ пристапите може да помогне во следење на квалитетот, да посочи промена на канулација во пракса, а ако е потребно и подобрување на квалитетот на грижата за васкуларни пристапи.
- АВ графтовите вообичаено се канулираат со остри метални игли.

Образложение

• Вовед

Остри челични игли се употребуваат за канулација на АВ графтови со техника на скалило. Спротивно на тоа, за канулација на АВ фистулите се употребуваат различни методи. Покрај разликите во локацијата и правецот на инсерција на иглата и разликите во техниката на канулација, формата на иглата (остра или тапа, со или без странични или задни дупки) и материјалот на каналот (челична игла или пластична канила) може да влијае на долготрајноста на АВ пристапот. Повеќето единици користат остри или челични игли, кои остануваат внатре (in situ) за време на дијализната сесија, обезбедувајќи проток на крв во тек на секој третман. Острата игла може да предизвика траума на садот ако е инсерирана или поставена неправилно. Може дури и да ја перфорира АВ фистулата доколку пациентот се движи ненамерно. Во некои единици за хемодијализа, заедно се вметнуваат и пластична канила заедно со челичен водич што се повлекува откако канилата ќе се инсерира во садот од пристапот. Тогаш канилата се користи како спроводник за време на дијализната сесија. Постојат и други системи кои се базирани на синтетички матерјали. Теоретски овие синтетички системи би требало да допринесат за помалку физички повреди на фистулата, но придобивките и штетите на овие алтернативни системи бараат понатамошна проценка.

• Резиме на доказите

(Додаток 3. Преглед на прашања-РICO формат-Поглавје 10)

(Додаток 4. Стратегии за пребарување-Поглавје 10)

(Додаток 5.Избор на тековни дијаграми на студии-Поглавје 10)

(Додаток 6. Резиме на табела со докази-Поглавје 10)

Идентификувани се три РКС кои проценуваат различни дизајни на игла. Една студија, објавена само како апстракт, споредуваше голема остра челична игла (наведени во студијата како стандардни игли) наспроти Nipro Safe Touch остри челични игли (наведени како безбедносни игли) [112]. Втората РКС споредуваше остри наспроти тапи челични игли за дијализа со помош на копче техника на канулација [113]. Третата студија споредува пластични канили со остри игли користејќи ја техниката на скалило од јаже [114]. Сите три РКС беа спроведени во еден центар и пријавените исходи беа по 1 и 6 месеци до 1 година. Големината на примероците беше генерално мала, вклучувајќи 33-39 учесници.

Сите вклучени РКС објавија дека резултатите се сметаат за релевантни по ова упатство: потешкотии во канулацијата или компликации, болка од боцкање, инфекција, крварење во тек и после дијализа, потреба од интервенции и претпочитувањето на пациентот. Дефинициите и мерките на исходот се различни. Две студии опфатија хемодијализни пациенти [112,113], а една студија вклучи инцидентни пациенти [114]. Една РКС оцени примарен исход од "акутна пристап-асоцирана компликација", вклучувајќи повреди од игли, "удари" на фистула (не дефинирано поинаку) и изместување на игли [112]. Беа рандомизирани 39 учесници на стандардни игли или безбедни игли. Не настанале повреди од игла во ниту една група. Во групата со стандардни игли, настанаа 24 инфилтрации-не дефинирани поинаку-за време на канулацијата и дијализата, додека 15 инфилтрации настанале во групата со безбедносни игли. Според авторите, резултатот не беше статистички сигнификантен, но не беше обезбедена ниту една анализа.

Втора РКС пријави податоци по <1 месец кај 35 учесници и 335 дијализни сесии [113]. Учесниците беа рандомизирани секоја сесија канулацијата на АВ фистулата да е со употреба на копче техника со тапа или остра игла. Резултатот на преодот помеѓу интервенциите го направи заклучокот дополнително предизвикувачки. Свкупно, од 169 канулации на АВ фистули рандомизирани за тапи игли, 12 од нив на крајот биле канулирани со остра игла заради неуспех на канулацијата. Од 166 АВ фистули, рандомизирани за остри игли, четири од нив на крај биле канулирани со тапа игла, бидејќи пациентот одбил канулација со остра игла или искусил болка за време на канулацијата. Сепак, разликата во неуспешната канулација не беше статистички значајна за надолната игла. Додека пак користењето на тапа нагорна игла резултираше со многу почети неуспешни канулации споредбено со остра игла (6% наспроти 0%; $p=0.001$). Немаше значајни разлики во болката при

боцкање, времето на крварење или стапката на инфекции помеѓу двете групи [113].

Трета студија рандомизираше 33 учесници за канулација на АВ фистулата со пластична канила или со остра игла [114]. Ефектите врз бројот на лица кои поминале низ процедура заради стеноза, тромбоза или аневризма биле неизвесни поради широки CI и нерамнотежа на стапките на основниот настан. Со користење на пластични канили, имало 50% помалку пациенти кои доживеале компликации, дефинирани како инфилтрација за време на канулацијата или самата дијализа [RR 0.53 (95% CI 0.29-0.97)]. Сепак, сигурноста на доказите повторно беше ниска заради ограничувањата на големината на примерокот.

• Превод на доказите во препораки

Видот на иглата што се користи за канулација на АВ фистула има многу несигурни ефекти врз преживувањето на пациентот и пристапот. Податоците за РКС се оскудни, правејќи го секој заклучок за исходите доста проблематичен. Слично на тоа, податоци во висока сигурност за квалитет, што можат да придонесат во донесувањето на одлуки во моментот не се достапни. Се чини дека канулацијата со остри челични игли поретко е неуспешна споредбено со тапите игли. Во дополнение, придобивките од намалената болка во текот на канулацијата со тапи челични игли кај копче канулацијата не се поддржани од податоците од тековните РКС. За жал, тие податоци се доста ретки. Само една мала студија тестираше канулација на АВ фистули користејќи остри игли и копче техника на канулација, истата беше првично опишана со користење на тапи игли-со цел да не се повреди каналот за канулација [113].

Има една мала РКС која го оценува предлогот дека синтетичките матерјали кои се користат за канулација резултираат со помало оштетување на садот на АВ фистулата. Сепак, ограничувања од големината на примерокот повторно ја ограничи предноста на еден матерјал над другиот [114].

Останати препораки на оваа тема

CSN, ESVS, GEMAV, KDIGO, NKF-KDOQI, KHA-CARI и NICE не даваат тековни препораки за оваа тема.

Предлози за идни истражувања

Соодветно поддржани мултицентрични рандомизирани студии, кои ги проценуваат бенефитите и штетите од користењето на остри челични игли наспроти останатите иглени системи, употребувајќи стандардизирани исходи би биле информативни. Тековните достапни извештаи не ја решаваат несигурноста за долгорочните ефекти и нецелосно опишаните можни несакани дејства.

ПОГЛАВЈЕ 11. ВРЕМЕ НА ИНТЕРВЕНЦИЈА ЗА ТРОМБОЗА НА АВ ФИСТУЛА

Препораки

Предлагаме обид за отстранување на тромбозата на артериовенската фистула кај возрасни што е можно побрзо во оптимални услови и пред наредната хемодијализна сесија (2Д).

Предлагаме обид за отстранување на тромбозата на артериовенската фистула кај возрасни, дури и ако има одложување во денови или недели (2Д).

Препорака за клиничка пракса:

- Нема.

Образложение

- Вовед

Тромбоза на АВ фистулата се јавува доста често (една по личност на секои \geq четири години) и е една од најчестите причини за откажување на пристапот (Helthuis *и сор.*, доставени за објавување). Тромбозата предизвикува воспаление на сидовите на крвните садови и структурна повреда на васкуларниот ендотел. Според претпоставката дека колку подолго е присутен тромбот, толку повеќе штета може да нанесе, многумина сметаат дека треба отстранување на тој тромб да се изведе како итна процедура што е можно побрзо.

Сепак таквата стратегија неизбежно создава логистички предизвици и може ненамерно да доведе до полоши исходи ако помалку искусни оператори мораат да интервенираат во субоптимални услови за време на вонредно работење. Разбирањето на промените е клучот при донесувањето на одлуки.

Кај тромбоза на АВ графт, крвниот тромб е релативно инертен. Широко е прифатено навремено спроведено отстранување на тромбот од АВ графто за да се избегнат централни венски катетри, тромбозата генерално не се смета за итна состојба. Затоа ова поглавје опфаќа само тромбоза на АВ фистула [115].

- Резиме на доказите

(Додаток 3. Преглед на прашања-РICO формат-Поглавје 11)

(Додаток 4. Стратегии за пребарување-Поглавје 11)

(Додаток 5. Избор на тековни дијаграми на студии-Поглавје 11)

(Додаток 6. Резиме на табела со докази-Поглавје 11)

Немаше РКС кои ги споредуваа придобивките и штетите од порано наспроти подоцна спроведените интервенции за отстранување на тромбот кај тромбозирани АВ фистула. Имаше четири ретроспективни анализи кои го проценуваа ефектот од времето на интервенција врз исходот на АВ фистулата [116-119]. Сите беа инхерентно со висок ризик на пристрастност преку селекцијата, привлекувањето и неуспехот да се достигне оптималната големина на инфორмациите. Исходите на АВ фистулата беа претежно пријавувани во однос на техничкиот успех, а податоците за примарна или секундарна проодност во голема мера беа отсутни.

Прва студија за контрола на случаи, вклучувајќи 188 АВ фистули посочи дека хируршката тромбектомија во рок од 24 часа од дијагностицирањето на тромбоза на АВ фистулата резултираше со 50% технички успех [116]. Ако интервенцијата се одложи за било кое време во текот на првата недела, тогаш само 20% од процедурите на тромбектомија биле успешни. После тоа, веројатноста за успех се спушта на 10%. Истражувачите дадоа само едно варијабилни податоци за споредба и не беше направен обид да се сместат факторите кои влијаат врз клиничките одлуки. Втората, ретроспективна анализа опфати 59 лица со тромбоза на нивната АВ фистула кои биле што е можно побргу упатени на васкуларна хирургија [117]. Хируршка тромбектомија со перкутана транслумина ангиопластика или имплантирање на стент резултираше во технички успешно отстранување на тромбот од АВ фистулата кај 84% од учесниците третирани во рок од 6 часа по дијагностицирање. Кај оние кои биле третирани после тоа време, постапката била успешна кај 74% [RR 1.14 (95% CI 0.87-1.49)]. Повторно, споредбата беше едно варијабилна со неприлагодени можни мешани фактори на влијание и многу широки CI.

Во третата студија, испитувачите ретроспективно ги разгледаа сите 60 случаи на неуспешни АВ фистули во рок од 3 години [118]. Повеќе од половина биле третирани со тромболиза, а околу третина со комбинација на тромболиза и ангиопластика и една десетина само со ангиопластика. При споредба на интервенциите извршени во рок од 48 часа од дијагностицирањето наспроти извршените после 48 часа, откриле дека шансата за неуспех на интервенцијата е околу половина во групата со дводневно одложување наспроти групата кај која интервенцијата се спровела во рок од 2 дена [OR 0.55 (95% CI 0.31-0.99)]. Ова соодвествуваше со проценетите 32% релативни пониски шанси за откажување на пристапот на 3 месеци [OR 0.68 (95% CI 0.36-1.27)]. Студијата вклучуваше АВ фистули и АВ графтови. Покрај тоа што се направи обид анализата да се прилагоди за можните фактори на влијание, тестовите за интеракција или податоците од подгрупата не беа достапни.

Конечно, група од истражувачи ретроспективно го објавиле нивното искуство со интравенски аплицирана стрептокиназа на местото на тромбоза [119]. Од 19 учесници третирани во рок од 4 дена од дијагностицирањето, постапката била успешна кај 16(84%). Кај осумте третирани последователно, тромболизата беше успешна кај 3 (38%) [RR 2.25 (95% CI 0.90-5.61)]. Големината на примерокот беше мала, пресекот произволно избран и анализите едно варијабилни.

• Превод на доказите во препораки

Неуспехот на АВ пристапот е честа и сериозна компликација која води до зголемена употреба на привремени катетри, креирање на пристапи на повеќе места и по неколку години по повеќекратни неуспешни пристапи, да резултира со катастрофална неможност да се изведе хемодијализно лекување. Тромбозата е една од најчестите причини за откажување на пристапот и успешното отстранување на тромбот може да го спаси пристапот од откажување. Интуитивно, би се помислило дека колку порано е превземена интервенција (хируршка или радиолошка), толку поголема е веројатноста дека тоа ќе резултира со успешно спасување на пристапот, бидејќи доцнењето може да резултира само со организирање на тромбот и фиброза. Токму поради ова, повеќето ја сметаат тромбозата на АВ фистула за ургентна состојба, која бара итна интервенција. Како и да е доказите кои ја поддржуваат оваа претпоставка се многу ретки. Не постојат рандомизирани студии кои го проценуваат ефектот од зголемувањето на времето до интервенција (во разумна временска рамка) на исходот од пристапот, а опсервационите податоци се ограничени и се изложени на ризик од пристраност. Покрај тоа, може да има и биолошки причини кои ја предизвикуваат постоечката парадигма. Со оглед на тоа што акутната тромбоза е поврзана со воспаление на сидовите на крвниот сад и ендотелна повреда, таквото рано воспаление може само по себе да биде протромботичко, биолошки е возможно да некое одложување на интервенцијата може да избегне брзо повторување на тромбозата по интервенцијата. Исто така, препораката која што го фаворизира спроведувањето на интервенцијата во најкраток можен рок може да има важни импликации врз обезбедување на услугата и здравствените ресурси. Една од вклучените студии ги проценија причините за доцнење на интервенцијата-поголем дел се должеше на недостатокот и достапноста на единицата за интервентна радиологија [120]. Изјавата која фаворизира брза интервенција може исто така ненамерно да води кон полоши резултати доколку мораат да интервенираат помалку искусни оператори во субоптимални услови во тек на вонредно работно време. Конечно, повеќето случаи на тромбозирање на пристапот се поврзани со одливна стеноза, која што мо-

же да не биде подложна на хируршки третман. Треба да се спроведе соодветно снимање на приливот и одливот и тромбектомијата и стенозата да бидат третирани истовремено [120-123].

Во отсуство на јасно разбирање на промените во моментот, се чини разумно дека времето на интервенцијата е определено од различни фактори, вклучувајќи ја итноста за функционален пристап за дијализа и достапноста на оптимални логистички услови за спроведување на најдобра можна интервенција. Со оглед на тоа што има малку податоци за поддршка на максимално време до интервенција, веќе постоечките податоци поддржуваат интервенција, без оглед на временското одложување. Дури и по два дена, 70% од процедурите се сеуште технички успешни (што одговара на 3 месечна примарна проодност кај 63%), до една недела и околу еден од пет можат технички да бидат спасени [116, 118]. Сето ова го предизвикува широко прифатениот став дека доцната интервенција најверојатно би била залудна. Одредени современи уреди за механичка тромбектомија би можеле да бидат уште поефикасни за враќање на проодноста неколку дена по тромбозирањето [124,125].

Останати упатства за оваа тема

ESVS [34]

Препорачуваме кога има рана тромбоза на васкуларниот пристап, за спасување на истиот тромбектомијата и ревизијата би требало да се спроведат што е можно порано (Ц).

NKF-KDOQI [86]

Тромбектомија на фистулата би требало да се спроведе колку што е можно порано по откривањето на тромбозата, но може да биде успешна и по неколку дена (Б).

GEMAV [35]

Препорачуваме да се стави приоритет на враќање на проодноста кај тромбозирани АВ фистули, по можност во првите 48 часа. Во сите случаи приоритет треба да биде спасувањето на фистулата за да се избегне поставување на централен венски катетер.

Нефролошка асоцијација на Велика Британија [92]

Препорачуваме секој центар да има капацитети за хируршка и радиолошка интервенција за навремен третман на стеноза на АВ фистулата/графт; треба да се развива локална стандардна политика. (1Б)

CSN, KDIGO, KHA-CARI и NICE не обезбедуваат препораки на оваа тема.

Предлози за идно истражување

Адекватно поддржана, проспективна, опсервациона студија насочена кон проценка на стандардизирани мерки за исход според зголемувањето на времето до интервенција анализирано како континуирана варијабла, може да биде информативен одговор на ова прашање. Потребно е да се направи интегрирана здравствено-економска евалуација за проценка за промена на услугата потребна за да се исполни поставениот максимален временски праг до интервенцијата.

ПОГЛАВЈЕ 12. ХИРУРШКИ И ЕНДОВАСКУЛАРНИ ИНТЕРВЕНЦИИ ПРИ ТРОМБОЗА НА АВ ПРИСТАП

Препораки

Предлагаме изборот помеѓу хируршка и ендоваскуларна интервенција за тромбоза на АВ пристап да биде дефиниран во зависност од состојбата на болниот и неговиот васкуларен пристап како и од стручноста, бидејќи нема докази дека еден пристап го подобрува исходот наспроти другиот (2B).

Препорака за клиничка пракса:

- Нема.

Образложение

- Вовед

Традиционално, оклудираниот АВ пристап секогаш се лекувал хируршки. Сепак, во текот на изминатите 20 години, ендоваскуларните техники се повеќе се развиваат и се користат како алтернативна техника за спасување на тромбозираниот васкуларен пристап. Повеќето центри имаат тенденција да претпочитаат или операција или ендоваскуларна интервенција, во зависност од локалната достапност и искуство со било која техника. Имавме за цел да утврдиме кои интервенции-хируршка или ендоваскуларна-има најдобар баланс на ризик-бенефит во спасувањето на АВ пристапот, како за фистули така и за АВ графтови.

- Резиме на доказите

(Додаток 3. Преглед на прашања-РICO формат-Поглавје 12)

(Додаток 4. Стратегии за пребарување-Поглавје 12)

(Додаток 5. Избор на тековни дијаграми на студии-Поглавје 12)

(Додаток 6. Резиме на табела со докази-Поглавје 12)

Идентификувани се три РКС кои споредувале хируршка наспроти ендоваскуларна интервенција или различни видови на ендоваскуларна интервенција едни со други. Населението, интервенциите, компаратори-

те и исходите се разликуваа низ студиите. Сите студии вклучуваа учесници со АВ графтови.

Првата РКС ја спореди ефикасноста на механичката направа за тромбектомија (Amplatz) наспроти конвенционалната хируршка тромбемболектомија кај 174 тромбозирани АВ графтови [126]. Помеѓу 109 пациенти рандомизирани на механичка тромбектомија и 65 лица третирани со хируршки пристап, немаше разлика во непосредниот успех од тромбектомијата и краторочната или долгорочната проодност на графтоот со успешна дијализа. Немаше пријавено детали за разликата во мали и големи несакани дејства помеѓу двете групи. Беа дадени информации од генерирање на секвенци (компјутерски базирани), но студијата го задржа ризикот од пристрасност за повеќето други извори. Немаше информации за тоа дали хируршкиот пристап вклучувал креирање на нова анастомоза, односно проксимализација на АВ пристапот.

Втората РКС беше мултицентрична студија која вклучуваше 120 возрасни лица со неодамна тромбозирани АВ графтови кои беа рандомизирани на хидродинамична тромбектомија (n=62) или пулс спреј тромболиза (n=58), двете ендоваскуларни процедури [127]. Не беа забележани статистички значајни разлики во техничкиот успех (дефиниран со $\geq 80\%$ отстранување на тромбот) или клинички успех (технички успех плус можноста да се обезбеди и оддржи успешна дијализа) на 30 и 90 дена. Слично на тоа, немаше никаква значителна разлика поврзана со губитокот на крв во тек на процедурата и рани или касни компликации. Спротивно на тоа, времето на третманот кај тромбектомијата беше пократко во споредба со тромболитата (16.8 наспроти 23.4 минути; $P < 0.01$), што укажува на тоа дека хидродинамичната тромбектомија може да биде корисна за намалување на времето на постапката без влијание на ефикасноста над тромболитата. Студијата беше нејасна во однос на пристрасноста, бидејќи не беа дадени детали за рандомизацијата и прикривање на распределбата. Сепак, постоеше голем ризик на пристрасност од финансирање заради прогласување на интерес од еден од коавторите.

Третата РКС рандомизираше 40 пациенти со оклудиран АВ графт на лизирај-и-почекај техника со 4 мг на ткивен плазминоген активатор (n=20) или на перкутан уред за тромбектомија (Arrow-Tregetola), исто две ендоваскуларни интервенции [128]. Во дополнение, 20 непоследователни пациенти со тромбозирани синтетички АВ графтови кои беа рандомизирани да ја поминат техниката на лизирање со урокиназа (250 000 ИЕ) како дел од претходната клиничка студија служејќи како историска контрола. Непосредната стапка на анатомски успех беше 95% и кај двете групи, техниката на ткивен плазминоген активатор лизирај-и-почекај и групата на перкутанна тромбектомија. Средното време до обновување на

протоколот беше сигнификантно пократко за техниката на лизирај-и-почекај со ткивниот плазминоген активатор наспроти перкутана тромбектомија (10 наспроти 19 минути; $P < 0.01$), иако немаше никаква разлика во средното време на процедурата. Не се појавиле хеморагични компликации во групата на перкутана тромбектомија. Спротивно на тоа, седум епизоди на крварење се случиле кај 6 пациенти третираны со ткивен плазминоген активатор и 4 од 20 пациенти кои биле подложени на лизирај-и-почекај со урокиназа имале мало крварење на местото на пункцијата. Три-месечната стапка на примарна проодност беше 65% кај лизирај-и-почекај со ткивен плазминоген активатор, 65% кај перкутана тромбектомија и 60% кај лизирај-и-почекај со урокиназа. Со оглед на недостатокот од дадени информации, ризикот за пристрасност кај студијата остана нејасен за повеќето од разгледуваните предмети.

• Превод на доказите во препораки

Постојат малку рандомизирани достапни докази за решавање на овој проблем. Трите пронајдени РКС главно беа дизајнирани да ги оценат ефикасноста или супериорноста и безбедноста на специфични (ендоваскуларни) техники или уреди наместо споредување, по генерално, хируршки над ендоваскуларни процедури за тромбозирани АВ пристап. Покрај тоа, ниту една студија не споредила некоја од достапните процедури кај АВ фистули, сите учесници имале АВ графтови. На крај, хируршките исходи се пристрасни ако во хируршкиот третман е вклучена нова анастомоза, односно проксимализација на АВ пристапот. Опсервационите студии укажуваат на тоа дека тромбектомии со адјувантен третман за корекција на посотечкиот проблем резултираа со подобри исходи од ендоваскуларната интервенција [129]. Соодветен компаратор е хируршка балон тромбектомија (без да ја промени анастомозата) наспроти ендоваскуларна интервенција. Таква студија не е спроведена. Оваа хетерогеност на процедури кои се користат, типот на интервенции и компаратори и анализирани исходи не спречуваат да изготвиме конечни заклучоци или препораки за фаворизирање на еден пристап наспроти друг.

Останати упатства на оваа тема

CSN [90]

Третман на тромбоза кај АВ графт со фармакомеханичка или механичка тромболиза или хируршка тромбектомија (оцена Д).

ESVS [34]

Хируршки или ендоваскуларни методи треба да се земат во предвид како третман на доцна тромбоза на васкуларен пристап во зависност од стручноста

на центарот. (Па-Б) Третманот на тромбоза на васкуларниот пристап треба да вклучува периперативна дијагностика и третман на каква било поврзана стеноза (I-Ц).

GEMAV [35]

Препорачуваме да се спроведе снимање по воспоставување на проодноста на АВ фистулата. Ова треба да се изврши веднаш по тромбектомијата за да се детектира можна стеноза која има потреба од третман. Првично препорачуваме секундарната тромбозата на јукста-анастомотична стеноза на нативна АВ фистула да биде третирана со хируршка процедура се додека техниката не побара пласирање на централен венски катетер.

Препорачуваме воспоставувањето на проодноста после тромбоза на нативна АВ фистула која не е поврзана со јукста-анастомотична стеноза со употреба на хируршки третман или со ендоваскуларна терапија користејќи механичка тромбектомија или уреди за аспирација, доколку е тоа потребно.

Препорачуваме за воспоставување на проодноста на тромбозирани протетични АВ фистули да се користи хируршки или ендоваскуларен третман.

Препорачуваме елективен избор на интервенција да се изведе на дисфункционална АВ фистула со сигнификантна стеноза наместо враќање на проодноста после тромбоза. Препорачуваме да се направи обид за враќање на проодноста кај тромбозирани АВ фистули наместо да се креира нова фистула и да се постави централен венски катетер, бидејќи тоа е поврзано со пониски здравствени трошоци, пониски стапки на хоспитализација и понизок морбидитет и морталитет.

KDIGO, NKF-KDOQI, KHA-CARI и NICE не обезбедија тековни препораки на оваа тема.

Предлози за идно истражување

Со оглед на недостатокот на докази кои докажуваат супериорност на хируршкиот над ендоваскуларниот третман за третирање на тромбоза на фистула, соодветно поддржувани РКС обезбедуваат податоци за истиот тип на васкуларен пристап/проблем (на пр. примарна или рекурентна тромбоза, нативна фистула/графт) и било кој тип на процедура би бил високо информативен. Студиите би требало да бидат насочени кон истиот основен сет на исходи кои што треба да се сметаат за суштински во одговарањето на прашања од истражувањето, како што се насочени крајни точки на ефикасност (вклучувајќи но и не ограничувајќи се на анатомска и клиничка стапка на успех во утврдените временски точки, времетраењето на процедурата и долгорочна проодност со успешна дијализа) и безбедносниот профил, особено во однос на пери- и постпроцедуралното крварење. Селекцијата меѓу популацијата и миними-

зирање на потенцијалната пристрасност се исто така клучни прашања со оглед на невозможности, заради природата на интервенцијата со елиминирање на перформансите и детектирање на пристрасноста преку слепо оценување на пациентите, истражувачите и исходите.

ДОПОЛНИТЕЛНИ ИНФОРМАЦИИ

Дополнителните информанции се достапни на интернет страната на 'ndt'.

ПРИЗНАНИЈА. Би сакале да искажеме искрена благодарност до сите луѓе кои го посветија своето време и ентузијазам да ни помогнат да ги опфатиме упатствата и идентификуваме приоритетните теми. Ова беше клуч за да се обезбеди упатство кое ќе ги покрие клиничките проблеми што се важни за пациентите, нивните старатели и здравствените професионалци за кои и е изработен овој документ. Нашата благодарност оди и до нашите пријатели од КНА-CARI за споделување на нивните табели со податоци за одредени избрани теми за да се избегне дуплирање на напорите. Ние би сакале да ги истакнеме сите внатрешни рецензенти за времето одвоено за критички да ги прочитаат нацртите од овој документ и да ни го дадат својот коментар: Daniel Abramowicz, Sevcan A. Bakkaloglu, Adrian Covic, Lucia Del Vecchio, Mariusz Kusztal, Elizabeth Lindley, António Norton de Matos, Joris Rotmans, Gocse Spasovski, James Tattersall и Andrzej Wiecek. Ние силно веруваме дека допринесоа во квалитетот на упатството и помогнаа да се зголеми практичноста вредност. Посебна благодарност оди до колегите од седиштето на ERA-EDTA за нивната помош во дистрибуирање до нивното членство во обид да се привлече што е можно поширока публика за учество во процесот на надворешниот преглед. Конечно, благодарно ја признаваме внимателната проценка на нацрт-упатството од надворешните рецензенти. Оние надворешни рецензенти кои се согласија да го вклучат своето име се Saeed Ahmed, Maria Dolores Arenas, Simge Bardak, Cícily Brenestahl, Gianni Cappelli, Eleni Chelioti, Omar Dahmani, Cristiana David, Jose Luis Del Pozo, Vasilios Devetzis, Christine Dipchand, Dimitrios Divanis, Robert Ekart, Theodoros Eleftheriadis, Victor Frajewicki, Gopalakrishna Gandikota, Davide Giunzioni, Özant Helvacı, Swapnil Hiremath, Aleksandar Jankovic, Stavros Kakkos, Hideki Kawanishi, Rumeysa Kazancioglu, Krzysztof Letachowicz, Kelvin Leung, Leandro Lucca, Jennifer Macrae, Carlo Maria Massara, Walid Omais, Hoon Suk Park, Drasko Pavlovic, Aivars Petersons, Vladimir Petkov, Bui Pham Van, Vladimir Premru, Vladimir Rysnyanskiy, Esteban Siga, Arunkumar Subbiah, Mihály Tapolyai, Dominik Uehlinger, Semitha Utham, Katarzyna Wyskida, Dorsaf Zellema. УКП ќе ги земе во предвид сите вредни коментари и во

соодветно време ќе ги инкорпорираат предложениите промени во финалниот документ.

РЕФЕРЕНЦИИ

1. Evangelidis N, Tong A, Manns B. *et al.* Developing a set of core outcomes for trials in hemodialysis: an international delphi survey. *Am J Kidney Dis* 2017; 70: 464-475.
2. Tordoir J, Canaud B, Haage P, *et al.* EBPG on vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: ii88-ii117.
3. Zoccali C, Abramowicz D, Cannata-Andia JB, *et al.* European best practice quo vadis? From European best practice guidelines (EBPG) to European renal best practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2162-2166.
4. Viecelli AK, Tong A, O'Lone E, *et al.* Report of the Standardized Outcomes in Nephrology-Hemodialysis (SONGHD) consensus workshop on establishing a core outcome measure for hemodialysis vascular access. *Am J Kidney Dis* 2018; 71: 690-700.
5. van der Veer SN, Haller MC, Pittens C, *et al.* Setting priorities for optimizing vascular access decision making – an international survey of patients and clinicians. *PLoS One* 2015; 10: e0128228.
6. Cross NB, Craig JC, Webster AC. Asking the right question and finding the right answers. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15: 8-11.
7. Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, *et al.* External validation of a measurement tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR). *PLoS One* 2007; 2: e1350.
8. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ* 2011; 343: d5928.
9. Wells G, Shea B, O'Connell D, *et al.* *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non-Randomized Studies in Meta-Analysis.* http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. (1 September 2015, date last accessed).
10. Whiting PF, Rutjes AS, Westwood ME, *et al.* Quadas-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155: 529-536.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924.
12. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401-406.
13. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, *et al.* Antiplatelet therapy to prevent hemodialysis vascular access failure: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 112-122.
14. Tanner NC, Da Silva A. Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD002786.
15. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, *et al.* Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD008834.
16. Viecelli AK, Irish AB, Polkinghorne KR, *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation to prevent arteriovenous fistula and graft failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2018; 72: 50-61.
17. Bashar K, Healy D, Browne LD, *et al.* Role of far infrared therapy in dialysis arterio-venous fistula maturation and survival: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e104931.

18. Wan Q, Yang S, Li L, *et al.* Effects of far infrared therapy on arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: a meta-analysis. *Renal Failure* 2017; 39: 613-622.
19. Smith GE, Souroullas P, Cayton T, *et al.* A systematic review and metaanalysis of systemic intraoperative anticoagulation during arteriovenous access formation for dialysis. *J Vasc Access* 2016; 17: 1-5.
20. Harter HR, Burch JW, Majerus PW, *et al.* Prevention of thrombosis in patients on hemodialysis by low-dose aspirin. *N Engl J Med* 1979; 301: 577-579.
21. Dixon BS, Beck GJ, Vazquez MA, *et al.* Effect of dipyridamole plus aspirin on hemodialysis graft patency. *N Engl J Med* 2009; 360: 2191-2201.
22. Middleton D, Deichsel G. *The Prophylaxis of Thrombosis in New Arteriovenous Dialysis Shunts in the Arm by Low Dose Acetylsalicylic Acid and Dipyridamole.* Berlin: Boehringer Ingelheim, 1992.
23. Taber T, Maikranz P, Haag B, *et al.* Hemodialysis vascular graft stenosis may be altered by lowmolecular weight dextran (LMD), but not by aspirin (ASA). *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 397.
24. Abacilar AF, Atalay H, Dogan OF. Oral prostacycline analog and clopidogrel combination provides early maturation and long-term survival after arteriovenous fistula creation: a randomized controlled study. *Indian J Nephrol* 2015; 25: 136-142.
25. Bleyer A, Kidd K, Wilson S, *et al.* The effect of topically applied vonapanitase on fistula outcomes: results of the patency-1 trial. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: A2
26. Wasse H, Huang R, Long Q *et al.* Very high-dose cholecalciferol and arteriovenous fistula maturation in ESRD: a randomized, double-blind, placebo- controlled pilot study. *J Vasc Access* 2014; 15: 88-94.
27. Field M, McGrogan D, Marie Y, *et al.* Randomized clinical trial of the use of glyceryl trinitrate patches to aid arteriovenous fistula maturation. *Br J Surg* 2016; 103: 1269-1275.
28. Rongrong W, Li D, Guangqing Z, *et al.* The effects of iontophoretic injections of Salvia miltiorrhiza on the maturation of the arteriovenous fistula: a randomized controlled trial. *Altern Ther Health Med* 2016; 22: 18-22.
29. Voorzaat BM, van Schaik J, van der Bogt KEA, *et al.* Improvement of radiocephalic fistula maturation: rationale and design of the Liposomal Prednisolone to Improve Hemodialysis Fistula Maturation (LIPMAT) study-a randomized controlled trial. *J Vasc Access* 2017; 18: 114-117.
30. Andrassy K, Malluche H, Bornefeld H, *et al.* Prevention of p.o. clotting of av. cimino fistulae with acetylsalicylic acid. Results of a prospective double blind study. *Klin Wochenschr* 1974; 52: 348-349.
31. Chen L, Ling YS, Lin CH, *et al.* Combined use of heparin and anisodamine reduces the risk of early thrombosis in native arteriovenous fistula. *Vascular* 2013; 21: 369-374.
32. Irish AB, Viecelli AK, Hawley CM, *et al.* Effect of fish oil supplementation and aspirin use on arteriovenous fistula failure in patients requiring hemodialysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 184-193.
33. Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, *et al.* Continuation versus discontinuation of antiplatelet therapy for bleeding and ischaemic events in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7: CD012584.
34. Schmidli J, Widmer MK, Basile C, *et al.* Vascular access: 2018 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 55: 757-818.
35. Ibeas J, Roca-Tey R, Vallespin J, *et al.* Spanish clinical guidelines on vascular access for haemodialysis. *Nefrologia* 2017; 37(Suppl 1): 1-191.
36. Ismail A, Abushouk AI, Bekhet AH, *et al.* Regional versus local anesthesia for arteriovenous fistula creation in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Access* 2017; 18: 177-184.
37. Bashar K, Medani M, Bashar H, *et al.* End-to-side versus side-to-side anastomosis in upper limb arteriovenous fistula for dialysis access: a systematic review and a meta-analysis. *Ann Vasc Surg* 2018; 47: 43-53.
38. Aitken E, Jackson A, Kearns R, *et al.* Effect of regional versus local anaesthesia on outcome after arteriovenous fistula creation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 1067-1074.
39. Meena S, Arya V, Sen I, *et al.* Ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus anaesthesia improves arteriovenous fistula flow characteristics in end-stage renal disease patients. *South Afr J Anaesth Analg* 2015; 21: 12-15.
40. Shoshiashvili V, Tataradze A, Beglarishvili L *et al.* Influence of type of anesthesia on hemodynamic parameters and outcome of dialysis arteriovenous fistula operations. *Georgian Med News* 2015; 249: 20-27.
41. Sahin L, Gul R, Mizrak A, *et al.* Ultrasound-guided infraclavicular brachial plexus block enhances postoperative blood flow in arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg* 2011; 54: 749-753.
42. Thomsen M, Bengtsson M, Lassvik C, *et al.* Adjuvant intravenous sympathetic block with guanethidine in construction of arteriovenous fistulas for blood access. *Acta Chir Scand* 1983; 149: 141-145.
43. Yildirim V, Doganci S, Yanarates O, *et al.* Does preemptive stellate ganglion blockage increase the patency of radiocephalic arteriovenous fistula? *Scand Cardiovasc J* 2006; 40: 380-384.
44. Wedgwood KR, Wiggins PA, Guillou PJ. A prospective study of end-to-side vs. side-to-side arteriovenous fistulas for haemodialysis. *Br J Surg* 1984; 71: 640-642.
45. Mozaffar M, Fallah M, Lotfollahzadeh S, *et al.* Comparison of efficacy of side to side versus end to side arteriovenous fistulae formation in chronic renal failure as a permanent hemodialysis access. *Nephro-Urol Monthly* 2013; 5: 827-830.
46. Khan MW, Khan MM, Qadir I, *et al.* Comparative study of efficacy of end-to-side with side-to-side arteriovenous fistula in patients on hemodialysis. *Pakistan J Med Health Sci* 2015; 9: 235-238.
47. Schild AF, Raines J. Preliminary prospective randomized experience with vascular clips in the creation of arteriovenous fistulae for hemodialysis. *Am J Surg* 1999; 178: 33-37.
48. Walker S. U Clips for arteriovenous anastomosis: a pilot, randomized study. *ANZ J Surg* 2012; 82: 630-632.
49. Zeebregts CJ, van den Dungen JJ, van Det RJ, *et al.* Randomized clinical trial of continuous sutures or non-penetrating clips for radiocephalic arteriovenous fistula. *Br J Surg* 2004; 91: 1438-1442.
50. Beigi AA, Masoudpour H, Alavi M. The effect of ligation of the distal vein in snuff-box arteriovenous fistula. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20: 1110-1114.
51. Laskar M, Cornu E, Leman A, *et al.* Anastomosis of small caliber vessels. Comparison between continuous or interrupted suture. *Presse Med* 1988; 17: 1152-1153.
52. Kakkos SK, Tsolakis IA, Papadoulas SI, *et al.* Randomized controlled trial comparing primary and staged basilic vein transposition. *Front Surg* 2015; 2: 14.
53. Veroux P, Giaquinta A, Tallarita T, *et al.* Primary balloon angioplasty of small (<2 mm) cephalic veins improves primary patency of arteriovenous fistulae and decreases reintervention rates. *J Vasc Surg* 2013; 57: 131-136.
54. Tordoir JHM, Zonnebeld N, van Loon MM, *et al.* Surgical and endovascular intervention for dialysis access maturation failure during and after arteriovenous fistula surgery: review of the evidence. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 55: 240-248.

55. DerDerian T, Hingorani A, Boniviscage P, *et al.* Acute complications after balloon-assisted maturation. *Ann Vasc Surg* 2014; 28: 1275-1279.
56. Lee T, Tindni A, Roy-Chaudhury P. Improved cumulative survival in fistulas requiring surgical interventions to promote fistula maturation compared with endovascular interventions. *Semin Dial* 2013; 26: 85-89.
57. Long B, Brichart N, Lermusiaux P, *et al.* Management of perianastomotic stenosis of direct wrist autogenous radial-cephalic arteriovenous accesses for dialysis. *J Vasc Surg* 2011; 53: 108-114.
58. Harms J, Rangarajan S, Young C, *et al.* Outcomes of arteriovenous fistulas and grafts with or without intervention before successful use. *J Vasc Surg* 2016; 64: 155-162.
59. Workgroup VA. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(Suppl 1): S176-S247.
60. Salimi F, Majd NG, Moradi M, *et al.* Assessment of effects of upper extremity exercise with arm tourniquet on maturity of arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *J Vasc Access* 2013; 14: 239-244.
61. Kong S, Lee KS, Kim J, *et al.* The effect of two different hand exercises on grip strength, forearm circumference, and vascular maturation in patients who underwent arteriovenous fistula surgery. *Ann Rehabil Med* 2014; 38: 648-657.
62. Fontseré N, Mestres G, Yugueros X, *et al.* Effect of a postoperative exercise program on arteriovenous fistula maturation: a randomized controlled trial. *Hemodial Int* 2016; 20: 306-314.
63. Desai S, Mitra A, Arkans E, *et al.* Early application of an intermittent pneumatic compression device is safe and results in proximal arteriovenous fistula enlargement. *J Vasc Access* 2019; 20: 24-30.
64. Bennion R, Hiatt JR, Williams R, *et al.* A randomized, prospective study of perioperative antimicrobial prophylaxis for vascular access surgery. *J Cardiovasc Surg* 1985; 26: 270-274.
65. Zibari G, Gadallah M, Landreneau M, *et al.* Preoperative vancomycin prophylaxis decreases incidence of postoperative hemodialysis vascular access infections. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 343-348.
66. National Institute for Health and Care Excellence. *Surgical Site Infections: Prevention and Treatment*. NICE Guideline CG74. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg74>; London: National Institute for Health and Care Excellence.
67. Al Shakarchi J, Inston N. Early cannulation grafts for haemodialysis: an updated systematic review. *J Vasc Access* 2019; 20: 123-127.
68. Rayner HC, Pisoni RL, Gillespie BW, *et al.* Creation, cannulation and survival of arteriovenous fistulae: data from the dialysis outcomes and practice patterns study. *Kidney Int* 2003; 63: 323-330.
69. Saran R, Dykstra DM, Pisoni RL, *et al.* Timing of first cannulation and vascular access failure in haemodialysis: an analysis of practice patterns at dialysis facilities in the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2334-2340.
70. Medkouri G, Aghai R, Anabi A, *et al.* Analysis of vascular access in hemodialysis patients: a report from a dialysis unit in Casablanca. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2006; 17: 516-520.
71. Culp K, Flanigan M, Taylor L, *et al.* Vascular access thrombosis in new hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 341-346.
72. 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.
73. Wilmink T, Hollingworth L, Stevenson T, *et al.* Is early cannulation of an arteriovenous fistula associated with early failure of the fistula? *J Vasc Access* 2017; 18: 92-97.
74. Wilmink T, Powers S, Hollingworth L, *et al.* Effect of first cannulation time and dialysis machine blood flows on survival of arteriovenous fistulas. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 841-846.
75. Allon M, Imrey PB, Cheung AK, *et al.* Relationships between clinical processes and arteriovenous fistula cannulation and maturation: a multicenter prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2018; 71: 677-689.
76. Ferring M, Henderson J, Wilmink T. Accuracy of early postoperative clinical and ultrasound examination of arteriovenous fistulae to predict dialysis use. *J Vasc Access* 2014; 15: 291-297.
77. Jaber A, Muradali D, Marticorena RM, *et al.* Arteriovenous fistulas for hemodialysis: application of high-frequency US to assess vein wall morphology for cannulation readiness. *Radiology* 2011; 261: 616-624.
78. Robbin ML, Chamberlain NE, Lockhart ME, *et al.* Hemodialysis arteriovenous fistula maturity: US evaluation. *Radiology* 2002; 225: 59-64.
79. 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: 207-213.
80. Sotturrai VS, Stephens A, Champagne L, *et al.* Comparative results of early and delayed cannulation of arteriovenous graft in haemodialysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 139-141.
81. Feldman L, Shani M, Mursi J, *et al.* Effect of timing of the first cannulation on survival of arteriovenous hemodialysis grafts. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 60-64.
82. Dawidson IJA, Ar'Rajab A, Melone D, *et al.* Early use of the Gore-Tex stretch graft. *Blood Purif* 1996; 14: 337-344.
83. Glickman MH, Burgess J, Cull D, *et al.* Prospective multicenter study with a 1-year analysis of a new vascular graft used for early cannulation in patients undergoing hemodialysis. *J Vasc Surg* 2015; 62: 434-441.
84. Hakaim AG, Scott TE. Durability of early prosthetic dialysis graft cannulation: results of a prospective, nonrandomized clinical trial. *J Vasc Surg* 1997; 25: 1002-1005; discussion 1005-1006.
85. Fan PY, Schwab SJ. Vascular access: concepts for the 1990s. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1-11.
86. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(Suppl 1): S1-S322.
87. Ravani P, Quinn RR, Oliver MJ, *et al.* Pre-emptive correction for haemodialysis arteriovenous access stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1: CD010709.
88. Aragoncillo I, Abad S, Caldes S, *et al.* Adding access blood flow surveillance reduces thrombosis and improves arteriovenous fistula patency: a randomized controlled trial. *J Vasc Access* 2017; 18: 352-358.
89. Aragoncillo I, Amezcua Y, Caldes S, *et al.* The impact of access blood flow surveillance on reduction of thrombosis in native arteriovenous fistula: a randomized clinical trial. *J Vasc Access* 2016; 17: 13-19.
90. Jindal K, Chan CT, Deziel C, *et al.* Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(3 Suppl 1): S1-S27.
91. National Institute for Health and Care Excellence. *Renal Replacement Therapy Services for Adults*. NICE Guideline QS72. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs72>. (15 December 2018, date last accessed).
92. Kumwenda M, Mitra S, Reid C. *Clinical Practice Guideline-Vascular Access for Haemodialysis*, 6th edn. <https://renal>.

- org/wp-content/uploads/2017/06/vascular-access.pdf. (15 December 2018, date last accessed).
93. Coleman C, Tuttle L, Teevan C, *et al.* Antiplatelet agents for the prevention of arteriovenous fistula and graft thrombosis: a meta analysis [provisional abstract]. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1239-1244.
 94. Kaufman JS, Connor TZ, Zhang JH, *et al.* Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2313-2321.
 95. Kooistra MP, van Es A, Marx JJ, *et al.* Low-dose aspirin does not prevent thrombovascular accidents in low-risk haemodialysis patients during treatment with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1115-1120.
 96. Kim M, Kim JU, Kim SM, *et al.* Effectiveness of beraprost sodium in maintaining vascular access patency in patients on hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2017; 49: 1287-1295.
 97. Sreedhara R, Himmelfarb J, Lazarus J, *et al.* Anti-platelet therapy in graft thrombosis: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Kidney Int* 1994; 45: 1477-1483.
 98. Crowther MA, Clase CM, Margetts PJ, *et al.* Low-intensity warfarin is ineffective for the prevention of PTFE graft failure in patients on hemodialysis: a randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2331-2337.
 99. Grudzinski A, Mendelssohn D, Pierratos A, *et al.* A systematic review of buttonhole cannulation practices and outcomes. *Semin Dial* 2013; 26: 465-475.
 100. Wong B, Muneer M, Wiebe N, *et al.* Buttonhole versus rope-ladder cannulation of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 918-936.
 101. Muir CA, Kotwal SS, Hawley CM, *et al.* Buttonhole cannulation and clinical outcomes in a home hemodialysis cohort and systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 110-119.
 102. Vaux E, King J, Lloyd S, *et al.* Effect of buttonhole cannulation with a polycarbonate PEG on in-center hemodialysis fistula outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 81-88.
 103. Toma S, Shinzato T, Fukui H, *et al.* A timesaving method to create a fixed puncture route for the buttonhole technique. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2118-2121.
 104. Struthers J, Allan A, Peel R, *et al.* Buttonhole needling of arteriovenous fistulae: a randomized controlled trial. *ASAIO J* 2010; 56: 319-322.
 105. Chow J, Rayment G, San Miguel S, *et al.* A randomised controlled trial of buttonhole cannulation for the prevention of fistula access complications. *J Ren Care* 2011; 37: 85-93.
 106. MacRae J, Ahmed S, Atkar R, *et al.* A randomized trial comparing buttonhole with rope ladder needling in conventional hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1632-1638.
 107. MacRae J, Ahmed S, Hemmelgam B. Arteriovenous fistula survival and needling technique: long-term results from a randomized buttonhole trial. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 636-642.
 108. Parisotto MT, Schoder VU, Miriunis C, *et al.* Cannulation technique influences arteriovenous fistula and graft survival. *Kidney Int* 2014; 86: 790-797.
 109. Nesrallah GE, Mustafa RA, MacRae J, *et al.* Canadian Society of Nephrology guidelines for the management of patients with ESRD treated with intensive hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 187-198.
 110. Vale E, Lopez-Vargas P, Polkinghorne K. *Nursing Care of Arteriovenous Fistula/arteriovenous Graft*. http://www.cari.org.au/Dialysis/dialysis%20vascular%20access/Nursing_care_of_AVF_AVG.pdf. Accessed 15 December 2018.
 111. Upadhyay C, Cameron K, Murphy L, *et al.* Measuring pain in patients undergoing hemodialysis: a review of pain assessment tools. *Clin Kidney J* 2014; 7: 367-372.
 112. Moore J, Jarvis E. Comparison of large-gauge hollow-bore haemodialysis access needles: a randomised controlled trial. *Nephrology* 2015; 20: 60-89.
 113. Morselli C, Chiari P, Aliberti T, *et al.* Sharp versus blunt dialysis needle use with buttonhole method: open randomised trial. *J Renal Care* 2015; 41: 213-221.
 114. Marticorena RM, Dacouris N, Donnelly SM. Randomized pilot study to compare metal needles versus plastic cannulae in the development of complications in hemodialysis access. *J Vasc Access* 2018; 19: 272-282.
 115. Beathard GA. Successful treatment of the chronically thrombosed dialysis access graft: resuscitation of dead grafts. *Semin Dial* 2006; 19: 417-420.
 116. Diskin CJ, Stokes TJ, Panus LW, *et al.* The importance of timing of surgery for hemodialysis vascular access thrombectomy. *Nephron* 1997; 75: 233-237.
 117. Sadaghianloo N, Jean-Baptiste E, Gaid H, *et al.* Early surgical thrombectomy improves salvage of thrombosed vascular accesses. *J Vasc Surg* 2014; 59: 1377-1384.e2.
 118. El-Damanawi R, Kershaw S, Campbell G, *et al.* Successful restoration of arteriovenous dialysis access patency after late intervention. *Clin Kidney J* 2015; 8: 82-86.
 119. Graor RA, Risius B, Denny KM, *et al.* Local thrombolysis in the treatment of thrombosed arteries, bypass grafts, and arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg* 1985; 2: 406-414.
 120. Beathard GA. Percutaneous transvenous angioplasty in the treatment of vascular access stenosis. *Kidney Int* 1992; 42: 1390-1397.
 121. Cohen MA, Kumpe DA, Durham JD, *et al.* Improved treatment of thrombosed hemodialysis access sites with thrombolysis and angioplasty. *Kidney Int* 1994; 46: 1375-1380.
 122. Kanterman RY, Vesely TM, Pilgram TK, *et al.* Dialysis access grafts: anatomic location of venous stenosis and results of angioplasty. *Radiology* 1995; 195: 135-139.
 123. Trerotola SO, Vesely TM, Lund GB, *et al.* Treatment of thrombosed hemodialysis access grafts: Arrow-Trerotola percutaneous thrombolytic device versus pulse-spray thrombolysis. Arrow-Trerotola Percutaneous Thrombolytic Device Clinical Trial. *Radiology* 1998; 206: 403-414.
 124. Maleux G, De Coster B, Laenen A, *et al.* Percutaneous rheolytic thrombectomy of thrombosed autogenous dialysis fistulas: technical results, clinical outcome, and factors influencing patency. *J Endovasc Ther* 2015; 22: 80-86.
 125. Marcelin C, D'Souza S, Le Bras Y, *et al.* Mechanical thrombectomy in acute thrombosis of dialysis arteriovenous fistulae and grafts using a vacuum-assisted thrombectomy catheter: a multicenter study. *J Vasc Interv Radiol* 2018; 29: 993-997.
 126. Uflacker R, Rajagopalan P, Selby J, *et al.* Thrombosed dialysis access grafts: randomized comparison of the Amplatz thrombectomy device and surgical thromboembolotomy. *Eur Radiol* 2004; 14: 2009-2014.
 127. Barth KH, Gosnell MR, Palestrant AM, *et al.* Hydrodynamic thrombectomy system versus pulse-spray thrombolysis for thrombosed hemodialysis grafts: a multicenter prospective randomized comparison. *Radiology* 2000; 217: 678-684.
 128. Vogel PM, Bansal V, Marshall MW. Thrombosed hemodialysis grafts: lyse and wait with tissue plasminogen activator or urokinase compared to mechanical thrombolysis with the Arrow-Trerotola percutaneous thrombolytic device. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 1157-1165.
 129. Lambert G, Freedman J, Jaffe S, *et al.* Comparison of surgical and radiological interventions for thrombosed arteriovenous access. *J Vasc Access* 2018; 19: 555-560. Received: 6.3.2019; Editorial decision: 19.3.2019.

УПАТСТВО ЗА ПРИЈАВА НА ТРУД ОД СОРАБОТНИЦИТЕ НА ММП

"Македонски медицински преглед" (ММП) е стручно списание на Македонското лекарско друштво, првенствено наменето на лекарите од општа практика, специјалистите од одделните медицински дисциплини и истражувачите во областа на базичните медицински и други сродни науки.

Списанието ги има следниве рубрики и категории на трудови:

1. **Изворни трудови**
2. **Соопштувања за клинички и лабораториски искуства**
3. **Прикази на случаи**
4. **Од практика за практика**
5. **Едукативни статии**
6. **Вариане** (писма од редакцијата, општествена хроника, прикази на книги, извештаи од конгреси, симпозиуми и други стручни собири, рубриката „Во сеќавање,, и др).

Изворните трудови имаат белези на научни трудови, додека трудовите категоризирани во рубриците 2-5 имаат белези на стручни трудови.

Во ММП се објавуваат трудови на членовите на МЛД или на членови на други стручни здруженија. Авторите се одговорни за почитувањето на етичките начела при медицинските истражувања, а изнесените ставови, изведени од анализата на сопствените резултати, не се нужно и ставови на Редакцијата на ММП.

Редакцијата ги испраќа ракописите на стручна рецензија; рецензентот (ите) и Редакцијата ја определуваат дефинитивната категоризација на ракописот кој е прифатен за печатење. Редакцијата го задржува правото ракописите да ги печати според рецензирианиот приоритет.

Упатството за соработниците на ММП е во согласност со Ванкуверските правила за изедначени барања за ракописите кои се праќаат до биомедицинските списанија.

1. ТЕКСТ НА РАКОПИСОТ

Сите ракописи се испраќаат во електронска форма на електронската адреса (е-маил) на МЛД-ММП, со двоен проред и најмногу 28 редови на страница. Трудот се поднесува на англиски јазик латиничен фонт Тимес Нењ Роман големина 12 и апстракт на македонски јазик. Лево, горе и долу треба да се остави слободна маргина од најмалку 3 см, а десно од 2,5 см.. Редниот број на страниците се пишува во десниот горен агол.

Ракописот на трудот треба да е придружен со писмо на првиот автор, со изјава дека истиот текст не е веќе објавен или поднесен/прифатен за печатење во друго списание или стручна публикација и со потврда дека ракописот е прегледан и одобрен од сите коавтори, односно со придружна декларација за евентуален конфликт на интереси со некој од авторите.

Насловната страна треба да има: наслов на македонски и англиски, имиња и презимиња на авторите, како и институциите на кои им припаѓаат, имињата на авторите и насловот на установата се поврзуваат со арапски бројки; автор за кореспонденција со сите детали (тел. е-маил); категорија на трудот; краток наслов (до 65 карактери заедно со празниот простор); како и информација за придонесот за трудот на секој коавтор (идеја, дизајн, собирање на податоци, статистичка обработка, пишување на трудот).

Насловот треба концизно да ја изрази содржината на трудот. Се препорачува да се избегнува употреба на кратенки во насловот.

Изворните трудови и соопштувањата го имаат следниов формален редослед: насловна страна, извадок на македонски јазик (вовед, методи, резултати, заклучок) со клучни зборови, извадок на македонски јазик со клучни зборови, вовед, материјал и методи, резултати, дискусија и заклучоци, литература и прилози (табели, графици и слики) и легенди за прилозите во еден фајл.

Приказите на случаи треба да содржат вовед, детален приказ на случајот, дискусија со заклучок и литература со прилози.

Извадокот на македонски јазик треба да содржи најмногу 250 зборови и да биде структуриран со сите битни чинители изнесени во трудот: вовед со целта на трудот, методот, резултати (со нумерички податоци) и заклучоци. Заедно со извадокот, треба да се достават и до 5 клучни, индексни зборови.

Извадокот на англиски јазик мора да е со содржина идентична со содржината на извадокот на македонски јазик. Клучните зборови треба да се во согласност со MeCX (Медицал Сибјецт Хеадингс) листата на Индеџ Медицус.

Воведот треба да претставува краток и јасен приказ на испитуваниот проблем и целите на истражувањето, со наведување на етичкиот комитет односно институцијата која го одобрила испитувањето (клиничка студија која се работи според принципите на Хелсиншката декларација за пациентите и нивните права).

Методите треба да бидат точно назначени, за да се овозможи повторување на прикажаното истражување. Особено е важно да се прецизираат критериумите за селекција на опсервираните случаи, воведените модификации на веќе познатите методи, како и идентификација на употребените лекови според генеричното име, дозите и начинот на администрација.

Резултатите треба да се прикажат јасно, по логичен редослед. Резултатите се изнесуваат во стандардните СИ единици. Во текстот треба да се назначи оптималното место каде ќе се вметнат табелите и илустрациите, за да се избегне непотребното повторување на изнесените податоци. Значајноста на резултатите треба да се обработи статистички, со детален опис на употребените статистички методи на крајот на делот *методи*.

Дискусијата треба да ги истакне импликациите од добиените резултати, споредени со постојните сознанија за испитуваниот проблем.

Заклучоците треба да не бидат подолги од 150 зборови.

2. ПРИЛОЗИ

Како прилог-документација на трудовите предложени за печатење, може да се достават до 5 прилога (табели, фигури,/слики - илустрации).

Табелите се доставуваат на крајот на трудот во истиот фајл. Секоја табела треба да има свој наслов и реден број кој ја поврзува со текстот. Хоризонтални и вертикални линии на табелата не се дозволени; ознаките на колоните во табелата се пишуваат скратено или со симбол, а нивното објаснување се пишува на дното на табелата, во вид на легенда.

Илустрациите се доставуваат со реден број како слика во црно-бела техника, а секоја слика треба да е придружена со легенда (опис).

Микрофотографиите може да содржат посебни ознаки во вид на стрелки или симболи. Покрај описот на сликата, мора да се наведе и зголемувањето и видот на боењето на препаратот (ако тоа веќе не е направено во секцијата *материјал и методи*).

Сите ознаки на фотографиите мора да бидат доволно големи, за да може јасно да се распознаат и по смалувањето во печатницата, при нивното вклучување во печатената страница на списанието.

