



**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ, СКОПЈЕ
ЈЗУ Универзитетска клиника за дерматологија**

Ивана Дохчева Карајованов

**ЕВАЛУАЦИЈА НА МУКО-КУТАНИТЕ ПРОМЕНИ И КОРЕЛАЦИЈА
СО СОЦИО-ДЕМОГРАФСКИТЕ, ЛАБОРАТОРИСКИТЕ,
ФАРМАКОЛОШКИТЕ И ЕТИОЛОШКИТЕ ФАКТОРИ КАЈ
ПАЦИЕНТИТЕ СО ТЕРМИНАЛНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ НА
ДИЈАЛИЗА**

Докторски труд

Скопје, 2024

Докторанд:

Д-р Ивана Дохчева Карајованов

Тема:

Евалуација на муко-кутаните промени и корелација со социо-демографските, лабораториските, фармаколошките и етиолошките фактори кај пациентите со терминална бубрежна болест на дијализа

Ментор:

Проф. д-р Сузана Николовска

ЈЗУ Универзитетска клиника за дерматологија, Медицински факултет,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје

Членови на комисијата:

Проф. д-р Весна Гривчева Пановска (претседател)

ЈЗУ Универзитетска клиника за дерматологија, Медицински факултет,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје

Проф. д-р Сузана Николовска

ЈЗУ Универзитетска клиника за дерматологија, Медицински факултет,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје

Проф. д-р Катерина Дамевска

ЈЗУ Универзитетска клиника за дерматологија, Медицински факултет,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје

Проф. д-р Гоце Спасовски

ЈЗУ Универзитетска клиника за нефрологија, Медицински факултет,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје

Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска

Институт за епидемиологија и биостатистика со медицинска информатика,
Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје

Научна област на докторскиот труд:

Клиничка медицина

Датум на одбрана:

Ивана Дохчева Карајованов

ЕВАЛУАЦИЈА НА МУКО-КУТАНИТЕ ПРОМЕНИ И КОРЕЛАЦИЈА СО СОЦИО-ДЕМОГРАФСКИТЕ, ЛАБОРАТОРИСКИТЕ, ФАРМАКОЛОШКИТЕ И ЕТИОЛОШКИТЕ ФАКТОРИ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ТЕРМИНАЛНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ НА ДИЈАЛИЗА

—Апстракт—

Вовед: Хроничната бубрежна болест (ХББ) стадиум 5 често е придружена со муко-кутани промени, кои значително влијаат врз квалитетот на живот на пациентите на хронична хемодијализа (ХД). Овие промени бараат систематско истражување за подобро разбирање и управување.

Мотив: Произлегува од недоволната истраженост на муко-кутаниите промени кај пациентите со ХББ стадиум 5 на ХД, иако тие претставуваат значајни маркери на болеста. Оваа празнина во научната литература, особено во локалниот контекст, ја нагласува потребата за систематски пристап кон нивното препознавање и управување.

Цел: Да се утврди зачестеноста и видот на муко-кутаниите промени кај пациенти со ХББ стадиум 5 на ХД и нивната поврзаност со социо-демографските, лабораториските, фармаколошките и етиолошките фактори.

Материјал и методи: Истражувањето вклучи 167 пациенти на ХД од два дијализни центри во Скопје и пациенти од други центри низ Северна Македонија кои побараа дерматолошка консултација. Клиничките податоци беа собрани преку детални дерматолошки прегледи и анализа на медицинските досиеја.

Статистичка обработка: Податоците беа обработени со SPSS верзија 26.0, користејќи соодветни параметарски и непараметарски тестови, како и анализа на корелации, при што статистичката значајност беше поставена на ниво од $p < 0,05$.

Резултати: Муко-кутани промени беа идентификувани кај 94,61% од пациентите, со ксероза (88,62%), промени на нокти (81,44%) и пруритус (74%) како најчести наоди. Пруритусот беше значајно поврзан со ксерозата ($p < 0,001$). Ксерозата беше поврзана со понизок социо-економски статус ($p = 0,002$) и параметрите MCV ($R = 0,234$; $p = 0,002$) и триглицериди ($R = 0,198$; $p = 0,010$). Пигментните промени беа позитивно поврзани со ALP ($R = 0,213$; $p = 0,006$). Ангиотензин рецептор блокаторите (АРБ) имаа значајна корелација со ксерозата ($p = 0,038$), а бета-блокаторите со пруритусот ($p = 0,017$). Времетраењето на дијализата беше поврзано со тежината на дерматолошките промени ($p = 0,03$).

Заклучок: Недостатокот на редовна дерматолошка нега (76,05%) ја нагласува потребата од мултидисциплинарен пристап, кој вклучува редовни дерматолошки прегледи, примена на фотопротекција и оптимизација на терапијата преку персонализиран пристап.

Клучни зборови: пруритус, ХББ, хемодијализа, ксероза, хиперпигментација, муко-кутани манифестации, промени на нокти, социо-демографски фактори, лабораториски наоди, фармаколошка терапија.

Ivana Dohcheva Karajovanov

EVALUATION OF MUCOUTANEOUS CHANGES AND THEIR CORRELATION WITH SOCIO-DEMOGRAPHIC, LABORATORY, PHARMACOLOGICAL, AND ETIOLOGICAL FACTORS IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE ON DIALYSIS

–Abstract–

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) stage 5 is often accompanied by mucocutaneous changes that significantly affect the quality of life in patients undergoing chronic hemodialysis (HD). These changes necessitate systematic research to better understand and manage their impact.

Rationale: The motivation for this study stems from the insufficient investigation of mucocutaneous changes in CKD stage 5 patients on HD, despite their role as significant markers of disease progression. This gap in the scientific literature, particularly in the local context, highlights the need for a systematic approach to their identification and management.

Aim of the Study: To determine the prevalence and types of mucocutaneous changes in CKD stage 5 patients on HD and their associations with sociodemographic, laboratory, pharmacological, and etiological factors.

Materials and Methods: The study included 167 HD patients from two dialysis centers in Skopje and other centers across North Macedonia who sought dermatological consultation. Clinical data were collected through detailed dermatological examinations and review of medical records.

Statistical Analysis: Data were analyzed using SPSS version 26.0, employing appropriate parametric and non-parametric tests, as well as correlation analysis, with statistical significance set at $p < 0.05$.

Results: Mucocutaneous changes were identified in 94.61% of patients, with xerosis (88.62%), nail changes (81.44%), and pruritus (74%) being the most common findings. Pruritus was significantly associated with xerosis ($p < 0.001$). Xerosis correlated with lower socioeconomic status ($p = 0.002$), MCV ($R = 0.234$; $p = 0.002$), and triglycerides ($R = 0.198$; $p = 0.010$). Pigmentary changes showed a positive association with ALP ($R = 0.213$; $p = 0.006$). Angiotensin receptor blockers (ARBs) demonstrated a significant correlation with xerosis ($p = 0.038$), while beta-blockers were associated with pruritus ($p = 0.017$). Duration of dialysis was linked to the severity of dermatological changes ($p = 0.03$).

Conclusion: The lack of regular dermatological care (76.05%) underscores the need for a multidisciplinary approach, incorporating routine dermatological check-ups, photoprotection, and therapy optimization through personalized care strategies.

Keywords: pruritus, CKD, hemodialysis, xerosis, hyperpigmentation, mucocutaneous manifestations, nail changes, sociodemographic factors, laboratory findings, pharmacological therapy.

ИЗЈАВИ

Изјавувам дека докторскиот труд го изработив самостојно, дека уредно ги цитирам сите користени извори и литература и дека трудот не е користен во рамките на други универзитетски студии или за стекнување на друго звање.

с.р.

Изјавувам дека електронската верзија на овој труд е идентична со печатената верзија.

с.р.

ПОСВЕТА

На моите деца, **Каја и Калин**, кои растат во емпатични и доблесни личности, со нескротлива љубопитност за авантурата наречена живот, и кои секојдневно ми покажуваат дека го положив најважниот испит – да бидам достоин родител. Вие сте мојата најголема инспирација.

На мојот татко, **проф. д-р Сашо Дохчев**, кој ми е модел за работна етика и ми служи како пример во животот. Како уролог, со својата посветеност на трансплантацијата на бубрег, им ја враќа слободата на движење и надежта за нов почеток на пациентите на дијализа.

На мојот помал брат, **д-р Коста Дохчев**, иден уролог, кој со гордост ја продолжува нашата семејна мисија и е моја сродна душа.

На мојата мајка, **Лепосава Дохчева**, за нејзината безусловна љубов и бескрајна посветеност кон своите деца и внуци, во секој аспект од животот.

На мојот сопруг, **Васил Карајованов**, за неговото разбирање додека полагав испити и пишував трудови, крадејќи од нашето заедничко време.

На моите **баби и дедовци**, за љубовта и поддршката што ме обликуваше во подобар човек, а особено на мојот дедо, **прим. д-р Коста Дохчев сениор**, дерматовенеролог, од кого ја наследив страста за професијата и стремежот кон највисоките стандарди во нејзиното практикување.

На мојата **Емче**, сестра од тетка и сродна душа број 2, како и на нејзините ангелчиња, **Лара и Миха**, кои ми внеуваат ведрина во животот.

Искрена благодарност упатувам до **менторот и членовите на комисијата** за нивната професионалност, поддршка и конструктивни совети во текот на изработката на оваа докторска дисертација. Нивниот увид, насоки и експертиза беа од исклучително значење за квалитетот и научната вредност на овој труд. Ви благодарам што го споделивте вашето знаење и време.

Содржина

1. Вовед	9
1.1. Епидемиологија на ХББ	9
1.1.1. ХББ во Р. С. Македонија	10
1.2. Етиологија и патофизиологија на ХББ	11
1.2.1. Патогенеза на ХББ - современи ставови	12
1.3. Дијализата како тераписка можност кај ХББ ст. 5	14
1.4. Лабораториски истражувања кај пациенти со ХББ ст. 5 на ХД	16
1.5. Фармакотерапија кај пациенти со ХББ ст. 5 на ХД	17
1.6. Кутани манифестации кај пациенти со ХББ ст. 5 на ХД	18
1.6.1. Етиопатогенеза на муко-кутани промени кај пациенти со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм	19
1.6.2. Класификација на кутаните промени кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм	20
1.6.3. Преваленција на муко-кутани промени кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм	21
2. Мотив	34
3. Цели	35
3.1. Генерална цел на студијата.....	35
3.2. Специфични цели на студијата	35
4. Материјал и методи	36
4.1. Дизајн на студијата	36
4.2. Локација на студијата	36
4.3. Големина на примерок и учесници во студијата	36
4.3.1. Критериуми за влез во студијата	36
4.3.2. Критериуми за исклучување од студијата	36
4.4. Методи	37
4.4.1. Податоци од медицинската историја	37
4.4.2. Клинички дерматолошки преглед	37
4.4.3. Визуелна аналогна скала	38
4.4.4. Ксерозиметар	39
4.4.5. Дермоскопија	39
4.4.6. Биопсија со хистопатолошка верификација	39
5. Статистичка обработка	40
6. Резултати	41
6.1. Генерални карактеристики	42
6.2. Параметри од медицинска документација	49
6.3. Клинички дерматолошки преглед	56
6.3.1. Потенцијални фактори за муко-кутани промени / симптоми	58
6.3.2. Неспецифични муко-кутани промени / симптоми	61
6.3.2.1. Ксероза	61
6.3.2.2. Промена на нокти	70
6.3.2.3. Пигментни промени	92
6.3.2.4. Други неспецифични наоди на кожа	101
6.3.3. Специфични муко-кутани промени / симптоми	104
6.3.3.1. Пруритус асоциран со ХББ	105
7. Дискусија	118
8. Заклучок	163
9. Референци	175

1. ВОВЕД

Органот кожа често се доживува како „засебен свет“, но кутаните манифестации неретко откриваат знаци на системски заболувања. Идентификацијата на суптилни дерматолошки симптоми може значително да придонесе за побрзо откривање на различни системски нарушувања, скратувајќи го времето за дијагноза. Така, од почетокот на бубрежната инсуфициенција, преку уремијата и хемодијализата, па сè до посттрансплантациониот период, кутаните промени се постојано присутни и треба да се „прочитаат“.

1.1. Епидемиологија на ХББ

ХББ или претходно позната како хронична бубрежна инсуфициенција е синдром на прогресивна неповратна загуба на бубрежната функција. Приближно 10% од светската популација живее со ХББ; сепак, инциденцијата и преваленцијата на ХББ значително се разликуваат меѓу земјите и регионите во светот. Денес, се проценува дека 850 милиони луѓе ширум светот страдаат од ХББ, што е многу повеќе отколку оние што живеат со дијабетес мелитус или човечкиот имунодефициенциски вирус (ХИВ). [1,2] Во голем дел од неразвиените земји дури до 90% од афектираната популација останува недијагностицирана до последниот, стадиум 5 на ХББ (ХББ ст.5). Повеќе од 2 милиони луѓе низ светот моментално се лекуваат со дијализа или трансплантација на бубрег за да го продолжат својот живот, но овој број може да претставува само 10% од сите тие кои всушност имаат потреба од ваков третман.[3] Бројот на пациенти кои имаат потреба од дијализа се зголемил за 40% од 1990 година, но пристапот до овој третман сè уште е многу ограничен. Многу национални здравствени системи не можат да ја задоволат побарувачката за дијализа. Во 2017 година регистрирани се 697,5 милиони случаи на ХББ. Скоро една третина од пациентите живее во две земји - Кина, со околу 132 милиони случаи, и Индија, со околу 115 милиони случаи. Дополнително, во уште 10 земји - САД, Индонезија, Русија, Јапонија, Бразил, Пакистан, Мексико, Нигерија, Бангладеш и Виетнам - секоја од нив имала повеќе од 10 милиони случаи во 2017 година.[4]

Според годишниот извештај за податоци за бубрежна болест на United States Renal Data System за 2020 година, во споредба со припадниците на белата раса, припадниците на црната раса скоро 4 пати поверојатно е дека ќе развијат терминална бубрежна болест (ESRD – end stage renal disease); Латиноамериканците и народите од индијанско потекло повеќе од 2 пати е поверојатно да развијат ESRD; Азијатите 1.4 пати е поверојатно да развијат ESRD. Црната раса е поверојатно да има ESRD поради хипертензија, отколку белата раса или Латиноамериканците. Латиноамериканците имаат поголема веројатност за ESRD поради дијабетес во споредба со припадниците на белата и црната раса. Од 2000 година, бројот на Латиноамериканци, Нативни Хавајци и други пасифички острови, и Азијати со бубрежна инсуфициенција се зголемил за повеќе од 3 пати за секоја раса/етничка група. [5,6]

Во последните 20 години има зголемување на стапката на смртност поврзана со ХББ за 42%. Проценети се 1,23 милиони смртни случаи глобално во 2017 година предизвикани директно од ХББ, со дополнителни 1,36 милиони смртни случаи поради срцеви болести што се резултат од намалената функција на бубрезите. Во 2013 година ХББ била деветнаесетта причина за смрт, а во 2020 година била десетта причина за смрт. Се очекува во 2024 година, ХББ да биде петта најчеста причина за смртност на светското население. [4] ХББ е се почеста во сите земји во светот и претставува значаен глобален предизвик бидејќи е болест поврзана со висок морбидитет и морталитет, и со тоа претставува оптеретување на здравствените системи дури и за економски најстабилните земји.

1.1.1. ХББ во Р. С. Македонија

Во последниот извештај на ERA-EDTA регистарот (ERA-EDTA, европска ренална асоцијација-европска асоцијација за дијализа и трансплантација) за 2021 година објавен во Февруари 2024 година, се репортираат 1634 пациенти со ХББ ст. 5 на дијализа од Р.С. Македонија за таа година. Преваленцијата на милион жители (Prevalence per million population- Pmp) за Р.С. Македонија за 2021 година е 790 Pmp. Просечната возраст на овие пациенти била 59,4 години. Од нив, 270 имале дијабетес мелитус, со стапка на преваленција од 131 Pmp [7]. Во нашата држава во просек има околу 1500-1700 лица со ХББ годишно кои се лекуваат со хемодијализа (ХД), перитонеална дијализа или трансплантација и секоја година има околу 160-180 лица/милион жители кои започнуваат со некоја од методите на бубрежно заместителна терапија.

Повеќето пациенти во нашата држава се подложуваат на ХД, и само околу 20 пациенти се третираат со перитонеална дијализа. Р.С. Македонија има долга традиција за трансплантација на бубрег. Во Март 2024 година се направи и 507-та трансплантација на бубрег во нашата земја (од 1977 година до Март 2024 година). Вкупно 87 успешно реализирани трансплантации се кадаверични. Од Март 2012 година до Март 2024 година направени се рекордни 256 трансплантации на бубрег, од кои 61 се од кадавер, кој податок одбележува еден „златен период“ во македнската трансплантологија [8]. Р. С. Македонија во 2013 година беше на рекордно високо 8-мо место во светот, и 5то место во Европа по број на успешни трансплантации на бубрег од жив донор на милион жители (rmp) [9]. Значително е да се работи на напредокот на кадаверичната трансплантација во нашата држава. Потребни се постојани кампањи и образовни активности за подигнување на свеста кај нашето население за донирање на органи од починат донор, бидејќи тоа е најдоброто решение за пациентите кои се на ХД програм, а немаат близок роднина кој би можел да биде потенцијален донор на бубрег.

1.2. Етиологија и патофизиологија на ХББ

Причините за ХББ се разликуваат, но најчестите се хипертензијата (ХТА) и дијабетес мелитус (ДМ). ДМ е водечка причина за ХББ на глобално ниво. Високите нивоа на шеќер во крвта ги оштетуваат крвните садови во бубрезите, што со текот на времето го намалува нивното функционирање. Едно од три лица со ДМ на светско ниво има ХББ во еден од петте стадиуми. Втората најчеста причина на светско ниво е високиот крвен притисок, едно од 5 лица со висок крвен притисок има и ХББ [4]. Врската помеѓу бубрежната болест и другите „големи“ не-заразни болести го истакнува значењето на превентивната здравствена нега и јавната здравствена политика во ограничувањето на напредокот на ХББ.

Други, не така ретки причини се хроничните гломерулонефрити, хроничните пиелонефрити, наследните цистични заболувања на бубрезите, инфективна и опструктивната нефропатија, токсична нефропатија, малигните болести, и со нивната експанзија, се почести се пациенти во терминална бубрежна фаза при малигна болест на генито-уринарниот тракт [4].

Во земјите во развој, дополнителна улога играат ХИВ и изложеноста на токсини или тешки метали. Кај околу 20 % од пациентите кои имаат потреба за дијализа, причината за бубрежната слабост никогаш не е откриена [10]. Често, овие пациенти за прв пат доаѓаат на лекување кога бубрежна слабост е далеку напредната и тешко е да се утврди причината за нивната болест. Па така, причината за болеста останува непозната - идиопатска нефропатија.

Бубрезите ја регулираат рамнотежата на водата и минералите (натриум, калиум, хлорид, калциум, фосфор, магнезиум, сулфат) во телото и излучуваат кисели метаболички продукти кои не можат да се елиминираат преку дишењето. Тие исто така функционираат како дел од ендокриниот систем, произведувајќи еритропоетин, калцитриол и ренин. Еритропоетинот е важен за создавање црвени крвни клетки, додека калцитриолот е значаен за формирање на коските. Бидејќи бубрезите играат клучна улога во филтрирањето на отпадот и вишокот течности од телото, нивната намалената функција може да има штетни ефекти врз здравјето и често доведува до развој на други здравствени состојби. ХББ се карактеризира со деградација на биохемиските и физиолошките функции на сите органски системи предизвикувајќи невролошки, гастроинтестинални, кардиоваскуларни, белодробни, хематолошки, ендокрино-метаболички и дерматолошки нарушувања, секундарно на акумулација на катаболити (уремични токсини) и почеток на алтерации на другите органи.

ХББ ја дефинира стапката на гломеруларната филтрација која е намалена (GFR) $<60 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$ (GFR категории G3a–G5) за повеќе од 3 месеци и со присуство на албуминурија: соодносот албумин – креатинин (ACR) е $\geq 30 \text{ mg/g}$ и стапката на екскреција на албумините да е (AER) $\geq 30 \text{ mg/d}$ [11].

Терминална бубрежна болест или ХББ ст.5, е стадиумот кога животот не може да се одржи без ренална супституциона терапија или трансплантација. Некои од симптомите кои укажуваат на тоа се: јадеж, мускулни грчеви, гадење и повраќање, губиток на апетит, отоци на рацете и нозете, болка во грбот, почесто или поретко уринирање од нормалното, потешкотии во дишењето и спиењето и др. Доколку не се дијагностицира навремено и не се лекува, бубрежната болест може да доведе до кома и до финалниот екстрем - може да предизвика смрт.

1.2.1. Патогенеза на ХББ - современи ставови

Патогенезата на ХББ е сложена и мултифакторијална, опфаќајќи неколку клучни процеси:

а). Гломеруларна хиперфилтрација:

Како одговор на пропаѓањето на нефроните, преостанатите нефрони компензираат со зголемена филтрација. Оваа хиперфилтрација доведува до структурни оштетувања на гломерулите, што резултира со прогресивна склероза [12].

б). Интерстицијална фиброза:

ХББ е придружена со воспаление и фиброза на бубрежниот интерстициум. Ова се должи на акумулација на фибробласти и екстрацелуларна матрикс, што го нарушува нормалното функционирање на бубрезите [12].

в). Васкуларни промени:

Артериоларната хипертензија и исхемија играат значајна улога во патогенезата на ХББ. Овие промени водат до оштетување на бубрежните микросадови и дополнителна загуба на нефрони [13].

г). Тубулоинтерстицијална повреда:

Прогресивното оштетување на тубулите и интерстициумот на бубрезите е уште еден значаен фактор. Оваа повреда може да биде резултат на исхемија, токсини или имунолошки реакции [14].

д). Метаболички абнормалности:

Хипергликемија, хиперлипидемија и други метаболички нарушувања придонесуваат за прогресијата на бубрежното оштетување преку повеќе механизми, вклучувајќи оксидативен стрес и гликација на протеини [15].

Современите истражувања и клинички пристапи се насочени кон подобро разбирање и менаџирање со ХББ преку неколку аспекти:

а). Ран скрининг и дијагноза:

Се потенцира важноста на раниот скрининг за ХББ кај ризични популации, како што се пациенти со дијабетес и хипертензија. Раната дијагноза може да помогне во забавување на прогресијата на болеста [16].

б). Молекуларни и генетски истражувања:

Современите истражувања се фокусираат на откривање на генетските и молекуларните маркери поврзани со ХББ, што може да доведе до развој на нови терапевтски цели и индивидуализирана медицина [17].

в). Антифибротични терапии:

Се развиваат нови лекови насочени кон спречување или намалување на интерстицијалната фиброза, што претставува клучен процес во патогенезата на ХББ. Овие терапии имаат потенцијал да ја забават прогресијата на болеста [18].

г). Контрола на коморбидитети:

Менаџирањето со коморбидитети како што се хипертензијата, дијабетесот и дислипидемијата е од клучно значење. Современите пристапи се насочени кон оптимизирање на контролата на овие состојби со цел да се намали ризикот од прогресија на ХББ [19].

д). Регенеративна медицина:

Истражувањата во областа на регенеративната медицина и ткивното инженерство нудат надеж за идни терапии кои би можеле да го заменат оштетеното бубрежно ткиво или да промовираат регенерација на нефроните [20].

ѓ). Персонализирана медицина:

Современите ставови се насочени кон развој на персонализирани терапии базирани на генетскиот профил и специфичните патофизиолошки механизми на секој пациент, со цел да се постигне поефективно справување со болеста [21].

1.3. Дијализата како терапевска можност кај ХББ ст. 5

Селективната дифузија или дијализа е процес каде низ полупропустлива мембрана преминуваат нискомолекуларни растворени материи, додека колоидни и високомолекуларни растворени материи не можат да преминат. Дијализата не ги заменува сите функции на бубрезите, особено ендокрините, и при процесот се користи дифузија за отстранување на отпадни продукти од крвта и ултрафилтрација за отстранување на течности, користејќи ултрачиста вода, при што се задржуваат поголемите молекули кои се неопходни [22].

Двата типа на дијализа, ХД и перитонеална дијализа, користат различни методи за филтрирање на токсините од телото. Во случај на ХД, мембраната што се користи за филтрирање на крвта се нарекува дијализатор и се наоѓа во машината за дијализа. Крвта циркулира низ апаратот за дијализа и се чисти пред да се врати во телото. При перитонеална дијализа, мембраната за филтрирање е перитонеумот, природната обвивка околу органите во абдоменот, и крвта никогаш не излегува надвор од телото. И двата метода на дијализа користат дијализен раствор во процесот на филтрирање.

Полупропустливите мембрани за ХД во модерно време се изработуваат од различни биокompatibilни материјали кои овозможуваат ефикасно филтрирање на отпадните материи и електролитите од крвта. Главните материјали кои се користат за изработка на овие мембрани вклучуваат: целулозни деривати (модифицирана целулоза и целулозен ацетат се меѓу првите мембрани кои биле употребени за ХД, ефтини се и лесно достапни, но имаат ограничена биокompatibilност и можат да предизвикаат воспалителни реакции кај некои пациенти); синтетички полимери (се користат се почесто во поново време поради нивната подобра биокompatibilност и филтрациски карактеристики: поли-сулфон - многу популарен материјал поради неговата висока хемиска стабилност и биокompatibilност, обезбедува добра филтрација и е отпорен на разни хемиски средства; поли-етерсулфон - материјал сличен на поли-сулфон, но има подобрени механички својства и филтрациски перформанси, широк користен во современите дијализатори; полиакрилонитрил - познати по нивната способност за

висока филтрација и добра биокомпатибилност, погодни за пациенти кои имаат повисока потреба за отстранување на токсини; етилен-винил алкохол - материјал кој се користи за изработка на мембрани со специфични филтрациски својства и добра биокомпатибилност); композициони материјали (во некои случаи, мембраните може да бидат направени од комбинација на различни материјали за да се постигнат специфични филтрациски карактеристики и биокомпатибилност, па така може да вклучуваат смеси од поли-сулфон и поли-етерсулфон, или други синтетички и природни полимери) [23,24]. Во Р. С. Македонија главно се користи дијализа со поли-сулфонски мембрани, како и нивни модификации.

Првиот чекор во ХД е релативно едноставна хируршка интервенција за формирање на пристап од крвните садови на пациентот. Васкуларниот пристап останува на местото на создавање и обично оваа интервенција се прави неколку седмици пред првата дијализа. Пристапот може да биде формиран на еден од следните три начини: со артериовенска фистула (АВФ), каде се прави директно спојување помеѓу артерија и вена создавајќи доволно силен крвен сад што може да го издржи редовното поставување и отстранување на игли; со графт, каде индиректно се прави слично такво спојување со помош на тенко пластично цевче/црево; со катетер во форма на буквата „У“, каде тенка пластична цевка се вметнува директно во поголема вена. На почетокот на секој ХД третман во васкуларниот пристап директно се ставаат две игли, една преку која крвта тече кон машината за дијализа и друга за да ја врати прочистената крв назад во телото. Стерилните пластични црева (крвни линии) ја пренесуваат крвта до машината за дијализа. Најважниот дел е дијализаторот или вештачки бубрег. Дијализаторот е прицврстен за апаратот за дијализа и се менува на секоја хемодијализа. Тој е составен од серија тенки, полупропусливи мембрани кои функционираат како бариера помеѓу крвта и течноста за дијализа. Овие мембрани овозможуваат супстанциите да влегуваат и излегуваат од крвта, со што се отстрануваат отпадните продукти и вишокот вода од телото, а исто така може да се администрираат и лекови. Во дијализаторот, концентрациите на растворени материи како калиум, фосфор и уреа, кои обично се високи во крвта, се намалуваат до ниски или отсутни нивоа во дијализатот. Разликата во концентрација гарантира дека несаканите супстанции се дифузираат од крвта во дијализатот низ мембраната. Растворот за дијализа или дијализат е електролитски раствор сличен на плазмата, без белковини. Тој ја одржува рамнотежата на електролити и помага во процесот на прочистување на крвта. Дијализатот содржи минерали како калиум и калциум на слични нивоа како во здравата крв, осигурувајќи балансирана замена на овие супстанции. Нивото на бикарбонат во дијализатот е малку повисоко од нормалното ниво во крвта, што ја стимулира дифузијата на бикарбонат во крвта, па така оваа супстанција дејствува како рН пуфер, намалувајќи ја метаболичката киселост што често е присутна кај дијализните пациенти. Пропишувањето на компонентите на дијализатот се врши според поединечните потреби на пациентите од страна на нефролозите, за да се обезбеди најдобрата клиничка поддршка и резултати од терапијата со ХД. Крвта циркулира низ дијализното коло со брзина од 200-300 ml/min, додека протокот на

дијализатот е >350 ml/min. Дијализна сесија вообичаено трае 4-5 часа и се повторува барем 3 пати неделно [25-27].

1.4. Лабораториски истражувања кај пациенти со ХББ ст. 5 на ХД

Пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм се следат преку редовни лабораториски истражувања за да се оцени адекватноста на дијализата и да се откријат компликации како анемија, нарушувања во минералната коскена структура и електролитни дисбаланси.

Се мониторира палета на параметри:

а) **биохемиски маркери:** уреа и креатинин (се мерат пред и после дијализните сесии за да се оцени функцијата на бубрезите); серумски калциум и фосфор (коскени маркери); серумско железо и феритин (клучни за проценка на статусот на железото, особено во управувањето со анемијата); серумски албумин (ниските нивоа може да укажуваат на неухранетост или инфламација); серумски протеини (проценка на општиот статус на протеини); паратиroidен хормон - РТН (релевантен за здравјето на коските); гликоза (гликемиска контрола); трансферинска сатурација – TSAT (ја отсликува достапноста на железото); алкална фосфатаза (проценка на здравјето на коските); холестерол и триглицериди (кардиоваскуларни ризик фактори); однос на калциум-фосфор (одржувањето на балансот е од суштинско значење); стапка на нормализиран протеински катаболизам – nPCR (укажува на разградбата на протеините) и др. параметри од интерес со индивидуализиран пристап;

б) **хематолошки анализи:** комплетна крвна слика - леукоцити (WBC), еритроцити (RBC), тромбоцити (PLT), хемоглобин (Hb), хематокрит (Hct), среден корпускуларен волумен (MCV), средна корпускуларна хемоглобинска концентрација (MCHC), средна корпускуларна хемоглобинска концентрација (MCH); диференцијална крва слика;

в) **хемостаза/коагулационен статус** (протромбинско време (PT), Парцијално тромбoplastинско време (aPTT), меѓународен нормализиран однос (INR), фибриноген, тромбоцитен број (PLT), Д-димер, тромбинско време (TT), време на крварење);

г) **серолошки анализи:** антитела на хепатитис Б и Ц, ХИВ тест (поголем ризик од изложување на инфекции заради компромитиран имун систем и редовните дијализни сесии и пропратни медицински процедури)

KDIGO водичот од 2017 година (KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes guideline) за менаџирање на ХББ – асоцираните нарушувања на минералната коскена структура, предлага регуларно мониторирање на серумските нивоа на калциум и фосфат на секои 1-3 месеци, како и на нивото на паратиroidниот хормон (РТН) на секои 3-6 месеци.

Кај пациентите со ХББ ст.5 лабораториските параметри треба да се вклопат во CKD-MBD KDIGO (ХББ - нарушувања на минералната коскена структура KDIGO) таргетот: одржување на серумските нивоа на РТН 2-9 пати повисоки од горната физиолошка граница, избегнување на хиперкалциемија и намалување на нивото на фосфати кон нормалните вредности.

Во отсуство на силен научен доказ, KDIGO исто така препорачува месечно следење на хемоглобин (Hb), како и проверка на феритинот и трансферинската сатурација (TSAT) на секои три месеци [28]. KDOQI водичите за анемија препорачуваат одржување на нивоата на хемоглобин помеѓу 11-12 g/dL (без да преминува 13 g/dL) кај пациентите на хронична ХД, со администрација на интравенозен железен препарат (IV железо) кога TSAT е <20% и феритинот е <200 ng/mL [29]. Насоките за анемија на KDIGO се согласуваат со KDOQI, препорачувајќи нивоата на хемоглобин да не преминуваат 11.5 g/dL, а предлагајќи администрација на IV железо кога феритинот е <500 ng/mL и TSAT е <30% [30].

1.5. Фармакотерапија кај пациенти со ХББ ст. 5 на ХД

Клиничката комплексност на пациентите на ХД ги става во ризик од полифармација и проблеми поврзани со лековите. Пациентите на дијализа типично имаат 10 до 12 препишани лекови, што резултира со просечен товар од 19 таблети дневно [31]. Најчесто користените лекарства кај пациентите се: фосфатните врзувачи, како калциум карбонат, калциум ацетат и севамер, кои се користат за контрола на нивото на фосфор во крвта (хиперфосфатемија); еритропоедин, се користи за третман на анемија; интравенски железо препарати, како железо сахароза и ферум карбоксималтоза, се користат за третман на анемија; антихипертензивни, лекарствата за контрола на крвниот притисок, како АЦЕ инхибитори (lisinopril, perindopril, ramipril), ангиотензин рецептор блокатори (candesartan, losartan, valsartan) и бета блокатори (Atenolol, Bisoprolol, Carvedilol, Labetalol, Metoprolol, Propranolol); витамин Д аналози, како калцитриолот за интравенска апликација или рокалтрол за орална апликација – активна форма на витамин Д, се користат за регулирање на калциумот и фосфорот (бубрезите се одговорни за претворање на витаминот Д во неговата активна форма, но кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, оваа конверзија е нарушена); калцимитетик како Cinacalcet или Etelcalcitide, за третман на секундарен хиперпаратироидизам; антикоагулант како хепарин, за екстракорпорална антикоагулација за време на ХД; течен протеин од аминокиселини како LiquaCel, за хипоалбуминемија; вазопресори како Midodrine, за хипотензија; врзувачи на калиум како Patiromer или Sodium Polystyrene, за хиперкалиемија; агент за хелација на калциум како Sodium Thiosulfate, за калцифилакса; антибиотици како CeFAZolin, Ceftazidime, Vancomycin; аналгетици/антипиретици како Acetaminophen; антитромботици како Aspirin, Clopidogrel, Dipyridamole; статини како simvastatin, pravastatin или atorvastatin, за намалување на холестеролот (се препорачуваат за сите дијабетични пациенти со ХББ за спречување на атеросклеротични кардиоваскуларни заболувања, со интензитет

што варира врз основа на индивидуалните ризик фактори); диуретици како furosemide, indapamide, spironolactone и други [32,33]; лекови за контролирање на нивото на шеќер во крвта како инсулинот (дијабетес тип 1 и дијабетес тип 2), перорални антидијабетични лекови како Метформин (најчесто користен лек за дијабетес тип 2; помага во намалување на производство на гликоза во црниот дроб; често се користи при проценет гломеруларен филтрациски индекс (eGFR) $\geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$; дозата се прилагодува врз основа на eGFR за да се минимизира ризикот од лактатна ацидоза), Сулфониуреа како Глибурид, Глипизид (го стимулираат панкреасот да произведува повеќе инсулин), Меглитиниди како Репаглинид (го стимулираат панкреасот да произведува повеќе инсулин, но со пократко дејство од сулфониуреите), Тиазолидиндиони како Пиоглитазон (ја подобруваат сензитивноста на инсулинот), DPP-4 инхибитори како Ситаглиптин (го зголемуваат нивото на инкретини, кои помагаат во регулирање на шеќерот во крвта), SGLT2 инхибитори како Канаглифлозин (го намалуваат шеќерот во крвта преку елиминација на гликозата преку урината; погодни за пациенти со eGFR $\geq 20 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ и можат да се продолжат дури и ако eGFR падне под оваа вредност; се препорачуваат поради нивните придобивки за бубрезите и кардиоваскуларното здравје), инцектибилни не-инсулински лекови како GLP-1 рецепторски агонисти, на пример, Лираглутид (го зголемуваат ослободувањето на инсулин и го намалуваат ослободувањето на глукагон; се препишуваат на пациенти кои не ги постигнуваат своите гликемиски цели со метформин и/или SGLT2 инхибитори; особено корисни за кардиоваскуларното здравје) [34], и останати лекарства за други индикации.

Важно е да се напомене дека кај пациентите на ХД треба да се внимава во дозирањето и изборот на лекови, бидејќи функцијата на бубрезите е сериозно нарушена. Некои лекови може да бараат прилагодување на дозата или да бидат избегнати поради можноста за акумулација и токсичност.

1.6. Кутани манифестации кај пациенти со ХББ ст. 5 на ХД

Со континуираниот напредок на хемодијализата, перитонеалната дијализа и трансплантацијата, животниот век на пациентите со ХББ ст. 5 се продолжи значително со што и се отстапи простор на кожата „да зборува“. Како најголем орган на човечкото тело кој е подложен на различни надворешни и внатрешни влијанија, кожата манифестира различни промени кои раскажуваат цела една приказна со серија на настани за еден пациент на дијализа - од причините за реналната болест, последиците од реналната инсуфициенција, до хроничната ренална супституциона терапија-дијализата како модалитет, како и посредувањето или директното влијание на одредени фактори како што се некои лекарства кои пациентите ги земаат редовно, коморбидитетите како честа придружба на ХББ ст. 5. Зафаќањето на кожата може да биде екстензивно и често има негативен ефект на квалитетот на животот на овие пациенти. Раното препознавање на суптилни кожни знаци често помага во

идентификување на бубрежни заболувања, спречувајќи го доцнењето во дијагнозата и третманот [35].

Во една студија од Pico и сор. се заклучува дека сите 102 пациенти имале барем една нотирана промена на мукозата, кожата и нејзините аднекси [36]. Многу е тешко да се суди дали некоја одредена кожна манифестација е предизвикана од ХББ или само од ХД процесот со сите негови поединости, бидејќи многу од нив се поврзани со двете ситуации [37].

1.6.1. Етиопатогенеза на муко-кутани промени кај пациенти со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм

Причините зошто кожата е засегната кај овие пациенти се повеќебројни: акумулација на уремични токсини, нерамнотежа на калциум и фосфат, намален број на еритроцити (анемија), нерамнотежа на течности (едем на кожата, особено на долните екстремитети како резултат на задржување на течности; сува кожа - дијализата понекогаш може да доведе до дехидратација, што резултира со сува кожа), дијализниот процес (местото каде што се создава пристап за дијализа, обично фистула или графт, може да биде подложно на инфекции, хематоми и дерматити; алергиски реакции на мембраната за дијализа или хемикалиите кои се користат во процесот на дијализа, што доведува до различни кутани манифестации; дијализниот стаж на пациентите), дисфункција на имунолошкиот систем (пациентите се поподложни на бактериски, габични или вирусни инфекции), недостаток на нутриенти (недостаток на есенцијални витамини и минерали како цинк и витамин Д), несакани ефекти од лекови кои се користат за третирање на ХББ и нејзините компликации/асоцирани болести (врзувачи на фосфати, антихипертензивни, имunosупресанти и др.).

1.6.2. Класификација на кутаните промени кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм

Согласно студиите на Goel и сор. [38] и Arriaga Escamilla и сор. [39] кои претставуваат преглед на литературата на оваа тема, кожните промени се класифицирани во две групи – неспецифични и специфични, со претходно дефинирање на поимите. Ентитетите од интерес т.е. одредени кожни промени кои “ги преферираат” пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм, припаѓаат во групата на специфични промени. Во групата на неспецифични промени припаѓаат ентитети кои се среќаваат и кај општата популација, а дијализните пациенти не се од нив поштедени.

Табела 1. Класификација на кутаните промени кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм

Специфични	Неспецифични
Пруритус асоциран со ХББ	Бледило
Псевдопорфирија	Ксероза / Аквирирана ихтиоза
Porphyria cutanea tarda	Хипо и хиперпигментации
Аквирирана перфорирачка дерматоза	Ехимоза / Пурпура
Калцифилакса	Промени на ноктите и косата
Нефрогена системска фиброза	Промени на слuzниците
Еруптивни ксантоми	Кожни инфекции
	Венска дилатација близу фистулата
	Дерматитис околу фистулата
	Екзематични промени околу фистулата
	Еластоза на врат
	Немеланотичен карцином на кожата
	Фотосензитивност
	Други

Во групата на специфични кожни промени спаѓаат: пруритус асоциран со ХББ (CKD- associated pruritus), псевдопорфирија, porphyria cutanea tarda, аквирирана перфорирачка дерматоза, калцифилакса, нефрогена системска фиброза, еруптивни ксантоми [40]. Меѓу овие состојби, само нефрогената системска фиброза се смета за високо специфична за ХББ, додека другите дерматози може да се појават и кај други состојби освен ХББ. Во групата на неспецифични кожни промени се наоѓаат повеќе различни ентитети и симптоми од кои почести се: фотосензитивност, бледило, ксероза/аквирирана ихтиоза, хипо и хиперпигментации, ехимоза/пурпура, различни промени на ноктите (Half-and-half nails, Terry's nails, отсуство на лунола, онихолиза, Beau's lines, clubbing, longitudinal ridging, онихомикоза, субунгвална хиперкератоза, коилонихија, тотална леуконихија, nail pitting, splinter hemorrhage, pincer nail deformity и др.), различни промени на косата (кршливост, без сјај, изречена коса, ефлувиум, алопедија и др.), промени на слuzниците (гингивитис, стоматитис, сувост, angulus infectiosus oris и др.), кутани инфекции (бакетриски, вирусни, габични, паразитарни), еластоза на врат, немеланотичен карцином на кожата (базоцелуларен, сквамозелуларен, и др.), венска дилатација близу фистулата, екзематични промени околу фистулата и други (Табела 1).

1.6.3. Преваленција на муко-кутани промени кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм

Муко-кутаните манифестации се честа и значајна компликација кај пациенти со ХББ ст. 5 на ХД. Овие манифестации не само што го намалуваат квалитетот на живот на пациентите, туку исто така можат да бидат индикатори за прогресијата на болеста и за компликациите поврзани со третманот.

Во Република Северна Македонија во дијализните единици/центри, до денес, нема регистар на податоци за муко-кутаните манифестации кај пациентите со терминална бубрежна болест на дијализа. Преваленција на муко-кутани промени кај пациентите со ХББ ст. 5 на дијализа е одредувана во повеќе студии на испитаници кои не се жители на Европа. Настанувањето и развојот на муко-кутаните промени кај пациентите со терминална бубрежна болест зависат од климатските фактори во регионот, расата и социо-економската состојба на пациентите и точноста на дијагнозата, се вели во една студија од Иран [97].

Peres и сор. (2014) наведуваат дека 70,2% од пациентите на дијализа имале кожни лезии, при што најчестите манифестации биле ксероза (46%) и пруритус (55%) [99]. Овие наоди се совпаѓаат со оние на Tajbakhsh и сор. (2013), каде што 56% од пациентите имале ксероза, а 38% имале пруритус. Овие резултати укажуваат на висока преваленција на овие состојби кај пациентите со ХББ ст. 5 на ХД [100].

Raiesifar и сор. (2019) дополнително ја анализираат ксерозата кај оваа популација и наоѓаат дека 48% од пациентите страдаат од оваа состојба. Студијата покажува значајна корелација помеѓу времетраењето на дијализата и нивото на калциум во крвта со појавата на ксероза ($R=0.224$, $p=0.004$), што укажува дека минералните дисбаланси можат да играат улога во развојот на оваа манифестација [102].

Specchio и сор. (2014) истакнуваат дека 31,5% од пациентите на дијализа имале „half-and-half“ нокти, познати и како нокти на Lindsay. Оваа состојба е поврзана со уремија и е маркер за системско зафаќање кај ХББ. Ноктите на Lindsay се карактеризираат со бела проксимална половина и дистална црвено-кафена лента, што се смета за специфична манифестација на ХББ [103].

Во студијата на Adegbidi и сор. (2020) спроведена во Бенин, дерматозите се забележани кај 60,5% од пациентите на дијализа. Најчестите состојби вклучуваат хиперпигментација и ксероза, а се забележува и висока преваленција на уремичен мраз, кој е редок, но специфичен знак за напредната ХББ [101].

Во студијата на Anees и сор. (2018) на 200 испитаници со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм, како најчести причини за настанување на бубрежната инсуфициенција биле утврдени diabetes mellitus ($n=83$, 41.5%), хипертензија ($n=80$, 40%), нефролитијаза ($n=15$, 7.5%) и хроничен гломерулонефритис ($n=5$, 2.5%). Меѓу најчестите детектирани кожни манифестации биле пигментација (86%), ксероза (83%), бледило (79%), пруритус (69%), аквирирана ихтиоза (50.5%), и бактериски инфекции (18.5%). Од ноктените промени најчести биле half-and-half nails (52%), онихомикоза (30.5%), онихолиза (20.5%), субунгвална хиперкератоза (23.5%) и Mee's lines (7.5%). Помеѓу промените на косата присутни биле изречена коса (38.5%) и кршлива и безсјајна коса (28%). Некои кожни манифестации биле меѓусебно поврзани како ксероза со пруритус ($p<0,001$), пруритус со бактериска инфекција ($p<0,022$), стекната ихтиоза ($p=0,008$) и промени на косата ($p=0,035$). Во студијата, различни фактори кои ги афектираат различните кожни промени биле причината за ХББ, адекватноста и времетраењето на дијализата, социо-економскиот статус, anti HCV позитивитетот и метаболните фактори. Во оваа студија не се идентификувале посериозни, специфични кожни промени како калцификација [41].

Во друга помала студија на 93 испитаници со ХББ ст. 5 на хроничен дијализен програм, фреквенцијата на детектираните кожни промени била следна: ксероза (86%), хиперпигментација (56%), пруритус (51.6%), екхимози (47.3%), фоликуларна хиперкератоза (48.4%), безсјајна и кршлива коса (68.8% и 67.7%), дифузна загуба на косата (6.5%), half-and-half nails (76.3%), онихомикоза (30.1%), меланонихија (24.7%), коилонихија (23.7%), субунгвална хиперкератоза (19.4%), Mees' lines (9.75%). Бледило на оралната мукоза и жолти склери (55.9%), ксеростомија (43.01%), макроглосија (37.6%), крвавечки непца (35.4%) и афтозен стоматитис (10.7%) [42].

Студијата на Jeswani и сор. од 2024 година ги анализира кожните манифестации кај пациенти со ХББ, со посебен акцент на разликите меѓу пациентите на ХД и оние кои не се на ХД. Истражувањето опфаќа 250 пациенти, поделени на две групи: 125 пациенти на ХД и 125 пациенти со ХББ кои не се на ХД. Најзначајните наоди од студијата покажуваат висока преваленција на кожни манифестации кај двете групи, со 79% кај пациентите на ХД и 75% кај оние кои не се на ХД. Најчеста манифестација е ксерозата, која се појавува кај 66% од пациентите на ХД и кај 48% од пациентите кои не се на ХД. Пруритусот е позастапен кај пациентите кои не се на ХД (59,2%), додека кај пациентите на ХД се појавува во 40,2% од случаите. Хиперпигментацијата е присутна кај 37% од пациентите, со поголема зачестеност кај оние на ХД (44,8%) во споредба со оние кои не се на ХД (30,4%). Промените на ноктите се значајни, со 54% од пациентите на ХД кои покажаа различни аномалии, наспроти 38% кај оние кои не се на ХД.

Најчести аномалии се дистрофијата на ноктите (21%) и субунгвалната хиперкератоза (17%). Промените на косата се присутни кај 20,8% од пациентите, без значителна разлика меѓу двете групи. Локалните компликации од дијализата, како дилатација на венскиот сегмент во близина на артерио-венската фистула, се најчести, забележани кај 15% од случаите. Студијата заклучува дека дерматолошките манифестации кај пациентите со ХББ се значително поврзани со времетраењето на болеста, кое е поголемо кај пациентите на дијализа. Рутинската дерматолошка проценка кај пациентите со ХББ е клучна за раната детекција на кожните манифестации и подобрување на грижата за овие пациенти [98].

Некои од овие бројки се разликуваат во различни студии, а некои се приближни или исти. На пример, пигментацијата како наод е со варијабилни проценти на застапеност во различни студии помеѓу оваа популација, 40% до 80% [43-45]. Пруритусот варира со својата застапеност во различни студии во ранг од 50-90% [39,43,46,118,123].

Како најчест во групата на специфични кожни промени кај пациенти со ХББ ст. 5 на дијализа, **ХББ - асоцираниот пруритус** предизвикува вознемиреност, депресија и нарушување на спиењето, а тешкиот пруритус е опишан како независен ризик фактор за зголемена смртност и лоша прогноза кај оваа популација [47]. Студијата на Sukul и сор. од 2023 година покажува дека пруритусот е значително поврзан со депресија, немирен сон и чувство на исцрпеност. Овие симптоми се зголемуваат кај пациентите со новонастанат пруритус и се намалуваат кај пациентите со исчезнат пруритус [123]. Голема меѓународна студија на возрасни пациенти на дијализа (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)) пријави дека околу 70% од пациентите на ХД страдаат од пруритус, а 40% од нив се вознемирени од умерен пруритус [48]. Една значајна забелешка е дека пруритусот не е присутен само кај пациентите на дијализа, туку и кај пациентите со ХББ кои не се на дијализа, со преваленција на умерен до тежок пруритус од околу 25%. [49].

Клинички, тој може да се подели како локализиран или генерализиран пруритус, со тоа што грбот е најчеста афектирана регија [50]. Меѓутоа, не постои дерматомална распределба. Чешањето може да биде интермитентно или континуирано и често е поинтензивно навечер. Тежината на пруритусот не е нужно во корелација со степенот на бубрежна дисфункција, но е почеста кај пациенти со ХББ ст. 5 на ХД. Пруритусот често е пролонгирана состојба и се влошува со експозиција на топлина, со потење, студ, стрес, често туширање и од ксерозата. Повеќето пациенти (61%) реферираат дека пруритусот не е поврзан со времето на дијализа. Сепак, некои пациенти укажуваат на тоа дека пруритусот се зголемува за време на дијализата (15%), веднаш по дијализата (9%), или на денови без дијализа (14%) [49].

Иако точната патофизиологија на уремичниот пруритус сè уште не е целосно разјаснета, постојат неколку механизми кои се сметаат за клучни во неговиот развој. Причината за негова појава е мултифакторијална. За ризик фактори се сметаат по напреднатата возраст, машкиот пол, високите нивоа на уремичен азот, калциум, фосфор, $\beta 2$ microglobulin, магнезиум, алуминиум, витамин А, хистаминот и мастоцитите, подолг период на дијализа и коморбидитети како кардиоваскуларни заболувања, срцева слабост, белодробни заболувања, заболувања на црниот дроб, невролошки заболувања, инфекција со хепатитис Ц и анемија [51]. Се смета дека е манифестација на хронична инфламаторна состојба во која се вклучени цитокините TNF, IFN- γ , и IL2, како и CRP (C-reactive protein). Тој се пренесува преку С-влакната. Предложени додатни можни механизми за пруритусот се и абнормална инервација, оштетување на нервите и централната сензитизација, како и генетска предиспозиција асоцирана со HLA B35 [52,53]. Кај пациентите со ХББ, акумулацијата на уремични токсини поради намалената гломеруларна филтрација игра значајна улога во развојот на пруритус. Токсини како $\beta 2$ -микроглобулин, гуанидинови соединенија, и паратироидниот хормон (PTH) можат да предизвикаат директна иритација на кожата или да влијаат на нервните завршетоци, што води до појава на пруритус. Студијата од 2021 година на Schricker и Kimmel нагласува дека депозицијата на овие токсини е поврзана со зголемена активност на нервните завршетоци во кожата, што го зголемува ризикот од пруритус [120]. Хиперпаратиреоидизмот, чест кај пациентите со напредна ХББ, резултира со зголемени нивоа на PTH, што предизвикува хиперкалциемија и хиперфосфатемија. Ова доведува до калцификација на меките ткива и депозиција на калциумови соли во кожата, што е познато како калцифилаксија. Овие депозити можат да предизвикаат интензивен пруритус и болка. Калцифилаксијата е еден од клучните механизми кои придонесуваат за развојот на пруритусот кај овие пациенти [120]. Пруритусот исто така може да биде резултат на невропатски процеси, особено кај пациенти со хронична уремија. Овие пациенти често развиваат периферна невропатија, која го зголемува ризикот од пруритус.

Студијата од 2022 година на Cheng и Wong укажува дека периферната невропатија е придружена со зголемена активност на нервите во кожата, што ја зголемува осетливоста на кожата и води до пруритус [121].

Дополнително, централните невропатски механизми, како што се дисбалансот помеѓу μ -опиоидните и κ -опиоидните рецептори, играат значајна улога. Зголемената активност на μ -опиоидните рецептори и намалената активност на κ -опиоидните рецептори доведуваат до зголемена перцепција на пруритус. Овој механизам е важен фактор во патофизиологијата на уремичниот пруритус и е потврден преку клинички студии кои покажуваат дека антагонистите на μ -опиоидните рецептори можат да го намалат интензитетот на пруритусот. Пруритусот кај ХББ е поврзан со хронична системска инфламација. Зголемена активација на Th1 лимфоцитите и зголемени нивоа на воспалителни маркери, како што се интерлеукини (IL-2, IL-6, IL-31), C-реактивен протеин (CRP), и тумор некротизирачки фактор-алфа (TNF- α) се често присутни кај пациентите со уремичен пруритус. Воспалителните процеси можат да предизвикаат активација на имунолошките клетки и нервните завршетоци, што резултира со зголемена осетливост на кожата и појава на пруритус. Имунолошката терапија, како што е третманот со калциневрински инхибитори, покажува позитивни резултати во намалување на симптомите, што ја потврдува улогата на воспалението во развојот на пруритус. Некои пациенти на ХД пријавуваат пруритус како резултат на интеракција со дијализните методи. Употребата на одредени дијализатори или раствори за дијализа може да предизвика алергиски реакции или зголемена сензитивност на кожата, што води до појава на пруритус. Студијата на Schricker и Kimmel дискутира дека промените во мембраните на дијализаторите и други дијализни параметри можат да влијаат на зачестеноста на пруритусот кај пациентите. Овој аспект е истакнат во студијата на Cheng и Wong, каде што се разгледуваат потенцијалните механизми за оваа интеракција [120,121].

Основниот пристап во менаџирање на пруритусот се состои од подобрување на квалитетот на хемодијализата и нејзината ефикасност $Kt/V_{urea} > 1.4$ (Kt/V = адекватност на дијализа. K, клиренс. t, време. V, волумен на дистрибуција) користејќи дијализати со ниски вредности на калциум и магнезиум, редуцирајќи ги калциум-фосфор продуктите и со користење на по-биокомпатибилни мембрани како што се оние направени од полиметилметакрилат [54,121].

Што се однесува на третманот, главната цел е да се намали јадежот за олеснување на секојдневието. Емолиентите кои содржат гама линолеична киселина, глицерол и парафин се прва линија на третман. Капсаицин и прамоксин се користат во третман на локализиран пруритус. Најновите третмани за нефрогениот пруритус кои се истражуваат во моментот се: tacrolimus, активен charcoal, thalidomide phototherapy (UV-B), опиоидни антагонисти, cholestyramine, erythropoietin, nalfurafine hydrochloride, montelukast, омега-6 масни киселини, инхибитори на 5-хидрокситриптамин рецептори, cromolyn sodium и dupilumab [55]. За системски третман на пруритусот се препорачува Gabapentin, serotonin inhibitor 5 HT3 granisetron, opioid agonist nalfurafine, фототерапија со теснобранова UVB и паратиroidектомија кај пациенти со секундарен хиперпаратироидизам и високи нивоа на калциум-фосфор продуктите [56,57].

Може да се каже дека невропатијата асоцирана со уремија е една од причинителите на нефрогениот пруритус поради тоа што лекарствата кои покажале добра ефикасност во третманот на периферната невропатија се исто така ефективни и во третманот на нефрогениот пруритус. Во пилот студија од 5 пациенти на кои им бил препишан 100mg gabapentin, сигнификантно се намалил пруритусот. Овие резултати биле евалуирани во две понатамошни рендомизирани контролирани студии со администрација на 300mg gabapentin после секоја сесија на дијализа или 400mg gabapentin два пати неделно [58,59]. Во друга помала неконтролирана студија од Aperis и сор. се покажало дека pregabalin (лек од иста група со gabapentin - габапентиноиди) е ефективен алтернативен препарат [60]. Важно е да се спомене дека некои антихистаминици не се ефикасни. Difelikefalin, познат како Korsuva или Kapruvia, е во фаза 3 клинички испитувања за третман на пруритус поврзан со ХББ. Инјекцијата е прв во класата агонист на капа опиоидните рецептори (KOR) кој го таргетира периферниот нервен систем на телото. Лекот покажал ефикасност во намалувањето на умерен до тежок ХББ-асоциран пруритус кај возрасни лица кои се подложени на хемодијализа преку фаза 3 испитувања КАЛМ-1 и КАЛМ-2, кои беа спроведени во САД и глобално. Покрај овие испитувања, Difelikefalin е одобрен од FDA за оваа специфична употреба како инјекција, што го прави првиот третман одобрен за ХББ-асоциран пруритус кај пациенти на хемодијализа. Одобрувањето се базира на робусни податоци од овие фаза 3 испитувања базирани на демонстрираната супериорност над плацебо, оценета со Worst Itch Numeric Rating Scale (WI-NRS), како и на податоци во прилог од дополнителни 32 клинички студии [61,62]. Покрај тоа, се смета дека несаканите ефекти се погодни за менаџмент. Затоа, Европската агенција за лекови одлучила дека придобивките од Difelikefalin се поголеми од ризиците и може да биде овластен за употреба во ЕУ. Difelikefalin беше одобрен за медицинска употреба во Европската Унија во Април 2022 година [63]. Дефинитивно решавање на пруритусот асоциран со ХББ ст. 5 е трансплантација на бубрег.

Во мултицентричната студија на Sukul и сор., поголемиот дел од пациентите со пруритус поврзан со ХББ не користат традиционални лекови за третман на пруритус, што може да се должи на неколку фактори. Прво, лекарите често не ја проценуваат правилно тежината на пруритусот, делумно поради недоволно пријавување од страна на пациентите. Второ, постои нејасност околу најефективните третмани, при што контролата на фосфорот се смета за најважна од страна на 60% од медицинските провајдери, додека употребата на лекови е рангирана како најмалку важна од речиси половина од нив. Многу малку (10%-15%) пациенти со пруритус асоциран со ХББ во оваа студија добиваат рецепт за габапентин, прегабалин или налфурафин, иако овие лекарства во клинички испитувања покажуваат дека го намалуваат чешањето, и покрај сè уште ограничените докази [123]. Rayner и сор. покажаа дека 93% од нефролозите препишуваат антихистаминици како прва линија на терапија за пруритус поврзан со ХББ, иако последниот Cochrane преглед од 2020 година не идентификуваше висококвалитетни плацебо-контролирани студии кои ги поддржуваат овие лекови.

Исто така, антихистаминиците се покажаа како помалку ефективни споредено со други лекови [49]. Наспроти тоа, дифеликефалин, новиот к-опиоиден агонист, неодамна одобрен од FDA и Европската агенција за лекови, покажа значително намалување на чешањето и подобрување на квалитетот на животот кај пациентите [123].

Мултидимензионалните скали за проценка, како 5D скалата за чешање (5D itch scale), се корисни кога пациентите имаат потешкотии да го преточат субјективниот симптом на пруритус во нумерички резултат. 5D скалата е валидирана за квалитативни студии и има силна корелација со VAS скалата, прикажувајќи варијации во симптомите на пруритусот асоциран со ХББ кај пациентите во текот на 6-неделен период. Исто така, индексот за квалитет на живот во дерматологијата (dermatology life quality index) е корисен за проценка на пруритус кај пациенти на ХД, каде што корелира со интензитетот на уремискиот пруритус. Забележано е дека скорот за депресивни симптоми е значително поврзан со квалитетот на живот и интензитетот на пруритусот. Други скали, како што се ISS (itch severity scale) и Skindex-10, се поретко користени и бараат дополнителна валидизација во контекст на пруритус асоциран со ХББ [124].

Холистичкиот пристап кон пруритусот поврзан со ХББ нагласува дека здравствените професионалци треба да посветат поголемо внимание на психосоцијалните ефекти врз пациентите и нивните негуватели. Во DOPPS студијата, пруритусот е значително поврзан со пониски стапки на вработеност, што може да доведе до финансиски тешкотии и зголемен психолошки товар, со зголемен ризик од депресија и послаба усогласеност со препораките за неа. Иако моментално недостасуваат податоци за психосоцијалните ефекти на пруритусот асоциран со ХББ, социјалната депривација е веќе утврдена како независен ризик фактор за негативни исходи кај пациентите со ХББ, што укажува на потребата од понатамошни истражувања во оваа област [124].

Аквирена ихтиоза е релативно ретка кожна состојба карактеризирана со транзиторна, генерализирана десквамација и јадеж во отсуство на фамилијарна историја на ихтиоза или атопска болест. Хиперкератозата во случај на аквирена ихтиоза може да варира од лесна, бело-кафена десквамација, слична на таа кај вулгарна ихтиоза (ichthyosis vulgaris), до поекстензивна, темно-кафена десквамација, слична на онаа кај ламеларната ихтиоза. Состојбата може да се менува во зависност од ендогени и/или егзогени фактори [64].

Ксероза (xerosis) се однесува на изразито сува кожа која се десквамира. За разлика од ихтиозата, ксерозата обично не е поврзана со системски заболувања, медикаментозна терапија, наследност или нивна комбинација. Сепак, есенцијално е да се направи разлика помеѓу нив, бидејќи ихтиозата може да биде значително посериозна од “едноставната” ксероза.

Точната етиопатогенеза за ксерозата кај ХББ не е јасна; предложените механизми се: а) дехидрација на stratum corneum, б) абнормална функција на екрините жлезди, в) намалено производство на себум и пот поради атрофија на жлездите, иако се споменуваат и високи дози на диуретици како импликатори [65].

Екстензитетот на **ксерозата** кај пациентите со ХББ ст. 5 на дијализа е важен фактор во корелација со нефрогениот пруритус. Во студијата на Böhm и сор. фреквенцијата на ксерозата е 90%. И во тој контекст, 58.8% од пациентите манифестираат мултипли, хронични гребаници во правец на **prurigo nodularis**, 17.7% имаат изолирани гребаници и 23.5% немаат вакви промени на кожата. Во овој труд се потврдува дека пациентите со prurigo nodularis имаат значајно подолга историја на пруритус и ХББ, па така може да се претпостави дека подолготрајниот нефроген пруритус и континуираното чешање и гребење го фаворизираат развојот на prurigo nodularis [66].

Аквиринаната перфорирачка дерматоза (APD) е со преваленција до 11% кај пациенти со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм [67]. APD се јавува кај возрасни, се карактеризира со дисеминирани папули, плаки и нодули со хиперкератотичен чеп на места подложни на притисок или манипулација. Лезиите може да се линеарно аранжирани секундарно на кебнеризацијата. Треба клинички да се разликува од прурито нодуларис, фоликулитис, каснатини од артроподи, мултипни кератоакантоми, проријаза и лихен планус. Болеста се верифицира хистопатолошки каде се гледа епидермална инвагинација или дилатирани влакнени фоликули со кератотичен чеп составен од кератин, колаген, еластични влакна и неутрофили [68]. Патофизиологијата на APD не е во целост разјаснета. Можеби се должи на: а). бавното заздравување на кожата кај микроангиопатија индуцирана од дијабетес или примарното бубрежно заболување; б). локалните трауми предизвикани од чешање или дермалната некроза, микроангиопатијата, резултираат со екструзија на дермален материјал преку епидермисот; в). реакција на туѓо тело на променетиот дермален колаген и таложување на калциумови соли [69]. Во менаџментот на APD се користат локални и системски ретиноиди, локални кортикостероиди и кератолитици, UVB фототерапија, PUVA, алопуринол, криохирургија и фотодинамска терапија. **Morbus Kyrle** (Kyrle's disease – KD) е ретка варијанта на APD, која е поврзана со различни системски заболувања кај возрасните, особено ХББ и дијабетес мелитус [70,71]. Се проценува дека 10% од пациентите на ХД ќе развијат KD [72]. Клиничките карактеристики и хистолошките наоди на APD може да наликуваат на која било од четирите класични перфорирани кожни болести: elastosis perforans serpiginosa (EPS), реактивна перфорирачка колагеноза (RPC), перфорирачки фоликулитис (PF) или KD [73]. Клинички, KD се карактеризира со хиперкератотични папули и/или нодули, а хистопатолошки со трансепителијална елиминација на кератотичен материјал без колагенски или еластични влакна, што го разликува KD од другите APD [74]. Клиничко-патолошката корелација е клучна за поставување на точна дијагноза.

Porphyria cutanea tarda (PCT) е со инциденција во ранг од 1.2–18% кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен дијализен програм [75]. Се презентира со асимптоматско хепатално нарушување и фототоксични кожни реакции кои се резултат на слободните радикали генерирани од порфирините во присуство на UV зраци. Акумулацијата на уропорфирин во кожата води до појава на везикули и були на фотоекспонираните регии, особено на дорзумот на шаките. По руптура на булите, се формираат ерозии и крусти кои заздравуваат со формирање на лузна и милиуми. Други клинички знаци за PCT се хипертрихоза, хиперпигментација, темна урина и пруритус. Пациентите кои се подложени на хронична дијализа развиваат PCT доколку дијализата на порфирините не е доволна. Порфирините, иако се хидрофилни и со мала молекуларна тежина, може да се врзат за протеини со висока молекуларна тежина како албумини или хемопрексин и да формираат комплекси кои не можат да се дијализираат [76]. Кај пациенти со ХББ ст. 5 на дијализа, фекалните анализи за порфирин се најкорисни, бидејќи концентрацијата на уропорфирин во плазмата е зголемена во основа [77]. Фотопротекцијата и избегнување на експозиција на UV зраци се главниот совет за овие пациенти. Третманот со еритропоетин може да биде од корист кај оваа популација. Антималариците и флеботомија не се препорачуваат кај пациентите со ХББ ст. 5 на дијализа [78].

Псевдопорфиријата е позната како булозна дерматоза кај ХББ ст. 5, која клинички и хистопатолошки не се разликува од *porphyria cutanea tarda*. Кај пациентите со псевдопорфирија не се нотираат хипертрихоза и склеродермоидни промени. Диференцијација помеѓу пациентите со псевдопорфирија и пациентите со *porphyria cutanea tarda* е можно преку нивните различни порфирин профили. Псевдопорфирија се јавува кај околу 1,2-18% од пациентите со ХББ ст. 5 на хемодијализа и поретко кај оние на перитонеална дијализа [79]. Кога се нотираат кожни промени како кај псевдопорфиријата кај пациент на дијализа, се очекуваат лесно покачени серумски нивоа на порфирин, иако и кај пациенти кои се на дијализа и немаат псевдопорфирија може да се видат покачени нивоа на порфирин во плазма.

Меѓу калцифицирачките нарушувања на кожата кај пациентите со ХББ ст. 5 на дијализа се сретнуваат метастатска калцификација, кожна калциноза и калцифилакса.

Метастатската калцификација се јавува заради преципитација на високи нивоа на серумски калциум и фосфор. Калцификацијата може да ја афектира гастричната мукоза, сидовите на крвните садови, белите дробови, бубрезите и поткожно ткиво. **Кожната калциноза** или бенигната нодуларна калцификација се состои од депозити на инсолубилни калциумови соли во кожата и поткожното ткиво. Се презентира со тврди како камен папули, нодули и плаки со различна големина и некогаш може да се види и елиминирање на тој материјал преку епидермисот. Најзасегнати регии се периартикуларните и врвовите на прстите кои се многу болни.

Степенот на инволвираност се корелира со високите нивоа на калциум и фосфати во крвта и нивна нормализација води кон регресија на лезиите [80]. Се среќава кај околу 1% од пациентите со ХББ ст. 5 на дијализа [81].

Калцифилаксата, позната како калцифична уремична артериопатија, е ретка но сериозна причина за морбидитет и морталитет кај пациенти со ХББ ст. 5 на дијализа. Клинички се презентира со тврди пурпурични плаки или нодули со билатерална, симетрична дистрибуција со ретикуларна шема, наликувајќи на livedo reticularis. Калцифилаксата се јавува кај околу 1-4% од пациентите со ХББ ст. 5 на дијализа [82]. Минимизирање на факторите на ризик за појава на калцифилаксата е неопходно. Ниско-фосфатна исхрана (43 mg /ден) и дијализат со низок калциум се важни за нормализирање на нивото на калциум и фосфат. Инфузија со натриум тиосулфат (sodium thiosulphate - $\text{Na}_2 \text{S}_2 \text{O}_3$) 25 g IV за 30-60 минути, три пати неделно е пријавено дека има најголем успех во подобрувањето на лезиите и намалувањето на болка во рок од 8 недели; овој третман треба да се продолжи најмалку 2 месеци и покрај целосната резолуција на лезиите. Супортивната нега со дебридман на раните и купирање на болката е од големо значење. Сепсата е најчестата причина за морталитет кај овие пациенти и треба да се мониторираат за знаци на инфекција. Cinacalcet е лек од избор кај пациенти со секундарен хиперпаратироидизам кај пациенти со ХББ ст. 5 на дијализа. Бисфосфонатите се пријавени како ефикасни кај неколку пациенти, додека за кортикостероидите има двосмислени резултати. Хипербарната кислородна терапија е избор доколку конзервативната и хируршката терапија не дадат резултати [83].

Нефрогена системска фиброза (поранешен назив - нефрогена фиброзирачка дермопатија) се карактеризира со прогресивен развој на еритематозни, индурирани плаки со изглед на лушпа од портокал или калдрма, обично пруритични, локализирани на рацете и нозете, поштедувајќи ги главата и вратот. 95% од случаите се поврзани со гадолиниум (контрастен медиум, кој се користи во MRI ангиографија) кај пациенти со ниски стапки на гломерулна филтрација [84]. Gadodiamide и gadopentetate се контрастни медиуми најчесто поврзани со нефрогена системска фиброза. Колку е полоша стапката на гломеруларната филтрација, толку е подолг полуживотот на гадолиниумот. 73,8% и 92,4% од гадолиниумот се излачуваат во една сесија на хемодијализа или две сесии, соодветно, но гадолиниумот не се излачува соодветно при перитонеална дијализа. Контрактури на екстремитетите се забележуваат денови до недели по изложувањето на контрастот и состојбата има тенденција да биде хронична. Ремисија е постигната во неколку објавени случаи оставајќи атрофични и хипопигментирани лезии; 5% од пациентите доживуваат брз фулминант тек за 2 недели со инволвирање на повеќе органи (бели дробови, срце и хранопровод) [85]. Диференцијални дијагнози кои треба да се земат во предвид се склеромикседем, системска склероза, еозинофилија-мијалгија синдром и еозинофилен фасциитис.

Пигментните промени кои се евидентираат кај пациентите со ХББ ст. 5 на дијализа вклучуваат бледило (pallor), пожолтување на кожата, сиво-кафеава боја на кожата, хиперпигментации и ехимози. Во повеќето студии се покажало дека степенот на пигментација е во директна корелација со времетраењето на дијализата. Бледилото е резултат на анемијата поврзана со хроничната болест и дефициенцијата на еритропоетин и се забележува кај 40% од пациентите [86]. Кај пациентите со потемн тип на кожа, бледилото и пигментните промени (жолтеникавите нијанси) се помалку забележливи, веројатно поради маскирачкиот ефект на нивниот фенотип со потемна боја на кожата [38]. Хиперпигментацијата е резултат на високите нивоа на меланоцитниот стимулирачки хормон (MSH) кој предизвикува покачено ниво на меланин и се влошува при фотоекспозиција. Хиперпигментацијата како наод е со варијабилни проценти на застапеност во различни студии помеѓу оваа популација, 20% до 80% [42,43,44,45,87]. Пожолтувањето на кожата се должи на задржаниот каротен, уробилиноген и други липо-солубилни протеини во дермисот и поткожното ткиво, додека сиво-кафеавата дисколорација се должи на хемосидеринските депозити од хроничните трансфузии [87]. Ехимозите се екстремно чести и се јавуваат заради дисфункционалност на тромбоцитите секундарно на покачените нивоа на уреа и креатинин. Бледилото може да се корегира со давање на еритропоетин и корекција на анемијата. За третман на хемосидеринските депозити има неколку студии со репортирани случаи кои се третирани успешно со Q-Switched (QS) 650-nm Nd:YAG laser, 50-ns QS 755-nm alexandrite laser, QS ruby laser и 700-picosecond alexandrite laser [88,89,90]. Не постои достапен третман за пожолтувањето на кожата.

Half-and-half nails (Lindsay's nails) се карактеризираат со побелување на проксималната половина до 2/3 од ноктот, додека дисталниот дел е по боја розеникав или кафеав. Вакви промени на ноктите се гледаат кај 20% од пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен дијализен програм [91]. Точниот механизам не е познат, но една хипотеза вели дека се должи на зголемена концентрација на MSH (меланоцитен стимулирачки хормон) и депозиција на меланин во ноктното лежиште и плоча, додека друга хипотеза вели дека настануваат заради едем на ноктеното лежиште. Нема достапен третман за „half-and-half nails“, но може да настапи ремисија по направена ренална трансплантација [92]. Во студија објавена од Dyachenko и сор., утврдена е сигнификантна корелација помеѓу промените на ноктите и нивото на PTH >220 IEq/ml ($p=0.03$) [93].

Пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм имаат 1.58 пати поголем ризик за **немеланотичен карцином на кожата** (NMSC) споредено со генералната популација, и овој ризик веројатно е поврзан со хроничното воспаление предизвикано од уремијата [39]. Дефиницијата на NMSC ги вклучува базоцелуларниот карцином (BCC), сквамозелуларниот карцином (SCC), саркомите (фибросарком, ангиосарком и други) и карциномите на кожните аднекси, редоследно според нивната зачестеност во општата популација. Патогенезата на NMSC кај пациенти со ХББ може да биде поврзана со акумулација на уремични токсини и реактивни кислородни видови. Ова доведува до хронично системско воспаление, генетско оштетување, нарушување на имунолошкиот систем и намалена способност за поправка на ДНК. Воспалението и генетските оштетувања се влошуваат со намалување на бубрежната функција и се најизразени кај пациенти на ХД [94].

Со напредувањето на реналните супституциони терапии и терапијата во дерматологијата, некои кожни промени кои во минатото биле многу почесто среќавани кај пациентите во терминална фаза на реналната болест како на пример, синдромот на уремичен мраз (uremic frost syndrome) – стануваат многу редок наод, но други, како што се уремичниот пруритус и калцифилаксата, кои не даваат тераписки одговор на дијализата, претставуваат голем терапевтски предизвик.

Самиот хроничитет на бубрежната болест и дијализата, како и коморбидитетите кои се накалемуваат низ годините, доволно го отежнуваат животот на овие пациенти, па така секојдневната борба за живот, стравот, разочарувањата и ограничувањата со кои секојдневно се соочуваат, имаат силен удар и врз психичкото здравје. Мнозинството дијализни пациенти тешко го поднесуваат фактот дека зависат од апарати и од континуирана комуникација со различни медицински работници и тимови. Нивниот секојдневен живот веќе е комплициран поради организацијата на транспортот до ХД, а терапијата влијае на слободното време, работното време и образованието. Пациентите се изложени на големи материјални трошоци, а секое нивно движење надвор од местото на живеење е условено од дијализата. Пациентите често се соочуваат со чувство на вина и незадоволство, бидејќи секојдневните задачи и рутини се менуваат, а преостанатиот дел од семејството мора да ги преземе нивните одговорности. За постарите луѓе, зависноста од членовите на нивното семејство станува секојдневен проблем. Тинејџерите на дијализа можат да се чувствуваат отфрлени од своите врстници, а психолошките проблеми како депресија и социјална изолација се чести меѓу нив. Исто така, тие доживуваат телесни промени и загуби кои можат да го изменат нивниот изглед [95,96]. Кожата не само што ја штити нашата физичка структура, туку и игра клучна улога во нашата психолошка добробит и социјална интеракција. Здравата кожа е симбол на добро здравје и убавина уште од дамнешните времиња.

Сепак, проблематичната кожа може значително да влијае на нашата психолошка состојба. Луѓето со различни патологии на кожата често се соочуваат со негативни реакции од другите, што може да ги наведе на социјална изолација и намалување на самодовербата. Намалениот сексуален нагон кај лицата со проблематична кожа може да биде резултат на негативните емотивни искуства и чувства на несигурност. За жал, во денешното општество, каде што се повеќе се вреднуваат надворешната убавина и перфекцијата, проблемите со кожата можат да влијаат и на социјалниот статус на индивидуата. Кај пациентите на хроничен ХД програм, различните промени/патологии на мукозата, кожата и нејзините аднекси се чест наод. Промените варираат од банални и минливи, до посериозни хронични, од акутни банални до животозагрозувачки акутни состојби, со различна етиологија, времетраење, терапевски пристапи, финансиско оптеретување и исходи.

Холистичкиот пристап и интегрираната улога на дерматологот се клучни за успешното управување со ХББ и нејзините муко-кутани компликации, каде тој игра важна улога во мултидисциплинарниот тим за грижа на пациентите на дијализа. Дерматологот е одговорен за правилна дијагноза на промените на мукозата, кожата и нејзините аднекси, и нивен соодветен третман кој вклучува препорака на медицински и козметски третмани кои можат да ја намалат непријатноста и да ги подобрат дерматолошките состојби. Со редовни прегледи и контроли кај дерматологот се препорачуваат превентивни мерки/процедури за да се избегнат или минимизираат кожните компликации, како што се употреба на соодветни емолиенти и фотопротекција, адекватна хигиена, дермоскопски прегледи, дермоскен и доплер дијагностика. Дерматологот ги едуцира пациентите и нивните семејства за важноста на грижата за кожата и препознавање на знаците на кожните заболувања. Во соработка со нефролозите, нутриционистите, психолозите и други здравствени работници, дерматологот гарантира дека кожните аспекти на здравјето на пациентот се интегрирани во целокупниот план за грижа. Преку овие активности, дерматологот значајно придонесува кон подобрување на квалитетот на живот на пациентите на ХД, намалување на компликациите и обезбедување на целосна и сеопфатна здравствена нега.

Оваа тема е „стара“ ако се цени по тоа дека околу половина век се истражува и во правец на примарната болест, и во правец на подобрување на дијализниот процес и трансплантацијата, во правец на различните модалитети на терапија за асоцираните коморбидитети и состојби, како и разоткривање на патогенезата на тие состојби. Но, никогаш не застарува правото на пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен дијализен програм да добијат одговори на многу прашања поврзани со нивната катадневна борба за достоинствен живот, постојаната неизвесност, како и желбата на лекарот и научникот да ги најде и да ги удостои со тие одговори.

2. МОТИВ

Мотивот за оваа студија произлегува од потребата за обезбедување интегрирана и квалитетна дерматолошка заштита за пациентите со ХББ ст.5 на ХД кои се чести пациенти во дерматолошките ординации. Од една страна, стапката на дијализни пациенти со ХББ ст. 5 во Р.С. Македонија е средна до висока, а фреквенцијата на муко-кутаните промени кај овие пациенти според литературата е многу висока.

Во Европа има мал број на студии кои ја вклучуваат популацијата од овие простори и кои ги разгледуваат муко-кутаните промени во контекст на социо-демографските, лабораториските, фармаколошките и етиолошките фактори.

Во Р.С. Македонија нема епидемиолошки студии кои ја евалуираат фреквенцијата и видот на муко-кутаните промени кај пациентите на дијализа кои предизвикуваат сериозно нарушување на квалитетот на животот, а некои од нив имаат важна улога во раната дијагноза на ХББ и/или го прогнозираат нејзиниот исход.

Ова истражување ќе пополни значајна празнина во научната литература и ќе овозможи подобро разбирање на механизмите и причините одговорни за настанување на муко-кутаните промени. Евалуацијата на поврзаноста на социо-демографските податоци, биохемиските и хематолошките параметри, податоците за дијализата и фармаколошката анамнеза со одреден тип муко-кутани промени, ќе ни даде можност за модифицирање на одредени фактори во правец на намалување на морбидитетот и морталитетот. Резултатите од ова истражување ќе придонесат за креирање на здравствените политики во државата преку развивање на нови стратегии за превенција и третман.

3. ЦЕЛИ

3.1. ГЕНЕРАЛНА ЦЕЛ НА СТУДИЈАТА

- 3.1.1.** Да се утврдат муко-кутаните промени и да се испита нивната поврзаност со социо-демографските, лабораториските, фармаколошките и етиолошките фактори кај пациентите со ХББ ст. 5 на ХД.

3.2. СПЕЦИФИЧНИ ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА

- 3.2.1.** Да се евалуираат муко-кутаните промени кај пациентите со ХББ ст. 5 на ХД и да се процени нивната застапеност.
- 3.2.2.** Да се утврди поврзаноста помеѓу одредени муко-кутани промени кај пациентите со ХББ ст. 5 на ХД и социо-демографските фактори (возраст, пол, етничка припадност, социо-економски статус).
- 3.2.3.** Да се анализира соодносот меѓу неспецифичните и специфичните муко-кутаните промени кај испитуваните пациенти со ХББ ст. 5 на ХД и лабораториските параметри и фармаколошката терапија.
- 3.2.4.** Да се утврди врската помеѓу одреден тип на муко-кутани промени и причината за бубрежната инсуфициенција, возраста на првата дијализа, и времетраењето на ХД програмот во години кај испитуваните пациенти.
- 3.2.5.** Да се одреди поврзаноста помеѓу присуството на одредени муко-кутани промени кај пациентите со ХББ ст. 5 на ХД и фототипот на кожата (по Fitzpatrick), фотосензитивноста, употребата на фотопротекција, фреквенцијата на дерматолошките прегледи во последните 5 години, како и причината за дерматолошки преглед.
- 3.2.6.** Да се споредат резултатите од оваа студија со податоците од релевантната научна литература.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

4.1. Дизајн на студијата

Студијата претставува опсервациска, дескриптивна студија на пресек (Cross-sectional study). Податоците беа собирани од март 2022 до јуни 2022.

4.2. Локација на студијата

Студијата беше спроведена во два дијализни центри - ЈЗУ УК за нефрологија, Скопје и ПЗУ Специјална болница по нефрологија со дијализа ДИАМЕД, Скопје, и ЈЗУ УК за дерматологија, Скопје.

4.3. Големина на примерок и учесници во студијата

Со оглед на преваленцијата на муко-кутани манифестации кај пациенти со ХББ од 80% [98] и апсолутна грешка од 5%, големината на примерокот за конечната популација во нашата студија изнесува приближно 200 пациенти.

$$n_{adj} = \frac{246 \times 790}{790 + 246 - 1} = \frac{194340}{1035} = 187.67$$

Во студијата учествуваа вкупно 167 последователни пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм, кој се спроведуваше три пати неделно, четири часа по сесија.

4.3.1. Критериуми за влез во студијата

- Пациенти со гломеруларна филтрација $<15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ кои се на хроничен ХД програм > 3 месеци
- Возраст ≥ 18 години
- Пациенти кои потпишаа информирана согласност за учество во студијата

4.3.2. Критериуми за исклучување од студијата

- Пациенти со историја на хронични дерматолошки болести пред почетокот на дијализата
- Пациенти чии медицински досиеја беа недостапни или нецелосни
- Пациенти со историја на трансплантација на бубрег

4.4. МЕТОДИ

4.4.1. Податоци од медицинската историја

Деталната медицинска историја за секој пациент беше користена за добивање на податоци за:

- Демографски карактеристики (пол, возраст, националност, социо-економски статус дефиниран во 4 категории и тоа: лош (без примања, издржувано лице), среден (инвалидска пензија/социјална помош), добар (редовна пензија, вработен), одличен (високо образование-редовна пензија, вработен, сопственик на бизнис), професионална/ рекреативна изложеност на сонце))
- Причина за бубрежната инсуфициенција
- Времетраењето на дијализата во години
- Фототип (Fitzpatrick)
- Дерматолошки прегледи во последните 5 години
- Причина за дерматолошки преглед
- Историја за карцином на кожа во последните 2 години
- Последните наоди од рутинските биохемиски и хематолошки анализи {комплетна крвна слика (CBC) - леукоцити (WBC), еритроцити (RBC), тромбоцити (PLT), хемоглобин (Hb), хематокрит (Hct), среден корпускуларен волумен (MCV), средна корпускуларна хемоглобинска концентрација (MCHC), средна корпускуларна хемоглобинска концентрација (MCH); диференцијална крвна слика (DIFF); феритин (ФЕРИТИН); железо (Fe); калциум (Ca); фосфати (PO₄); уреа (BUN); креатинин (Cr); албумини (ALB) и вкупни протеини (TP); паратхормон (PTH); алкална фосфатаза (ALP); гликоза (GLU); холестерол (CHOL) и триглицериди (TG); антитела на хепатитис Б (HBsAb) и Ц (HCV Ab), ХИВ тест (HIV); и други параметри од интерес со индивидуализиран пристап}.

4.4.2. Клинички дерматолошки преглед

Сите пациенти беа подложени на клинички дерматолошки преглед за евидентирање на промените на кожата, косата, ноктите и достапните мукозните мембрани. Пациентите беа прегледани од еден дерматовенеролог во текот на дијализната сесија во склоп на горенаведените дијализни центри, како и при нивна амбулантска посета при ЈЗУ УК за дерматологија. Дијагнозата на дерматолошките промени беше поставувана според критериумите на добра клиничка пракса и упатствата за практикување на медицина базирана на докази. Евидентирани беа неспецифичните и специфичните промени.

За секој пациент беше пополнет прашалник специјално дизајниран за потребите на студијата, кој ги опфаќаше демографските карактеристики, податоците од медицинската историја поврзани со бубрежната болест и дијализата, фармаколошката анамнеза, како и биохемиските и хематолошките анализи (Анекс 1). Муко-кутаните промени и податоците поврзани со нив беа регистрирани во посебен прашалник (Анекс 2).

Неспецифични муко-кутани промени и симптоми:

- Фотосензитивност, бледило, ксероза/аквирирана ихтиоза, хипо и хиперпигментации, ехимоза/пурпура, кутани инфекции (бактериски, вирусни, габични, паразитарни), еластоза на врат, кутани карциноми (базоцелуларен, сквамозелуларен, меланом и др.), венска дилатација близу фистулата, екзематични промени околу фистулата и др.
- Промени на ноктите (Half-and-half nails, Terry's nails, отсуство на лулула, онихолиза, Beau's lines, clubbing, longitudinal ridging, онихомикоза, субунгвална хиперкератоза, коилонихија, тотална леуконихија, nail pitting, splinter hemorrhage, pincer nail deformity и останато)
- Промени на косата (кршливост, без сјај, изречена коса, ефлувиум, алопеција и останато)
- Промени на слезниците (гингивитис, стоматитис, сувост, angulus infectiosus oris и останато)

Специфични муко-кутани промени и симптоми:

- Пруритус асоциран со ХББ (CKD-associated pruritus)
- Псевдопорфирија
- Porphyria cutanea tarda
- Аквирирана перфорирачка дерматоза
- Калцифилакса
- Нефрогена системска фиброза

4.4.3. Визуелна аналогна скала

За евалуација на интензитет на јадеж кај испитаниците беше користена хоризонтална визуелна аналогна скала (VAS), од 0 - нема јадеж, до 10 - силен/неподнослив јадеж. Одговорите од VAS скалата беа групирани како: лесен јадеж ≥ 0 , но <3 , среден јадеж (≥ 3 , но <7), тежок јадеж (≥ 7 , но <9), и многу тежок (≥ 9) [104].

4.4.4. Ксерозиметар

За проценка на тежината на ксерозата беше користен ксерозиметар (xerosimeter). Одговорите од ксерозиметарот беа групирани како: 0 - нема ксероза, 1 - лесна ксероза, 2 - средна ксероза, 3 - тешка ксероза, 4 - многу тешка ксероза [105].

4.4.5. Дермоскопија

За дијагностицирање на одредени кутани промени (суспектни за карцином, диференцијација на нетуморски лезии на кожата и ноктите) беше користен HEINE DELTA 20T Dermatoscope, The Classic [106,107,108].

4.4.6. Биопсија со хистопатолошка верификација

За конечна дијагноза при клинички поставена индикација беше извршена кожна биопсија со хистопатолошка верификација (на пример кај аквирирана перфорирачка дерматоза) [70,74].

Студијата беше одобрена од Етичката комисија на Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Република Северна Македонија, со број на одобрение (етички број): 03-391/7.

5. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

Податоците добиени со истражувањето беа обработени во SPSS software package, version 26.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). и прикажани табеларно и графички.

Категоричните варијабли беа анализирани со коефициент на односи, пропорции и стапки. Тестовите за хомогеност како Pearson Chi square test, Fisher test и Fisher Freeman Halton exact test беа користен за утврдување на асоцијацијата меѓу специфичните односно неспецифичните муко-кутани промени/ симптоми и демографските параметри, етиолошките причинители и параметрите на фармаколошкиот статус.

Правилноста на дистрибуцијата на фреквенциите на добиените вредности за квантитативните лабораториски параметри како и возраста, времетраењето на дијализата и старост на прва дијализа беше одредувана со Shapiro-Wilk W тест.

Континуираните варијабли беа анализирани со мерките на централна тенденција (просек, разлика на просеци, медијана, IQR, минимум и максимум вредности) и со мерките на дисперзија (стандардна девијација).

Разликата помеѓу пропорциите ќе биде тестирана со Percentage Difference test.

Ординалните и континуираните варијабли со неправилна дистрибуција на фреквенции беа анализирани со Mann Whitney U тест за два независни примероци. Повеќе независни варијабли со неправилна дистрибуција на фреквенциите беа споредувани со консеквентно Kruskal Wallis H test.

Spearman коефициентот на ранг корелација беше употребен за утврдување на правецот и јачината на линеарната поврзаност помеѓу специфичните и неспецифичните муко-кутани промени/ симптоми и фармаколошкиот статус, лабораториските параметру, етиолошките причинители и анамнестички податоци.

За утврдување на статистичка значајност користена беше двострана анализа со ниво на сигнификантност од $p < 0,05$.

6. РЕЗУЛТАТИ

Истражувањето преставуваше опсервациона дескриптивна студија на пресек (cross sectional study) спроведена во неколку дијализни центри во Република Северна Македонија во периодот од март / јуни 2022 година. Примерокот на истражувањето го сочинуваа 167 (100%) пациенти со хронична бубрежна болест (ХББ) ст. 5 поставени на хроничен хемодијализен програм (ХД). Селекцијата на испитаниците беше направена според прелиминарно поставени инклузиони и ексклузиони критериуми.

Во рамките на истражувањето направена беше евалуација на присуството на муко-кутаните промени кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен хемодијализен програм, како и корелацијата на овие промени со селектирани социо-демографски, лабораториските, фармаколошките и етиолошките фактори. Кај сите испитаници беше направен детален дерматолошки преглед за евентуално постоење на муко-кутани промени. Дијагнозите на дерматолошките промени беа поставени според критериумите на добра клиничка пракса. За евалуација на интензитет на пруритус беше користена визуелна аналогна скала (VAS). За процена на тежина на ксероза беше користен ксерозиметар (xerosimeter). За дијагностицирање на одредени кутани промени беше користен рачен дермоскоп. За конечна дијагноза при клинички поставена индикација беше извршена кожна биопсија со хистопатолошка верификација. Резултатите од истражувањето преставуваат компилација на клинички согледувања на истражувачот, изјави на пациентите и податоци добиени со увид во медицинската документација (Слика 1).



Слика 1. Алгоритам на истражувањето

6.1. Генерални карактеристики

Преваленцијата на пациенти со хронична бубрежна болест (ХББ) ст. 5 поставени на хроничен хемодијализен програм (ХД) во целиот примерок изнесуваше 167 (100%). Целиот примерок пациенти беше анализиран во однос на генералните карактеристики кои се однесуваа на селектирани параметри како пол, возраст, национална припадност, социо-економски статус и професионална/ рекреативна изложеност на сонце (Табела 1-5 и График 1-6).

Пол - Во целиот примерок на вкупно 167 (100%) пациенти, анализата според пол укажа на дека од машки пол беа 108 (64,67%), а од женски пол 59 (35,33%) со однос помеѓу половите 2,83:1 (Табела 1 и График 1).

Табела 1. Анализа на примерок според пол

Параметри	¹ Примеок - N (%)	p
Пол		
Маж	108 (64,67%)	p=0,0001*
Жени	59 (35,33%)	
Вкупно	167 (100%)	
¹Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм Difference test *сигнификантно за p<0,05		

Меѓу пациентите од примерокот утврдена беше сигнификантна разлика во процентуалната застапеност на двата пола во прилог на сигнификантно поголема процентуална застапеност на пациенти од машки споредено со оние од женски пол за Difference test =29,34% [(18,7-39,02) CI 95%]; p=0,0001 (Табела 1 и График 1).

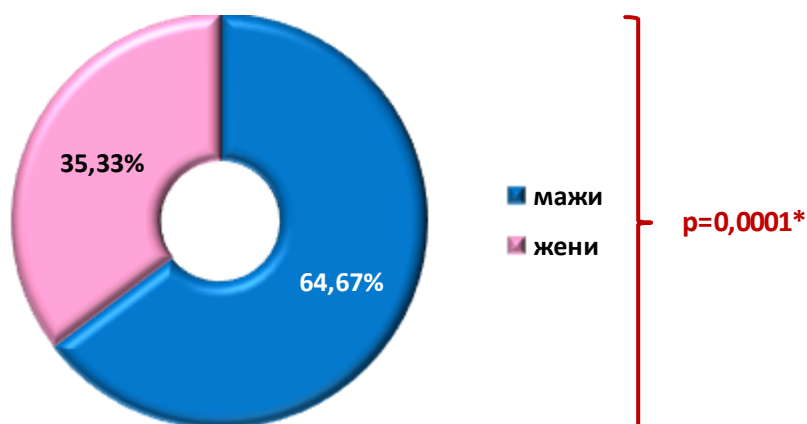


График 1. Анализа на примерок според пол

Возраст - Согласно поставените инклузии и ексклузии критериуми во истражувањето беа вклучени сите пациенти на возраст ≥ 18 години. Анализата на фреквенциите на добиените вредности за возраста на испитаниците изразена во години укажа на постоење на неправилна дистрибуција за Shapiro-Wilk $W=0,9768$; $p=0,0068$. Согласно утврдената дистрибуција на фреквенцијата на возраста во понатамошната анализа беа користени соодветни тестови.

Просечната возраст на испитаниците во целиот примерок на истражувањето изнесуваше $62,21 \pm 12,94$ години со минимална односно максимална возраст од 26/ 90 години. Анализата укажа дека 50% од испитаниците од целиот примерок беа на возраст ≥ 64 години односно 25% од нив беа ≥ 71 година за Median IQR=64 (56-71) (Табела 2 и График 2).

Табела 2. Анализа на примерокот според возраст во години

¹Параметри	Возраст (години)						¹p
	N	Mean±SD	Min/Max	Percentiles			
				25th	50th (Median)	75th	
Пол							
Мажи	108	60,69±14,03	26/90	50	63	70,5	Z=-0,053; p=0,9578
Жени	59	64,98±10,18	37/86	57	67	71	
Вкупно	167	62,21±12,94	26/90	56	64	71	
¹Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Median = Медијана; Min/Max=Мин/Мак; Percentiles=Перцентилен Z=Mann-Whitney U Test							

Во рамките на истражувањето направена беше поединечна анализа на двата пола според возраст при што беше согледано дека (Табела 2 и График 2):

- **Возраст/ машки пол** - посечната возраст на пациентите од машки пол изнесуваше $60,69 \pm 14,03$ години со минимална односно максимална возраст од 26/ 90 години. Анализата укажа дека 50% од мажите беа на возраст ≥ 63 години односно 25% од нив беа $\geq 70,5$ година за Median IQR=63 (50-70,5).
- **Возраст/ женски пол** - посечната возраст на пациентите од женски пол во примерокот изнесуваше $64,98 \pm 10,18$ години. Минималната односно максималната возраст на овие пациенти беше 37/ 86 години, со 50% на возраст ≥ 67 години односно 25% на возраст ≥ 71 година за Median IQR=67 (57-71).

Анализата не укажа на сигнификантна разлика во возраста на пациентите од двата пола за Mann-Whitney U Test: $Z=-0,053$; $p=0,9578$ (Табела 2 и График 2).

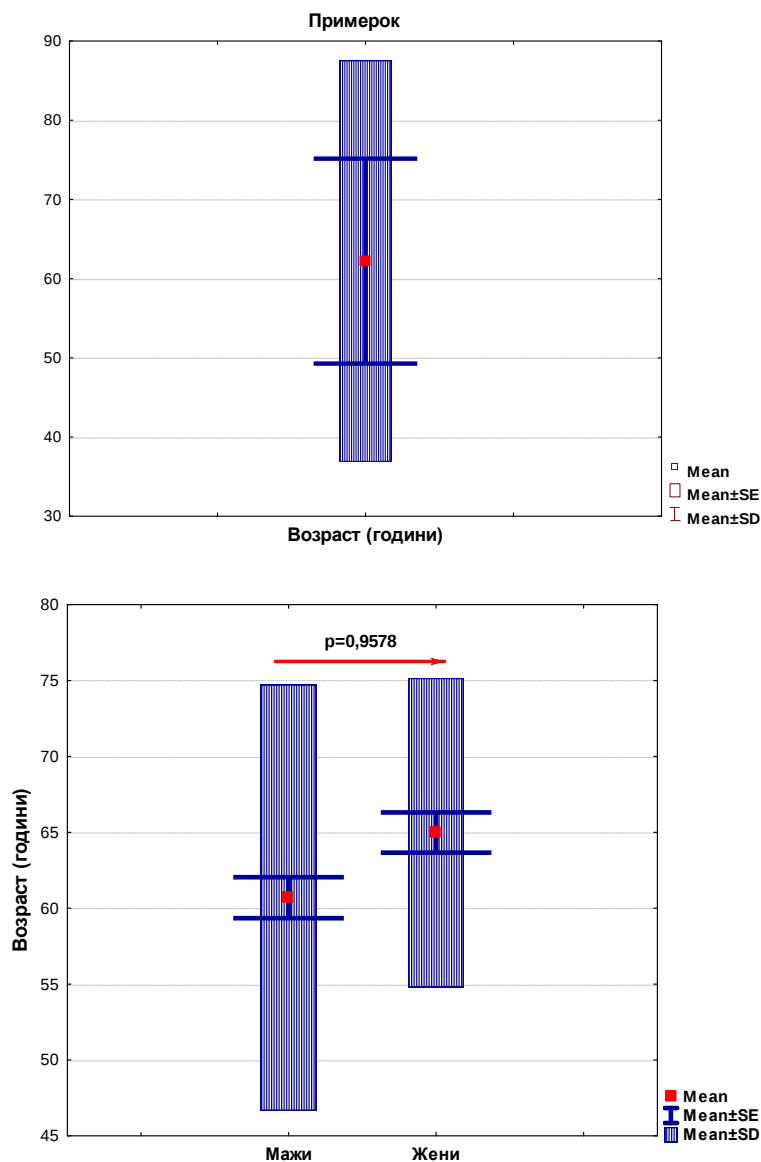


График 2. Анализа на примерокот според пол и возраст во години

Националност – Направена беше анализа на примерокот на пациенти во истражувањето – 167 (100%) според националност согласно личното изјаснување на секој поединец. Анализата беше направена според националност за целиот примерок како и според застапеноста на половите во секоја од националностите поединечно (Табела 3 и График 3-4).

Табела 3. Анализа на примерокот според националниот и пол

¹Параметри	Пол - N (%)			p
	Мажи	Жени	Вкупно	
Националност				
Македонци	73 (61,34%)	46 (38,66%)	119 (71,26%)	p=0,0005*
Албанци	17 (73,91%)	6 (26,09%)	23 (13,77%)	p=0,0013*
Турци	5 (100%)	0 (0%)	5 (2,99%)	-
Роми	4 (44,44%)	5 (55,56%)	9 (5,39%)	p=0,647
Срби	3 (60%)	2 (40%)	5 (2,99%)	p=0,548
Други	6 (100%)	0 (0%)	6 (3,59%)	-
Вкупно	108 (64,67%)	59 (35,33%)	167 (100%)	p=0,0001
¹Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм Difference test				

Направена беше анализа на примерокот на пациенти во истражувањето според националност при што беше утврдено присуство на лица од 6 националности и тоа: а) Македонци - 119 (71,26%), б) Албанци - 23 (13,77%); в) Турци - 5 (2,99%); г) Роми - 9 (5,39%); д) Срби - 5 (2,99%); и ѓ) Други - 6 (3,59%) (Табела 3 и График 3).

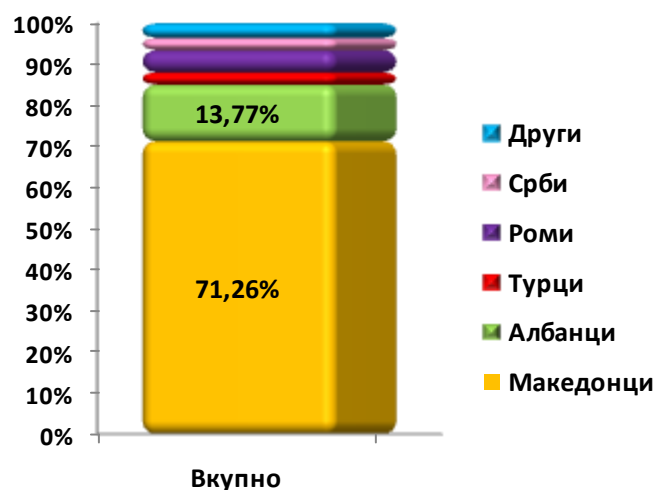


График 3. Анализа на примерокот според националниот

Анализата на застапеноста на пациенти од различен пол во секоја од националностите укажа на сигнификантна процентуална разлика во застапеноста на половите кај Македонците ($p=0,0005$) и Албанците ($p=0,0013$) и тоа во прилог на сигнификантно поголема процентуална застапеност на пациенти од машки споредено со оние од женски пол. Без сигнификантна разлика во застапеноста на половите беа пациентите Роми ($p=0,647$) и Срби ($p=0,548$). Пациенти само од машки пол беа регистрирани кај Турците и Други националности (Табела 3 и График 3).

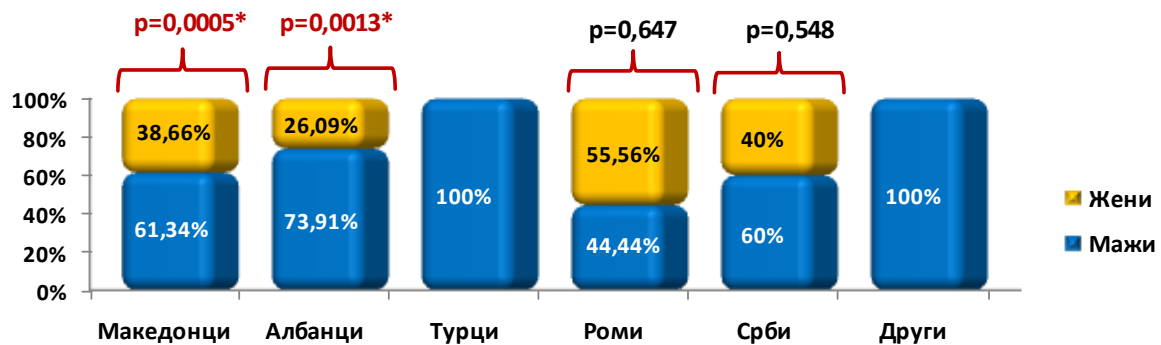


График 4. Анализа на според националниот и пол

Социо-економски статус – Пациентите од примерокот – 167 (100%) беа анализирани според социоекономскиот статус кој согласно утврдени критериуми во делот материјал и методи беше дефиниран во 4 категории и тоа: лош, среден, добар и одличен (Табела 4).

Табела 4. Анализа на примерок според социо-економски статус и пол

¹Параметри	Пол - N (%)			p
	Мажи	Жени	Вкупно	
Социо- економски статус				
Лош	9 (8,33%)	9 (15,25%)	18 (10,78%)	X²=2,071; df=2; p=0,5578
Среден	29 (26,85%)	16 (27,12%)	45 (26,95%)	
Добар	57 (52,78%)	27 (45,76%)	84 (50,29%)	
Одличен	13 (12,04%)	7 (11,86%)	20 (11,98%)	
¹Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм X²=Pearson Chi-square test				

Во целиот примерок, најголема беше пропорцијата на испитаници со “добар“ социо-економски статус - 84 (50,29%) следено со среден - 45 (26,95%), одличен - 20 (11,98%) и лош - 18 (10,78%).

Во однос на полот анализата укажа дека кај мажите најголема беше пропорцијата на оние со “добар“ - 57 (52,78%), а најмала на оние со “лош“ - 9 (8,33%) социо-економскиот статус. Кај жените најголема беше пропорцијата на оние со “добар“ - 27 (45,76%), а најмала на оние со “одличен“ - 7 (11,86%) социо-економскиот статус (Табела 4 и График 5).

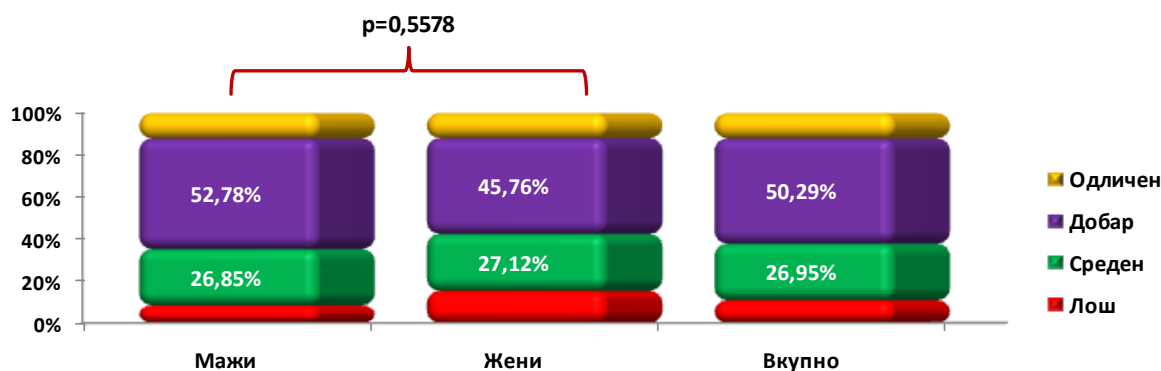


График 5. Анализа на примерок според социо-економски статус и пол

Не беше утврдена сигнификантна асоцијација на полот на пациентите со категоријата на социо-економскиот статус на кој му припаѓаат (Pearson Chi-square test: $X^2=2,071$; $df=2$; $p=0,5578$) (Табела 4 и График 5).

Изложеност на сонце – Пациентите од целиот примерок беа анализирани во однос на анамнестичкиот податок за изложеност на сонце поради професионални и/или рекреативни причини (Табела 7).

Табела 5. Анализа на примерок според изложеност на сонце и пол

¹ Параметри	Пол - N (%)			p
	Мажи	Жени	Вкупно	
Изложеност на сонце				
Не	86 (79,63%)	58 (98,31%)	144 (86,23%)	p=0,0003*
Да	22 (20,37%)	1 (1,69%)	23 (13,77%)	
¹Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм Fisher exact test *сигнификантно за p<0,05				

Само 23 (13,77%) пациенти од целиот примерок на истражувањето изјавија дека се професионално/ рекреативно изложени на сонце. Дистрибуцијата според пол укажа дека само 1 (1,69%) од експонираните пациенти бил од женски пол. Утврдена беше сигнификантна асоцираност на машкиот пол со професионална/рекреативна изложеност на сонце за Fisher exact test: p=0,0003 (Табела 5 и График 6).

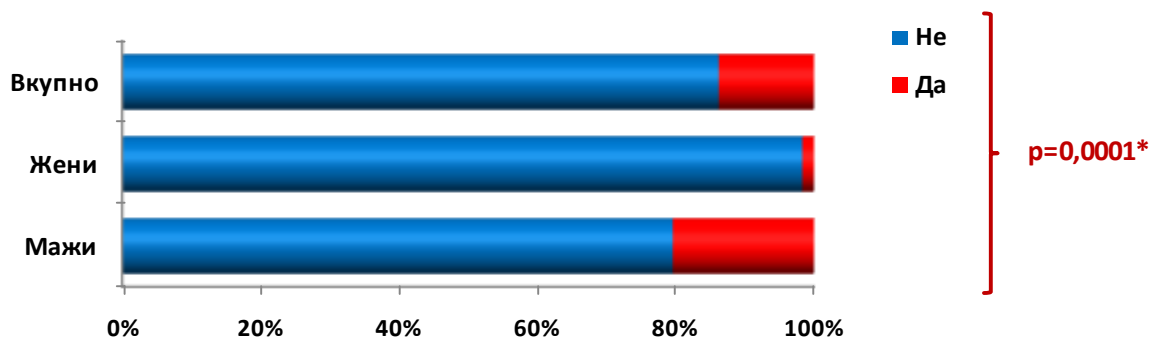


График 6. Анализа на примерок според изложеност на сонце и пол

6.2. Параметри од медицинска документација

Целиот примерок пациенти со хронична бубрежна болест (ХББ) ст. 5 на хроничен ХД програм беше анализиран во однос на селектирани параметри од медицинска документација како причина за бубрежна инсуфициенција, возраст на прва дијализа во години, времетраење на дијализа во години и фармаколошки статус (Табела 6-7 и График 7-8).

Причина за бубрежна инсуфициенција – Примерокот на испитаници со ХББ ст. 5 поставени на хроничен ХД програм беше анализиран согласно 7 причини за хронична бубрежна инсуфициенција и тоа: 1) дијабетес мелитус - ДМ; 2) хипертензија артеријалис - ХТА; 3) гломерулонефритис; 4) инфективна/ опструктивна нефропатија; 5) херидитарна нефропатија; 6) останата нефропатија; и 7) непозната причина (Табела 6).

Табела 6. Анализа на примерок според причина за бубрежна инсуфициенција и пол

¹ Параметри	Пол – N (%)			p
	Мажи	Жени	Вкупно	
Причини за бубрежна инсуфициенција				
дијабетес мелитус - ДМ	10 (9,26%)	³ 9 (15,25%)	19 (11,38%)	X ² =4,075; df=6; p=0,6664
хипертензија артеријалис - ХТА	¹ 28 (25,93%)	¹ 14 (23,73%)	¹ 42 (25,15%)	
гломерулонефритис	³ 17 (15,74%)	² 13 (22,03%)	³ 30 (17,96%)	
инфективна/ опструктивна нефропатија	13 (12,04%)	7 (11,86%)	20 (11,98%)	
херидитарна нефропатија	² 22 (20,37%)	³ 9 (15,25%)	² 31 (18,56%)	
останата нефропатија	9 (8,33%)	5 (8,47%)	14 (8,38%)	
непозната причина	9 (8,33%)	2 (3,39%)	11 (6,59%)	
Вкупно	108 (64,67%)	59 (35,33%)	167 (100%)	
¹Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм X²=Pearson Chi-square test *сигнификантно за p<0,05				

Најчеста причина за бубрежна инсуфициенција беше хипертензија артеријалис (ХТА) идентификувана кај 42 (25,15%) од пациентите во целиот примерок. И кај двата пола поединечно, ХТА беше најчеста причина за бубрежна инсуфициенција присутна кај 28 (25,93%) пациенти од машки и кај 14 (23,73%) пациенти од женски пол. Втора по застапеност причина за бубрежна инсуфициенција беше херидитарната нефропатија присутна кај 31 (18,56%) пациенти во целиот примерок. Кај пациентите од машки пол втора по застапеност причина за бубрежна инсуфициенција беше херидитарна нефропатија - 22 (20,37%), а кај оние од женски пол беше гломерулонефритис – 13 (22,03%) (Табела 6 и График 7).

Трета најчеста причина за бубрежна инсуфициенција како во целиот примерок така и кај мажите беше гломерулонефритис застапен со консеквентно 30 (17,96%) vs 17 (15,74%). Во примерокот на пациенти од женски пол, трета најчеста причина за бубрежна инсуфициенција беа херeditарната нефропатија и дијабетес мелитус застапени подеднакво кај по 9 (15,25%) случаи (Табела 6 и График 7).

Немаше сигнификантна асоцијација на причината за бубрежна инсуфициенција со полот на пациентите (Pearson Chi-square test: $X^2=4,075$; $df=6$; $p=0,6664$) (Табела 6).

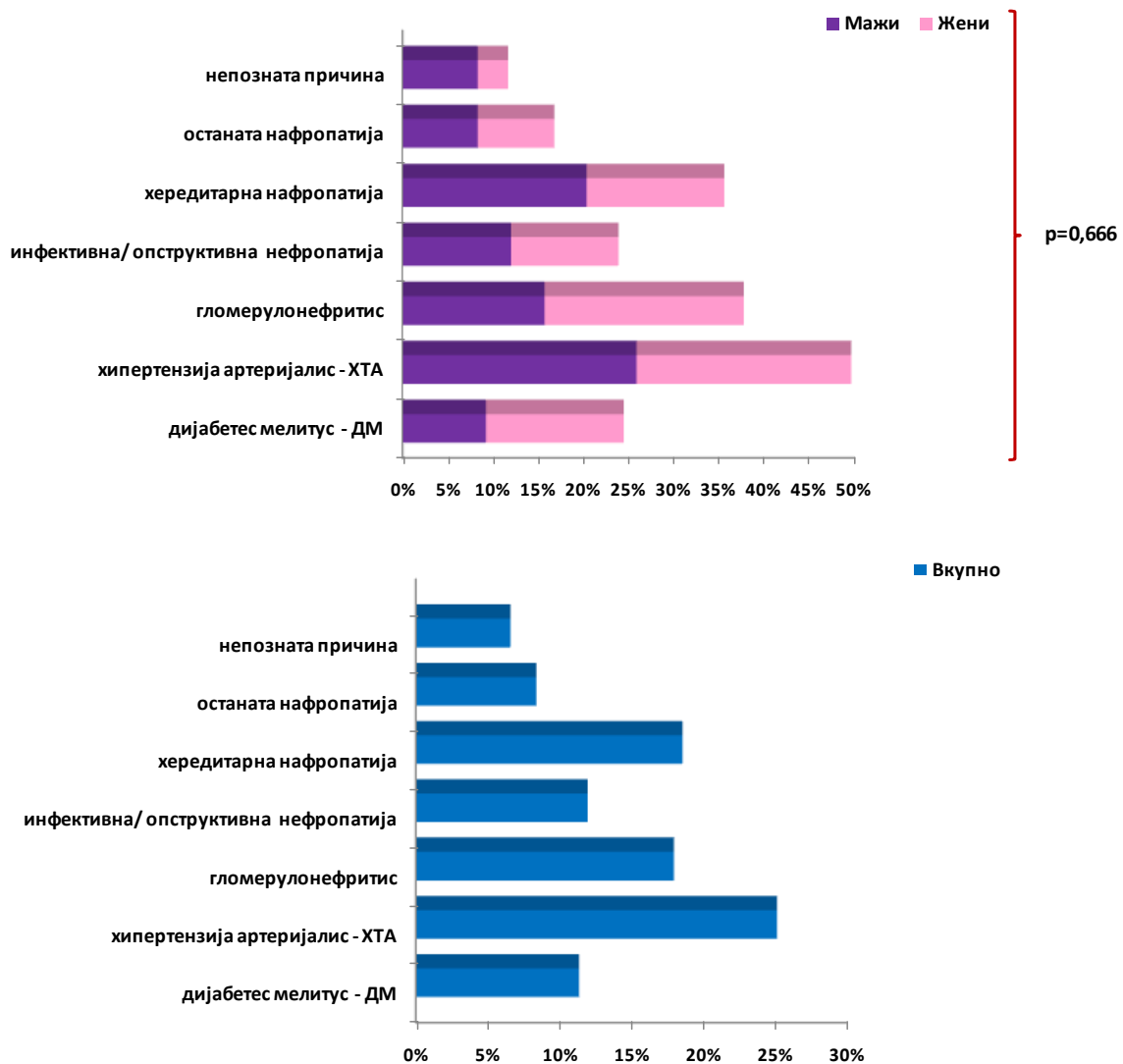


График 7. Анализа на примерок според причина за бубрежна инсуфициенција и пол

Возраст на прва дијализа: Анализата на фреквенциите на добиените вредности за возраста на прва дијализа укажа на постоење на неправилна дистрибуција за Shapiro-Wilk $W=0,9809$; $p=0,0209$. Согласно утврдената дистрибуција на фреквенцијата на возраста во понатамошната анализа беа користени соодветни тестови.

Просечната возраст на прва дијализа на испитаниците во целиот примерок на истражувањето изнесуваше $54,09 \pm 15,19$ години со минимална односно максимална возраст од 18/85 години. Анализата укажа дека кај 50% од испитаниците од целиот примерок првата дијализа беше на возраст ≥ 56 години односно 25% беа на возраст ≥ 65 година за Median IQR=64 (56-71) (Табела 7 и График 8).

Кај мажите просечната возраст на прва дијализа изнесуваше $52,99 \pm 16,66$ со мин/мак 18/85 години. Кај 50% пациенти од машки пол возраста на прва дијализа беше $\geq 54,5$ години, а кај 25% од нив возраста беше ≥ 71 година за Median IQR=54,5 (41-71). Дополнително, кај пациентите од женски пол просечната возраст на прва дијализа изнесуваше $56,12 \pm 11,94$ со мин/мак 28/74 години. Кај 50% пациенти од женски пол возраста на прва дијализа беше ≥ 60 години, а кај 25% возраста беше ≥ 65 години за Median IQR=60 (49-65). Анализата не укажа на сигнификантна разлика помеѓу двата пола во однос на возраста на прва дијагноза за Mann-Whitney U Test: $Z=-1,327$; $p=0,184$ (Табела 7 и График 8).

Табела 7. Анализа на примерокот според возраст во години

¹ Параметри	Возраст (години)						¹ p
	N	Mean±SD	Min/Max	Percentiles			
				25th	50th (Median)	75th	
Возраст на прва дијализа							
Мажи	108	52,99±16,66	18/85	41	54,5	64,5	Z=-1,327; p=0,184
Жени	59	56,12±11,94	28/74	49	60	65	
Вкупно	167	54,09±15,19	18/85	44	56	65	
Времетраење на дијализа							
Мажи	108	7,50±7,26	0,25/36	2	6	11	Z=-2,191; p=0,0284*
Жени	59	9,09±6,34	0,30/29	4	9	12	
Вкупно	167	8,06±6,98	0,25/36	2	7	11	
¹ Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Median = Медијана; Min/Max=Мин/Мак; Percentiles=Перцентили Z=Mann-Whitney U Test							

Времетраење на дијализа: Анализата на фреквенциите на добиените вредности за времетраење на дијализа укажа на неправилна дистрибуција за Shapiro-Wilk $W=0,88448$; $p=0,00001$. Согласно дистрибуција на фреквенцијата за времетраење на дијализата во години во понатамошната анализа беа користени соодветни тестови.

Просечната вредност на времетраење на дијализата кај испитаниците во целиот примерок на истражувањето изнесуваше $8,06 \pm 6,98$ години со мин/мак 0,25/36 години. Анализата укажа дека кај 50% пациенти од целиот примерок времетраењето на дијализата беше ≥ 7 години односно кај 25% времетраењето беше ≥ 11 години за Median IQR=7 (2-11) (Табела 7 и График 8).

Кај мажите просечното времетраење на дијализата изнесуваше $7,50 \pm 7,26$ со мин/мак 0,25/36 години. Кај 50% пациенти од машки пол времетраењето на дијализата беше ≥ 6 години, а кај 25% тоа беше ≥ 11 година за Median IQR=6 (2-11). Дополнително, кај пациентите од женски пол просечното времетраење на дијализата изнесуваше $9,09 \pm 6,34$ со мин/мак 0,30/29 години. Кај 50% пациенти од женски пол времетраењето на дијализата беше ≥ 9 години, а кај 25% тоа беше ≥ 12 години за Median IQR=9 (4-12). Анализата укажа на сигнификантна разлика помеѓу двата пола во однос на времетраење на дијализата во прилог на сигнификантно подолго времетраење кај пациентите од женски пол за Mann-Whitney U Test: $Z=-2,191$; $p=0,0284$ (Табела 7).

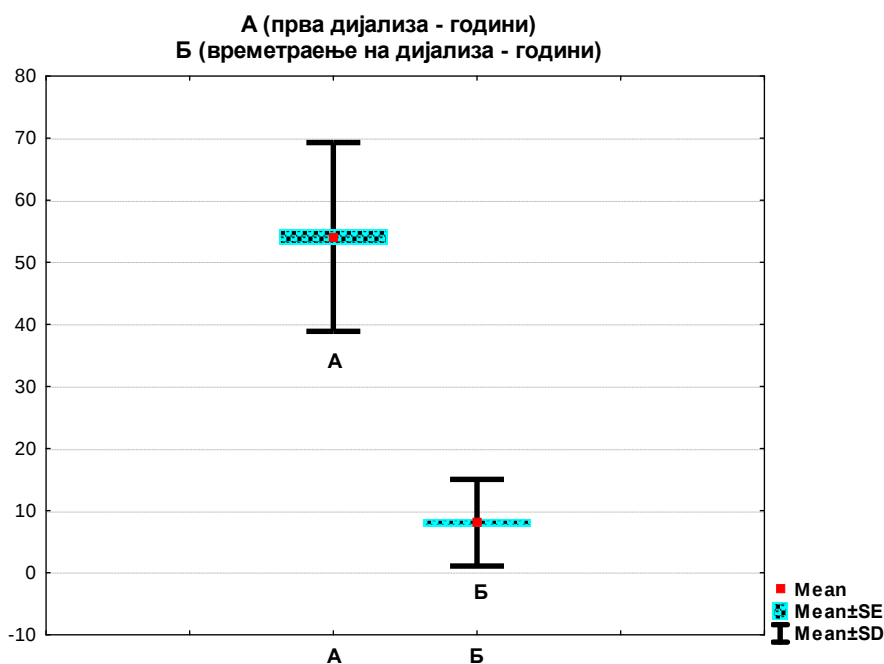


График 8. Време на прва дијализа и времетраење на дијализа (години) во цел примерок

Присутни антитела - Согласно медицинската документација, во примерокот на пациенти со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм беше евидентирно присуството на антитела на хепатитис Б (HBsAb), Ц (HCV Ab) и ХИВ (HIV) (Табела 8 и График 9).

Табела 8. Анализа на примерок според присутни антитела

¹Параметри	Пол - N (%)		
	Мажи	Жени	Вкупно
Селектирани антитела			
HBsAb	9 (8,33%)	0 (0%)	9 (5,39%)
HCV Ab	8 (7,41%)	5 (8,47%)	13 (7,78%)
HIV	1 (0,93%)	0 (0%)	1 (0,60%)

¹Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм

Анализата укажа дека:

- Антитела на хепатитис Б (HbsAb) беа утврдени кај 9 (5,39%) од сите пациенти во примерокот од кои сите беа од машки пол;
- Присутни антитела на хепатитис Ц (HCV Ab) имаше кај 13 (7,78%) од вкупниот број на пациенти и тоа кај 8 (7,41%) од пациентите од машки пол и кај 5 (8,47%) од пациентите од женски пол;
- ХИВ (HIV) позитивен статус имаше кај едно лице во примерокот 1 (0,60%) и истото беше од машки пол.

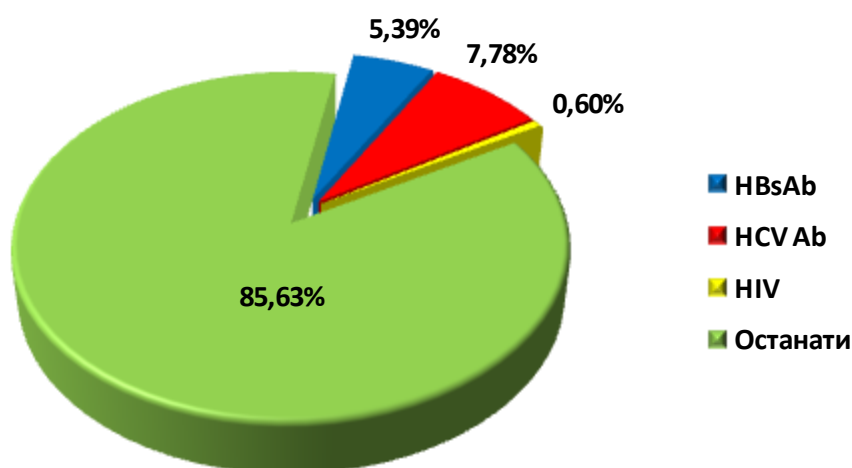


График 9. Анализа на примерок според присутни антитела

Фармаколошки статус – Пациентите од примерокот беа анализирани во однос на фармаколошкиот статус при што беше обработена фреквенцијата на поединечното консумирање на секој од 14 медикаменти од основна терапија. Дополнително беше обработена и консумацијата на медикаменти од друга дополнителна терапија (Табела 9 и График 10).

Табела 9. Анализа на примерок според фармаколошки статус – основна и дополнителна терапија

¹ Параметри	N (%)	
	Не	Да
Основна терапија		
Антитромботици	154 (92,21%)	13 (7,78%)
Антикоагуланси	1 (0,60%)	¹ 166 (99,40%)
Калциум-канал блокатори	97 (58,08%)	70 (41,92%)
АКЕ инхибитори	137 (82,04%)	30 (17,96%)
Ангиотензин рецептор блокатори (АРБ)	139 (82,23%)	28 (16,67%)
Бета блокатори	63 (37,72%)	103 (61,68%)
Диуретици	139 (82,23%)	28 (16,77%)
Средства за корекција на анемија	1 (0,60%)	¹ 166 (99,40%)
Калциум карбонат/ калциум ацетат	13 (7,78%)	² 154 (92,21%)
Витамин Д3	57 (34,13%)	110 (65,87%)
Статини	89 (53,29%)	78 (46,71%)
НСАИЛ	122 (73,05%)	45 (26,95%)
Антихистаминици	158 (94,61%)	9 (5,39%)
Имуносупресивна терапија	155 (92,81%)	12 (7,19%)
Вкупно основна терапија		
Mean±SD	6,06±1,66	
Min/ Max	3/11	
Median IQR	6 (5-7)	
Друга терапија		
Друга терапија	35 (20,96%)	132 (79,04%)
Вкупно друга терапија		
Mean±SD	0,83±0,93	
Min/ Max	0/4	
Median IQR	1 (0-1)	
¹ Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм		

Најчесто употребувани медикаменти во рамките на основната терапија беа антикоагуланси и средства за корекција на анемија застапени подеднакво кај по 166 (99,40%) од пациентите. Втор по фреквенција на употреба беше калциум карбонат/ калциум ацетат кај 154 (92,21%) пациенти. Витамин Д и бета блокатори беа употребувани кај сличен број и тоа консеквентно кај 110 (65,87%) vs 103 (61,68%) пациенти (Табела 9 и График 10).

Најмала фреквенција на употреба од медикаментите на основната терапија имаа антихистаминици - 9 (5,39%), имуносупресивна терапија -12 (7,19%) и анти тромботици - 13 (7,78%) пациенти (Табела 9 и График 10).

Просечниот број на медикаменти од основната терапија консумирани од пациентите со хронична бубрежна болест (ХББ) ст. 5 на хроничен ХД програм изнесуваше $6,06 \pm 1,66$ со мин/мак 3 /11 медикаменти. Кај 50% од пациентите вкупниот број на консумирани лекови од основната терапија беше ≥ 6 , а кај 25% од нив тој беше поголем од 7 (Табела 9).

Консумирање на друга дополнителна терапија беше регистрирано кај 132 (79,04%) пациенти од примерокот. Просечниот број на медикаменти од друга терапија консумирани од пациентите со хронична бубрежна болест (ХББ) ст. 5 на хроничен ХД програм изнесуваше $0,83 \pm 0,93$ со мин/мак 0/4 медикаменти. Кај 50% од пациентите во примерокот имаше консумирање на ≥ 1 дополнителен медикамент односно 25% од нив не консумираа никаков дополнителен медикамент (Табела 9).



График 10. Анализа на примерок според фармаколошки статус – основна терапија

6.3. Клинички дерматолошки преглед

Сите пациенти беа подложени на клинички дерматолошки преглед за евидентирање на промени на кожа, коса, нокти и достапни мукозни мембрани. Евидентирани и обработени беа неспецифичните и специфичните муко-кутани промени/ симптоми. Истовремено беа обработени и селектирани фактори од аспект на нивното потенцијално влијание за муко-кутани промени/ симптоми.

Во Табела 10 се прикажани муко-кутаните промени и симптоми забележани кај пациентите со ХББ на хроничен ХД програм, вклучувајќи неспецифични и специфични дерматолошки манифестации, со нивната зачестеност изразена како апсолутен број и процентуална застапеност во примерокот од 167 пациенти.

Табела 10. Застапеност на различни муко-кутани промени и симптоми кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм од примерокот

Муко-кутани промени и симптоми	n=167	%
Неспецифични промени	158	94,61
Фотосензитивност	31	18,56
Ксероза	148	88,62
Било какви промени на нокти (кај еден пациент може да се видат една или повеќе)	136	81,44
Half-and-half nails/Lindsay's nails (половина-половина нокти/Линдсејови нокти)	41	24,55
Terry's nails (Теријеви нокти)	11	6,59
Отсуство на лулула (Absent lunula)	86	51,50
Онихолиза	26	15,57
Кршливи нокти (Brittle nails)	28	16,67
Beau's lines (Беуови линии)	7	4,19
Clubbing (барабанести прсти/нокти)	11	6,59
Longitudinal ridging (надолжно набраздување)	49	29,34
Онихомикоза	75	44,91
Субунгвална хиперкератоза	48	28,74
Коилонихија (Koilonychia)	10	5,99
Тотална леуконихија (Leukonychia totalis)	26	15,57
Pincer nail deformity (клевштеста деформација на ноктите)	12	7,18
Пигментни промени	106	63,47
Хиперпигментации	95	56,89
Хипопигментации	17	10,18
Ехимоза/пурпура	58	34,73
Инфекции на кожа	13	7,78
Бактериски инфекции на кожата	9	5,39
Импетиго	1	0,60
Фурункул	6	3,59

Еризипел/ флегмона	2	1,20
Габични инфекции	9	5,39
Вирусни инфекции	2	1,20
Промени на коса (кај еден пациент може да се видат една или повеќе)	41	24,55
Ефлувиум	16	9,58
Алопеција	4	2,40
Изречена коса	22	13,17
Без сјај	18	10,78
Кршливост	10	5,99
Промени на орална слuzница (кај еден пациент може да се видат една или повеќе)	19	11,38
Сувост на слuzници	5	2,99
Стоматитис	6	3,59
Гингивитис/Периодонтитис	8	4,79
Angulus infectiosus oris	3	1,80
Кожни карциноми	6	3,59
БЦЦ	4	2,40
СЦЦ	2	1,20
Присутна еластоza на вратот	20	11,98
Poikiloderma of Civate (Поикилодерма на Цивате)	9	5,39
Дерматитис околу фистула	4	2,40
Stasis dermatitis	15	8,98
Дилатација на артерио-венската фистула	167	100,00
Пруриго	6	3,59
Lichen simplex chronicus	4	2,40
Ксантоми	1	0,60
Акни	1	0,60
Raunaud syndrome (Рејноов синдром)	2	1,20
Хронична улцерација	3	1,80
Ампутација на прст/екстремитет (циркуларорна/инфективна етиологија)	5	2,99
Специфични кутани промени	120	71,86
Пруритус асоциран со ХББ	119	71,26
Аквирирана перфорантна дерматоза (Morbus Kyrle)	2	1,20
Калцифилакса	1	0,60

6.3.1. Потенцијални фактори за муко-кутани промени / симптоми

Како можни потенцијални фактори за муко-кутани промени/симптоми беа обработени: фототип (fitzpatrick), фотосензитивност, дерматолошки прегледи во последните 5 години, причина за дерматолошки преглед и историја за карцином на кожа во последните 2 години.

Фототип (Fitzpatrick) – Анализата во однос на фототипот на кожата (Fitzpatrick) укажа дека меѓу пациентите во примерокот на истражувањето со најголема застапеност е Тип 3 - 67 (40,12%) следен со Тип 4 - 43 (25,73%) и Тип 1 - 42 (25,15%). Со најмала застапеност беше Тип 5 - 15 (8,98%). Поединечната анализа кај пациентите од машки односно од женски пол укажа на најголема застапеност на Тип 2 кај консеквентно 41 (37,96%) vs 26 (44,07%) пациенти, и најмала застапеност на Тип 5 кај консеквентно 10 (9,26%) vs 5 (8,47%) пациенти. Немаше сигнификантна асоцијација на фототипот на кожата (Fitzpatrick) и полот на пациентите за (Pearson Chi-square test: $X^2=2,656$; $df=3$; $p=0,4478$) (Табела 11 и График 11).

Фотосензитивност – Присуство на фотосензитивност потврдија 31 (18,56%) пациент од примерокот. Анализата според пол укажа на присуство на фотосензитивност кај 13 (12,04%) пациенти од машки и 18 (30,51%) пациенти од женски пол. Утврдена беше сигнификантна асоцијација на постоењето на фотосензитивност со женскиот пол на пациентите (Pearson Chi-square test: $X^2=8,612$; $df=1$; $p=0,0033$) (Табела 11 и График 11).

Фотопротекција – Употреба на фотопротекција “повремено“ пријавија вкупно 28 (16,77%) од пациентите во примерокот и тоа 13 (12,04%) од оние од машки пол и 15 (25,42%) од оние од женски пол. Со “редовна“ употреба на фотопротекција беа 24 (14,37%) пациенти од целиот примерок односно 12 (11,11%) од оние од машки и 12 (20,34%) од оние од женски пол. Утврдена беше сигнификантна асоцијација на поголемата честота на употреба на фотопротекција со женскиот пол на испитаниците (Pearson Chi-square test: $X^2=9,173$; $df=1$; $p=0,0102$) (Табела 11 и График 11).

Табела 11. Анализа на потенцијални ф-ри за муко-кутани промени/симптоми и пол

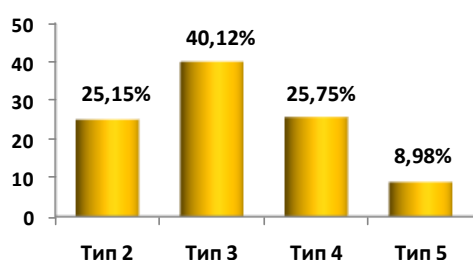
¹ Параметри	Пол - N (%)			p
	Мажи	Жени	Вкупно	
Фототип (Fitzpatrick)				
Тип 2	25 (23,15%)	17 (28,81%)	42 (25,15%)	X ² =2,656; df=3; p=0,4478
Тип 3	41 (37,96%)	26 (44,07%)	67 (40,12%)	
Тип 4	32 (29,63%)	11 (18,64%)	43 (25,73%)	
Тип 5	10 (9,26%)	5 (8,47%)	15 (8,98%)	
Фотосензитивност				
Не	95 (87,96%)	41 (69,49%)	136 (81,44%)	X ² =8,612; df=1; p=0,0033*
Да	13 (12,04%)	18 (30,51%)	31 (18,56%)	
Употреба на фотопротекција				
Никогаш	83 (76,85%)	32 (54,24%)	115 (68,86%)	X ² =9,173; df=2; p=0,0102*
Повремено	13 (12,04%)	15 (25,42%)	28 (16,77%)	
Редовно	12 (11,11%)	12 (20,34%)	24 (14,37%)	
Дерматолошки преглед (последни 5 години)				
Никогаш	88 (81,48%)	39 (66,10%)	127 (76,05%)	X ² =5,476; df=2; p=0,0647
≤ 1 годишно	15 (13,89%)	13 (22,03%)	28 (16,77%)	
>1 годишно	5 (4,63%)	7 (11,86%)	12 (7,19%)	
Причина за дерматолошки преглед				
Пруритус	3 (2,78%)	3 (5,08%)	6 (3,59%)	X ² =7,445; df=2; p=0,0589
Тумори	2 (1,85%)	2 (3,39%)	4 (2,40%)	
Друго	15 (13,89%)	15 (8,98%)	30 (17,96)	
Историја на карцином на кожа (последни 2 години)				
Не	108 (100%)	58 (98,31%)	166 (99,40%)	-
Да	0 (0%)	1 (1,69%)	1 (0,60%)	
¹ Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм X ² =Pearson Chi-square test *сигнификантно за p<0,05				

Дерматолошки преглед – Дерматолошки преглед во последните 5 години не направиле 127 (76,05%) од пациентите во примерокот односно 88 (81,48%) од мажите и 39 (66,10%) од жените. Преглед ≤1 годишно направиле вкупно 28 (16,77%) од пациентите или 15 (13,89%) од мажите и 13 (22,03%) од жените. Само 12 (7,19%) од пациентите изјавија дека направиле преглед >1 годишно. Немаше сигнификантна асоцијација на поголемата честотата на дерматолошки преглед во последните 5 години со полот на испитаниците (Pearson Chi-square test: X²=5,476; df=2; p=0,0647) (Табела 11 и График 11).

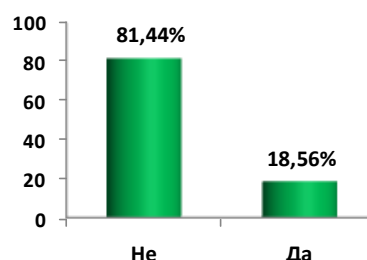
Причина за дерматолошки преглед – Од вкупно 40 пациенти кои потврдија дека направиле дерматолошки преглед во последните 5 години кај 6 (3,59%) причина за тоа бил пруритус, кај 4 (2,40%) причина биле тумори, а кај 30 (17,96) прегледот бил направен поради “други” причини. Дерматолошкиот преглед поради “други” причини беше несигнификантно гранично асоцирана со пациентите од машки пол (Pearson Chi-square test: $X^2=7,445$; $df=2$; $p=0,0589$) (Табела 11 и График 11).

Историја на карцином на кожа – Позитивна историја за карцином на кожа во последните 2 години беше регистрирана само кај 1 (0,60%) лице од женски пол. Кај ова лице била поставена дијагноза за базоцелуларен карцином (БЦЦ) (Табела 11 и График 11).

ФОТОТИП (Fitzpatrick)



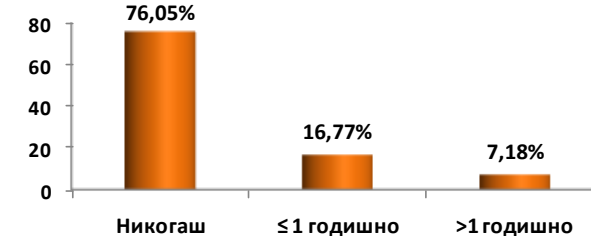
ФОТОСЕНЗИТИВНОСТ



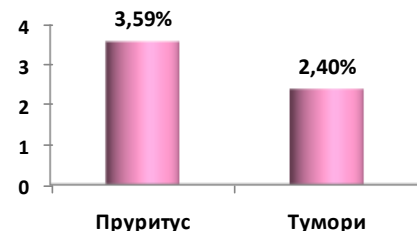
ФОТОПРОТЕКЦИЈА



ДЕРМАТОЛОШКИ ПРЕГЛЕД



ПРИЧИНА ЗА ДЕРМАТОЛОШКИ ПРЕГЛЕД



ИСТОРИЈА НА КАРЦИНОМ НА КОЖА

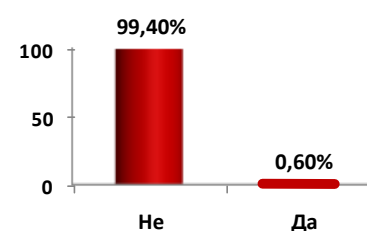


График 11. Анализа на потенцијални ф-ри за мукокутани промени/ симптоми и пол

6.3.2. Неспецифични муко-кутани промени / симптоми

Во овој дел од анализата на пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм беа обработени неспецифичните муко-кутани промени / симптоми и тоа ксерозата, пигментните промени (хиперпигментација, хипопигментација и ехимоза), како и промените на ноктите, косата, и слузницата. Во целиот примерок на пациенти присуство на неспецифични муко-кутани промени имаше кај 158 (94,61%).

6.3.2.1. Ксероза

Анализата на присуството на ксероза беше направено согласно 5 нивоа на тежина утврдени со ксерозиметар (xerosimeter) и тоа: нема, лесна, средна, тешка и многу тешка. Во целиот примерок на пациенти присуство на ксероза имаше кај 148 (88,62%) и тоа кај 91 (84,26%) од пациентите од машки пол и кај 57 (96,61%) од пациентите од женски пол. Утврдена беше сигнификантна асоцираност на женскиот пол со присуство на ксероза (Fisher exact test: $p=0,0163$) (Табела 12 и График 12). Тешка ксероза кај пациентите од примерокот е прикажана на Слика 1 (види делот „Илустрации и фотографии“).

Табела 12. Анализа на примерокот според ксероза и пол

¹ Параметри	Пол - N (%)			p
	Мажи	Жени	Вкупно	
Ксероза				
Не	17 (15,74%)	2 (3,39%)	19 (11,38%)	p=0,0163*
Да	91 (84,26%)	57 (96,61%)	148 (88,62%)	
Ксероза - тежина				
Нема	17 (15,74%)	2 (3,39%)	19 (11,38%)	p=0,0142*
Лесна	39 (36,11%)	15 (25,42%)	54 (32,34%)	
Средна	33 (30,56%)	32 (54,24%)	65 (38,92%)	
Тешка	17 (15,74%)	8 (13,56%)	25 (14,97%)	
Многу тешка	2 (1,85%)	2 (3,39%)	4 (2,40%)	
¹Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм Fisher exact test; Fisher Freeman Halton test *сигнификантно за p<0,05				

Во однос на 5те нивои на тежина на ксероза согледано беше дека “лесна“ ксероза имаше кај 54 (32,34%), “средна“ кај 65 (38,92%), “тешка“ кај 25 (14,97%) и “многу тешка“ кај 4 (2,40%) од пациентите во примерокот. Кај пациентите од машки пол најзастапена беше “лесна“ ксероза и тоа кај 39 (36,11%) следено со “средна“ кај 33 (30,56%), а кај оние од женски пол најзастапена беше “средна“ ксероза кај 32 (54,24%) следена со “лесна“ ксероза кај 15 (25,42%). Вкупно 17 (15,74%) од пациентите од машки и само 2 (3,39%) од оние од женски пол нааа ксероза (Табела 12 и График 12).

Во примерокот пациенти со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм утврдена беше сигнификантна асоцијација на женскиот пол со потешка форма на ксероза за Fisher Freenam Halton test: $p=0,0142$ (Табела 12 и График 12).

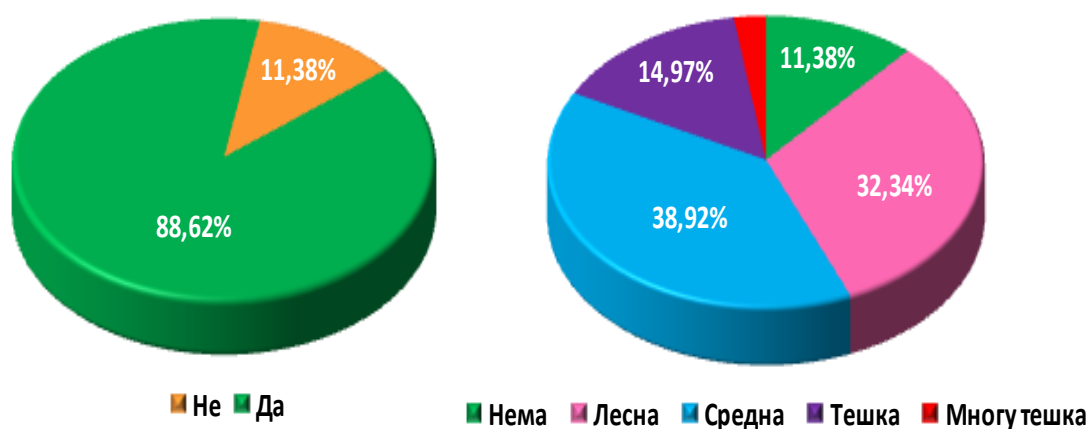


График 12. Дистрибуција на примерокот според присуство и тежина на ксероза

Поврзаност на ксероза со генерални параметри - Во рамките на истражувањето анализирана беше јачината и правецот на поврзаноста (корелацијата) помеѓу отсуство/ присуство на ксерозата и 5 демографски параметри (пол, возраст, национална припадност, социо-економски статус и професионална/ рекреативна изложеност на сонце) како и 2 селектирани параметри од медицинската документација (возраст на прва дијализа во години, времетраење на дијализа во години) (Табела 13 и График 13).

Табела 13. Непараметарска корелација меѓу ксероза и генерални параметри

Генерални параметри	Spearman Rank Order Correlation – R Ксероза (не → да)		
	N	R	p
Возраст (години)	167	0,150	0,051
Пол (мажи/ жени)	167	0,185	0,016*
Национална припадност ¹	167	0,025	0,743
Професија/хоби - изложеност на сонце (не/да)	167	0,088	0,255
Социо-економски статус ²	167	-0,147	0,049*
Возраст на прва дијализа (години)	167	0,061	0,436
Времетраење на дијализа (години)	167	0,201	0,009*

¹Националност: Македонци, Албанци, Турци, Роми, Срби, Други
²Социо-економски статус: лош, среден, добар, одличен,
 *сигнификантно $p < 0,05$

Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) на отсуство/ присуство на ксерозата со 7 селектирани генерални параметри укажа на (Табела 13 и График 13):

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на ксероза и полот на пациентите ($R_{(167)}=0,185$; $p=0,016$) – присуството на ксероза сигнификантно се зголемуваше кај женскиот пол;
- сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу присуството на ксероза и социо-економскиот статус ($R_{(68)}=-0,147$; $p=0,049$) – со опаѓањето на социо-економскиот статус сигнификантно се зголемуваше присуството на ксероза;
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на ксероза и времетраењето на дијализа (години) ($R_{(167)}=0,201$; $p=0,009$) – со растењето на времетраењето на дијализата сигнификантно се зголемуваше присуството на ксероза.
- гранична несигнификантна линеарна позитивна корелација беше согледана помеѓу присуството на ксероза и возраста ($R_{(167)}=0,150$; $p=0,051$) – зголемувањето на возраста несигнификантно го зголемуваше и присуството на ксероза.

Корелациите помеѓу останатите генерални параметри и присуството на ксероза не покажаа сигнификантност (Табела 13).

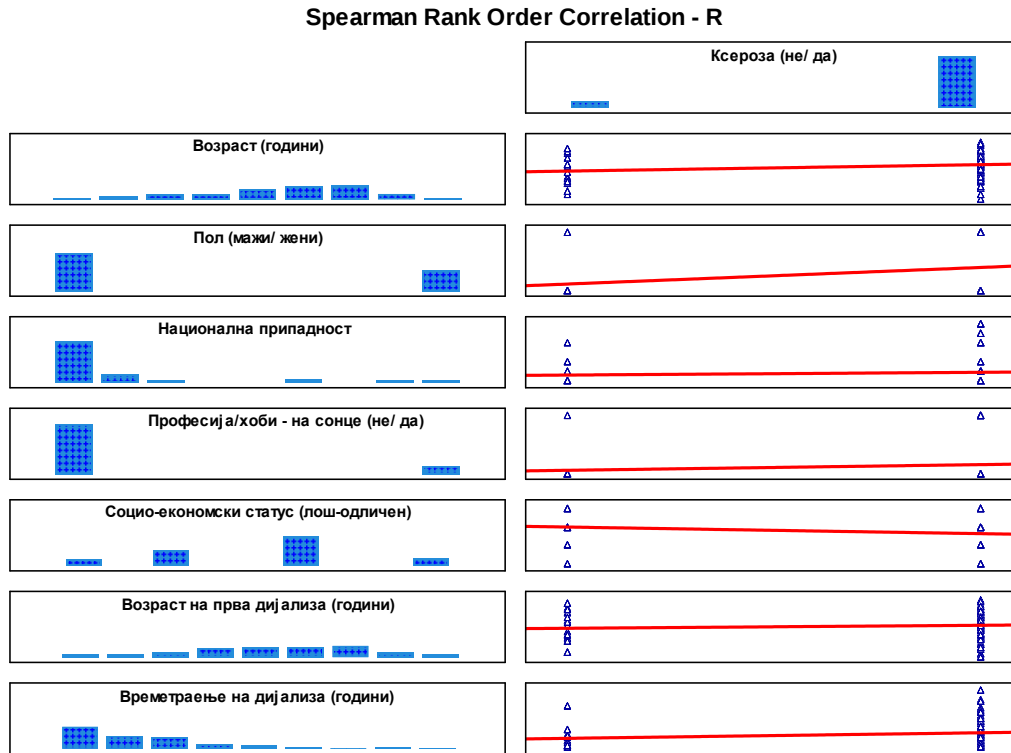


График 13. Непараметарска корелација меѓу ксероза и генерални параметри

Ксероза и причина за бубрежна инсуфициенција – Направена беше анализа на асоцираноста на позитивниот наод за ксерозата со причината за бубрежна инсуфициенција кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм. За оваа цел беа обработени 7 однапред дефинирани етиолошки категории (Табела 14).

Табела 14. Анализа на ксероза според причина за бубрежна инсуфициенција

¹Параметри	Ксероза – N (%)			p
	Не	Да	Вкупно	
Причини за бубрежна инсуфициенција				
дијабетес мелитус - ДМ	0 (0%)	19 (100%)	19 (11,38%)	p=0,9044
хипертензија артеријалис - ХТА	5 (11,90%)	37 (88,10%)	42 (25,15%)	
гломерулонефритис	5 (16,67%)	25 (83,33%)	30 (17,96%)	
инфективна/ опструктивна нефропатија	0 (0%)	20 (100%)	20 (11,98%)	
херeditарна нафропатија	4 (12,90%)	27 (87,10%)	31 (18,56%)	
останата нафропатија	3 (21,43%)	11 (78,57%)	14 (8,38%)	
непозната причина	2 (18,18%)	9 (81,82%)	11 (6,59%)	
Вкупно	19 (11,38%)	148 (88,62%)	167 (100%)	
¹Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм Fisher Freeman Halton test				

Согледано беше дека кај пациентите со етиолошкиот причинител дијабетес мелитус и инфективна/ опструктивна нефропатија пропорцијата на случаи со ксероза изнесуваше 100%. Најголеми пропорции на случаи со ксероза имаше кај пациентите каде етиолошката причина за бубрежна инсуфициенција беше ХТА - 37 (88,10%) и херeditарна нефропатија - 27 (87,10%). Најмала пропорција на случаи со ксероза имаше кај пациентите каде причина за бубрежната инсуфициенција беше останата нефропатија - 11 (78,57%). Со исклучок на двете етиолошки причини каде случаите со ксероза беа 100%, немаше сигнификантна асоцијација на наод за ксероза со некој од 5-те останати причинител за бубрежна инсуфициенција (Fisher Freeman Halton test: p=0,9044) (Табела 14 и График 14).

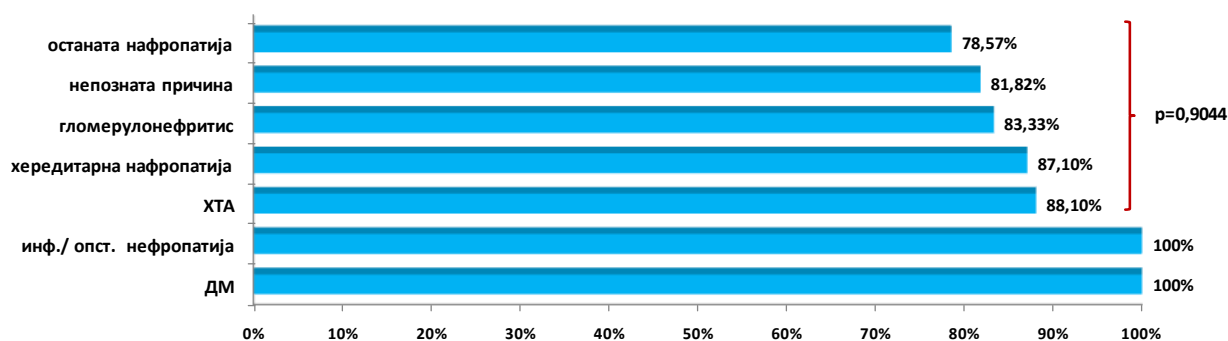


График 14. Анализа на ксероза според етиолошки причини за бубрежна инсуфициенција

Поврзаност на ксероза со лабораториски параметри - Во рамките на истражувањето анализирана беше јачината и правецот на поврзаноста (корелацијата) помеѓу отсуство/ присуство на ксерозата и 34 лабораториски параметри (Табела 15 и График 15).

Табела 15. Непараметарска корелација меѓу ксероза и лабораториски параметри

Параметри	Spearman Rank Order Correlation – R Ксероза (не → да)			Параметри	Spearman Rank Order Correlation – R Ксероза (не → да)		
	N	R	p		N	R	p
Еритроцити (RBC)	167	-0,098	0,210	Феритин (ФЕРИТИН)	166	0,026	0,743
Леукоцити (WBC)	167	-0,012	0,882	Паратиреоиден хормон (PTH)	167	-0,082	0,294
Неутрофили (Neu)	167	-0,051	0,512	Вкупни протеини	167	0,055	0,483
MXD	167	0,110	0,156	Албумини	167	0,038	0,625
Лимфоцити (%)	167	0,050	0,517	Уреа	167	-0,005	0,950
Тромбоцити (PLT)	167	-0,051	0,514	Креатинин	167	-0,070	0,366
MCV (fL)	167	0,234	0,002*	Мочна киселина	167	0,076	0,328
MCH (pg)	167	0,201	0,009*	Алкална фосфатаза	167	0,113	0,145
MCHC (g/dL)	167	-0,054	0,490	Натриум (Na)	167	0,028	0,722
RDW (%)	167	0,004	0,956	Калиум (K)	167	0,083	0,287
MPV (fL)	167	0,060	0,442	Калциум (Ca)	167	0,224	0,004*
PDW (%)	167	0,083	0,288	Неоргански фосфати	167	-0,008	0,914
Хемоглобин (HGB)	167	0,040	0,605	Глукоза	167	0,151	0,051
Хематокрит (Hct)	167	0,059	0,445	AST	167	0,069	0,375
CRP	167	-0,102	0,188	ALT	167	0,068	0,381
Серумско железо	166	0,125	0,109	Вкупен холестерол	167	0,062	0,429
TIBC	166	-0,125	0,108	Триглицериди	167	0,198	0,010*

*сигнификантно $p < 0,05$

Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) на отсуство/ присуство на ксерозата со 34 селектирани лабораториски параметри укажа на (Табела 15 и График 15):

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на ксероза и нивото на MCV ($R_{(167)}=0,234$; $p=0,002$) – со растење на нивото на MCV сигнификантно се зголемуваше и присуството на ксероза;

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на ксероза и нивото на МСН ($R_{(167)}=0,201$; $p=0,009$) – со растење на нивото на МСН сигнификантно се зголемуваше и присуството на ксероза;
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на ксероза и нивото на калциум ($R_{(167)}=0,224$; $p=0,004$) – со растење на нивото на калциум сигнификантно се зголемуваше и присуството на ксероза;
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на ксероза и нивото на триглицериди ($R_{(167)}=0,198$; $p=0,010$) – со растење на нивото на триглицериди сигнификантно се зголемуваше и присуството на ксероза.

Корелациите помеѓу останатите 30 лабораториски параметри и присуството на ксероза не покажаа сигнификантност (Табела 15).

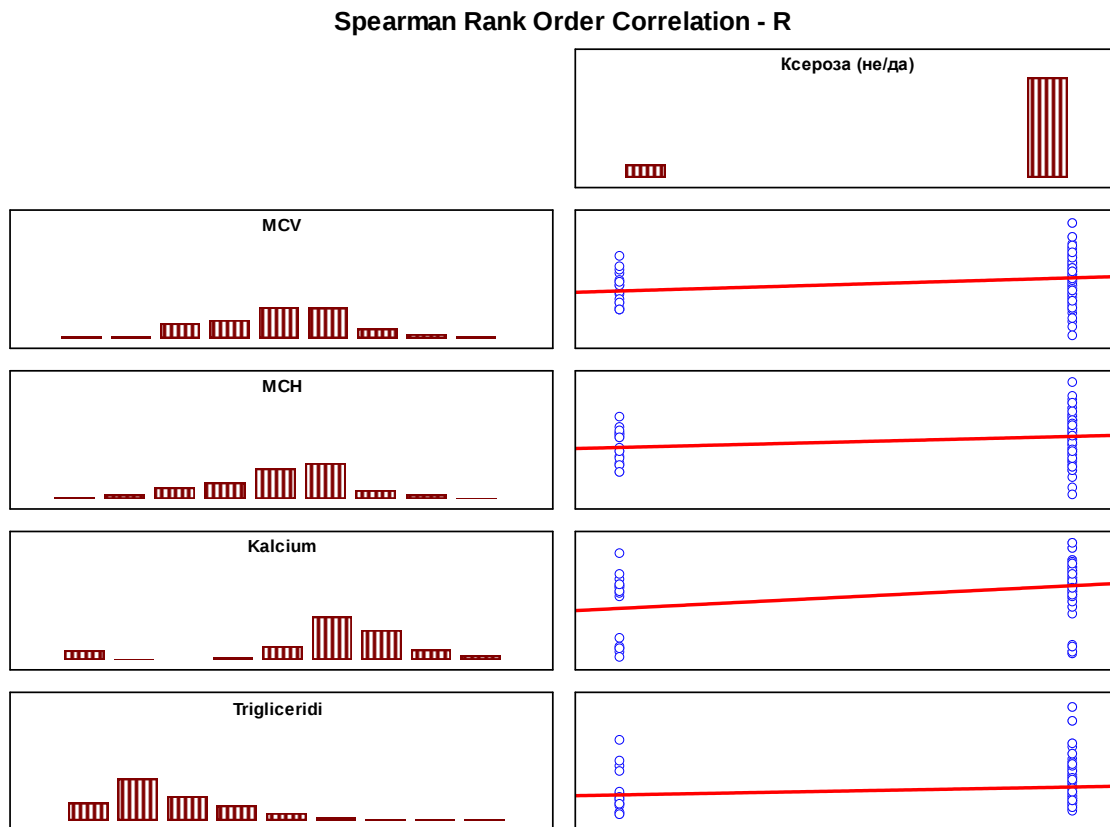


График 15. Непараметарска корелација меѓу ксероза и лабораториски параметри –
сигнификантен наод

Поврзаност на ксероза со фармаколошки статус - Во рамките на истражувањето анализирана беше јачината и правецот на поврзаноста (корелацијата) помеѓу отсуство/ присуство на ксерозата и 14 медикаменти од основната терапија кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм (Табела 16 и График 16).

Табела 16. Непараметарска корелација меѓу ксероза и медикаменти од основан терапија

Генерални параметри	Spearman Rank Order Correlation – R Ксероза (не → да)		
	N	R	p
Антитромботици	167	0,104	0,181
Антикоагуланси	167	-0,028	0,721
Калциум-канал блокатори	167	-0,078	0,318
АКЕ инхибитори	167	-0,029	0,712
Ангиотензин рецептор блокатори (АРБ)	167	0,161	0,038*
Бета блокатори	166	-0,047	0,546
Диуретици	167	0,009	0,904
Средства за корекција на анемија	167	-0,028	0,721
Калциум карбонат/ калциум ацетат	167	-0,034	0,665
Витамин Д3	167	0,140	0,072
Статини	167	0,071	0,363
НСАИЛ (нестероидни анти-инфламаторни лекови)	167	0,133	0,088
Антихистаминици	167	0,002	0,980
Имуносупресивна терапија	167	0,027	0,732

*сигнификантно $p < 0,05$

Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) на отсуство/ присуство на ксерозата со 14 медикаменти од основната терапија укажа на (Табела 16 и График 16):

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на ксероза и третманот со ангиотензин рецептор блокатори (АРБ) ($R_{(167)}=0,161$; $p=0,038$) – третманот со АРБ сигнификантно го зголемуваше присуството на ксероза;
- гранична несигнификантна линеарна позитивна корелација беше согледана помеѓу присуството на ксероза и третманот со витамин Д односно НСАИЛ за консеквентно ($R_{(167)}=0,140$; $p=0,072$) vs ($R_{(167)}=0,133$; $p=0,088$) – третманот со витамин Д односно НСАИЛ несигнификантно го зголемуваше присуството на ксероза.

Корелациите помеѓу останатите фармаколошки параметри и присуството на ксероза не покажаа сигнификантност (Табела 16).

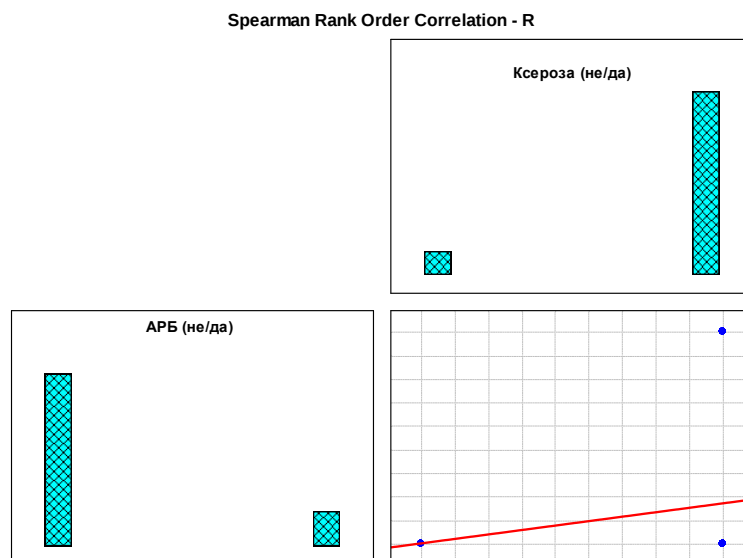


График 16. Непараметарска корелација меѓу ксероза и користење на АРБ – сигнификантен наод

6.3.2.2. Промена на нокти

Анализата на промена на нокти беше направена вкупно за целиот примерок на пациенти со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм како и поединечно по 15 дијагнози на промена на нокти и нивна локација на раце/ нозе односно обострано (Табела 17-18 и График 17).

Табела 17. Дистрибуција според дијагнози за промена на нокти и локација

¹Параметри	Вкупно	Локација - N (%)		
		Раце	Нозе	Двете
Промена на нокти				
Не	31 (18,56%)	48 (28,75%)	51 (30,54%)	75 (44,91%)
Да	136 (81,44%)	119 (71,25%)	116 (69,46%)	92 (55,09%)
Half and half nails / Lindsay's nails (половина-половина нокти/Линдсејови нокти)				
Не	126 (75,45%)	131 (78,44%)	149 (89,22%)	154 (92,21%)
Да	41 (24,55%)	36 (21,56%)	18 (10,78%)	13 (7,78%)
Terry's nails (Теријеви нокти)				
Не	156 (93,41%)	156 (93,41%)	162 (97%)	162 (97%)
Да	11 (6,59%)	11 (6,59%)	5 (2,99%)	5 (2,99%)
Отсуство на лунула (Absent lunula)				
Не	81 (48,50%)	85 (50,89%)	96 (57,48%)	100 (59,88%)
Да	86 (51,50%)	81 (49,11%)	71 (42,52%)	67 (40,12%)
Онихолиза (Onycholysis)				
Не	141 (84,43%)	151 (90,41%)	146 (87,42%)	156 (93,41%)
Да	26 (15,57%)	16 (9,59%)	21 (12,58%)	11 (6,59%)
Кршливи нокти (Britle nails)				
Не	139 (83,23%)	148 (88,62%)	147 (88,02%)	156 (93,41%)
Да	28 (16,67%)	19 (11,28%)	20 (11,98%)	11 (6,59%)
Beau's lines (Беуови линии)				
Не	160 (95,81%)	165 (98,80%)	162 (97,01%)	167 (100%)
Да	7 (4,19%)	2 (1,20%)	5 (2,99%)	0 (0%)
Clubbing (барабанести прсти/нокти)				
Не	155 (92,81%)	163 (97,60%)	163 (97,60%)	164 (98,20%)
Да	11 (6,59%)	4 (2,39%)	4 (2,39%)	3 (1,80%)
Longitudinal ridging (надолжно набраздување)				
Не	117 (70,06%)	153 (91,62%)	159 (92,21%)	140 (83,83%)
Да	49 (29,34%)	14 (8,38%)	8 (4,79%)	27 (16,17%)
Онихомикоза (Onychomycosis)				
Не	91 (54,49%)	167 (100%)	93 (55,69%)	166 (99,40%)
Да	75 (44,91%)	0 (0%)	74 (44,31%)	1 (0,60%)
¹Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД				

Табела 18. Дистрибуција според дијагнози за промена на нокти и локација

¹Параметри	Вкупно	Локација - N (%)		
		Раце	Нозе	Двете
Субунгвална хиперкератоза (Subungual hyperkeratosis)				
Не	119 (71,26%)	167 (100%)	121 (72,45%)	165 (98,80%)
Да	48 (28,74%)	0 (0%)	46 (27,55%)	2 (1,20%)
Коилонихија (Koilonychia)				
Не	157 (94,01%)	161 (96,41%)	164 (98,20%)	166 (99,40%)
Да	10 (5,99%)	6 (3,59%)	3 (1,80%)	1 (0,60%)
Тотална леуконихија (Total leukonychia)				
Не	141 (84,43%)	150 (89,82%)	162 (97%)	163 (97,60%)
Да	26 (15,57%)	17 (10,18%)	5 (3%)	4 (2,39%)
Splinter hemorrhage (субунгвални линеарни хеморагии)				
Не	162 (97,01%)	166 (99,40%)	163 (97,60%)	167 (100%)
Да	5 (2,99%)	1 (0,60%)	4 (2,39%)	0 (0%)
Nail pitting (пунктуација на ноктите)				
Не	158 (94,61%)	165 (98,80%)	160 (95,81%)	167 (100%)
Да	9 (5,39%)	2 (1,20%)	7 (4,19%)	0 (0%)
Pincer nail deformity (клевстеста деформација на ноктите)				
Не	155 (92,18%)	165 (98,80%)	157 (94,01%)	167 (100%)
Да	12 (7,18%)	2 (1,20%)	10 (5,99%)	0 (0%)
¹Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм				

Промени на нокти беа регистрирани кај 136 (81,44%) од пациентите во целиот примерок. Промени на нокти на рацете имаше кај 119 (71,25%) од пациентите, а промени на ноктите од нозете имаше кај 116 (69,46%) од нив. Кај скоро половина или 92 (55,09%) од пациентите во примерокот беше утврдена промена на ноктите и на рацете и на нозете (Табела 17-18 и График 17).

Најзастапени промени на нокти беа отсуство на лунола - 86 (51,50%) следено со онихомикоза - 75 (44,91%), надолжно набраздување - 49 (29,34%), субунгвална хиперкератоза - 48 (28,74%) и половина-половина нокт - 41 (24,55%) (Табела 17-18 и График 17).

Најмалку застапена промена на нокти беше субунгвални линеарни хеморагии - 5 (2,99%) следено со Беуови линии - 7 (4,19%), пунктуација на ноктите - 9 (5,39%), коилонихија - 10 (5,99%) и Теријеви нокти - 11 (6,59%) (Табела 17-18 и График 17).

Промени на ноктите од рацете имаше кај 13 од 15 дијагнози, односно онихомикоза и субунгвална хиперкератоза немаше на ноктите на рацете. Пропорцијата на пациенти со промена на ноктите на рацете беше најголема кај отсуство на лунула - 81 (49,11%) (Табела 17-18).

Промена на ноктите на нозете беше регистрирана кај сите 15 дијагнози на промена на нокти. Пропорцијата на пациенти со промена на ноктите на нозете беше најголема кај онихомикоза - 74 (44,31%) и отсуство на лунула - 71 (42,52%) (Табела 17-18).

Пропорцијата на пациенти со промена на ноктите на двете локации (раце и нозе) беа најголема кај отсуство на лунула - 67 (40,12%), а отсуствуваше кај 4 од дијагнозите и тоа Беуови линии, субунгвални линеарни хеморагии, пунктуација на ноктите и клештеста деформација на ноктите (Табела 17-18).

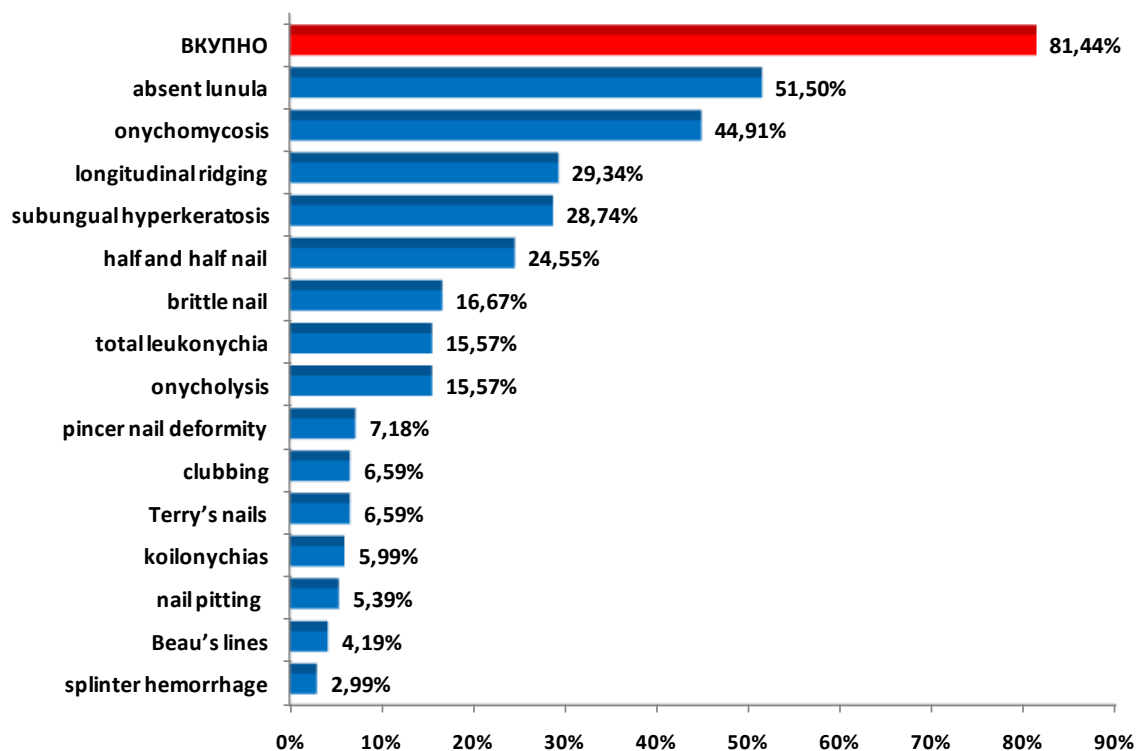


График 17. Дистрибуција според дијагнози за промена на нокти и локација

Поврзаност на промена на нокти со генерални параметри - Во рамките на истражувањето анализирана беше јачината и правецот на поврзаноста (корелацијата) помеѓу отсуство/ присуство на промена на нокти вкупно во целиот примерок како и поединечно според 15 различни дијагнози на промена на нокти со селектирани генерални параметри. Како генерални беа опфатени 7 параметри и тоа пол, возраст, национална припадност, социо-економски статус, професионална/ рекреативна изложеност на сонце, возраст на прва дијагноза во години и времетраење на дијагноза во години (Табела 19 и График 18-22).

Табела 19. Непараметарска корелација меѓу промена на нокти и генерални параметри

Параметри не→да	Spearman Rank Order Correlation – R						
	Возраст (години)	Пол (м / ж)	Национал- ност ¹	Професија сонце (не/да)	Социо- економски статус ²	Прва дијагноза (години)	Траење на дијагноза (години)
Вкупно	$R_{(167)}=0,016$; $p=0,838$	$R_{(167)}=-0,130$ $p=0,093$	$R_{(167)}=0,099$ $p=0,201$	$R_{(167)}=0,101$ $p=0,192$	$R_{(167)}=-0,116$ $p=0,135$	$R_{(167)}=-0,042$ $p=0,590$	$R_{(167)}=0,108$ $p=0,163$
Half and half nail	$R_{(167)}=0,270$ $p=0,0001^*$	$R_{(167)}=-0,072$ $p=0,353$	$R_{(167)}=0,130$ $p=0,095$	$R_{(167)}=0,095$ $p=0,222$	$R_{(167)}=-0,029$ $p=0,706$	$R_{(167)}=0,264$ $p=0,001^*$	$R_{(167)}=-0,074$ $p=0,344$
Terry's nails	$R_{(167)}=-0,109$ $p=0,159$	$R_{(167)}=-0,146$ $p=0,049^*$	$R_{(167)}=0,069$ $p=0,377$	$R_{(167)}=0,104$ $p=0,181$	$R_{(167)}=-0,001$ $p=0,994$	$R_{(167)}=-0,078$ $p=0,315$	$R_{(167)}=-0,080$ $p=0,303$
Absent lunula	$R_{(167)}=0,019$ $p=0,810$	$R_{(167)}=-0,185$ $p=0,017^*$	$R_{(167)}=0,160$ $p=0,038^*$	$R_{(167)}=0,144$ $p=0,062$	$R_{(167)}=-0,236$ $p=0,002^*$	$R_{(167)}=-0,003$ $p=0,964$	$R_{(167)}=0,018$ $p=0,821$
Onycholysis	$R_{(167)}=0,030$ $p=0,697$	$R_{(167)}=-0,006$ $p=0,934$	$R_{(167)}=-0,086$ $p=0,272$	$R_{(167)}=-0,076$ $p=0,330$	$R_{(167)}=0,031$ $p=0,689$	$R_{(167)}=0,017$ $p=0,829$	$R_{(167)}=0,063$ $p=0,419$
Brittle nail	$R_{(167)}=-0,108$ $p=0,164$	$R_{(167)}=0,138$ $p=0,076$	$R_{(167)}=-0,073$ $p=0,346$	$R_{(167)}=-0,086$ $p=0,267$	$R_{(167)}=0,105$ $p=0,175$	$R_{(167)}=-0,157$ $p=0,043^*$	$R_{(167)}=0,151$ $p=0,052$
Beau's lines	$R_{(167)}=0,098$ $p=0,208$	$R_{(167)}=0,033$ $p=0,673$	$R_{(167)}=0,177$ $p=0,022^*$	$R_{(167)}=-0,084$ $p=0,283$	$R_{(167)}=-0,115$ $p=0,140$	$R_{(167)}=0,046$ $p=0,553$	$R_{(167)}=0,102$ $p=0,192$
Clubbing	$R_{(167)}=-0,192$ $p=0,013^*$	$R_{(167)}=-0,147$ $p=0,048^*$	$R_{(167)}=-0,013$ $p=0,871$	$R_{(167)}=-0,037$ $p=0,638$	$R_{(167)}=-0,086$ $p=0,273$	$R_{(167)}=-0,167$ $p=0,032^*$	$R_{(167)}=-0,042$ $p=0,593$
Longitudinal ridging	$R_{(167)}=0,256$ $p=0,001^*$	$R_{(167)}=0,044$ $p=0,576$	$R_{(167)}=0,071$ $p=0,363$	$R_{(167)}=0,085$ $p=0,279$	$R_{(167)}=0,014$ $p=0,860$	$R_{(167)}=0,206$ $p=0,008^*$	$R_{(167)}=0,055$ $p=0,482$
Onychomycosis	$R_{(167)}=0,186$ $p=0,016^*$	$R_{(167)}=0,009$ $p=0,912$	$R_{(167)}=0,046$ $p=0,557$	$R_{(167)}=0,091$ $p=0,242$	$R_{(167)}=-0,046$ $p=0,558$	$R_{(167)}=0,161$ $p=0,038^*$	$R_{(167)}=0,056$ $p=0,472$
Subungual hyperkeratosis	$R_{(167)}=0,082$ $p=0,295$	$R_{(167)}=0,029$ $p=0,711$	$R_{(167)}=0,057$ $p=0,467$	$R_{(167)}=0,092$ $p=0,238$	$R_{(167)}=0,024$ $p=0,759$	$R_{(167)}=0,085$ $p=0,276$	$R_{(167)}=0,011$ $p=0,884$
Koilonychias	$R_{(167)}=0,037$ $p=0,636$	$R_{(167)}=0,077$ $p=0,320$	$R_{(167)}=-0,018$ $p=0,820$	$R_{(167)}=-0,101$ $p=0,195$	$R_{(167)}=-0,132$ $p=0,081$	$R_{(167)}=-0,040$ $p=0,607$	$R_{(167)}=0,102$ $p=0,190$
Total leukonychia	$R_{(167)}=0,108$ $p=0,165$	$R_{(167)}=-0,076$ $p=0,332$	$R_{(167)}=0,101$ $p=0,196$	$R_{(167)}=0,068$ $p=0,382$	$R_{(167)}=-0,116$ $p=0,135$	$R_{(167)}=0,063$ $p=0,422$	$R_{(167)}=0,048$ $p=0,537$
Splinter hemorrhage	$R_{(167)}=0,061$ $p=0,437$	$R_{(167)}=0,164$ $p=0,034^*$	$R_{(167)}=0,116$ $p=0,137$	$R_{(167)}=0,032$ $p=0,684$	$R_{(167)}=-0,068$ $p=0,383$	$R_{(167)}=-0,017$ $p=0,830$	$R_{(167)}=0,132$ $p=0,090$
Nail pitting	$R_{(167)}=0,050$ $p=0,525$	$R_{(167)}=0,046$ $p=0,559$	$R_{(167)}=-0,051$ $p=0,512$	$R_{(167)}=-0,018$ $p=0,813$	$R_{(167)}=-0,134$ $p=0,084$	$R_{(167)}=0,009$ $p=0,904$	$R_{(167)}=0,047$ $p=0,543$
Pincer nail deformity	$R_{(167)}=0,056$ $p=0,476$	$R_{(167)}=0,134$ $p=0,084$	$R_{(167)}=-0,131$ $p=0,092$	$R_{(167)}=-0,111$ $p=0,153$	$R_{(167)}=-0,084$ $p=0,282$	$R_{(167)}=0,056$ $p=0,472$	$R_{(167)}=0,015$ $p=0,843$
¹ Националност: Македонци, Албанци, Турци, Роми, Срби, Други							
² Социо-економски статус: лош, среден, добар, одличен,							
*сигнификантно $p<0,05$							

Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) на отсуство/ присуство на промена на нокти вкупно како и според 15 различни дијагнози на промена на нокти со селектирани генерални параметри укажа на (Табела 19 и График 18-22):

Промена на нокти/ возраст

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу возраст и половина-половина нокт ($R_{(167)}=0,270$; $p=0,0001$) – со растење на возраста сигнификантно се зголемуваше и наодот половина-половина нокт (Табела 19 и График 18);
- сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу возраст и барабенести нокти/прсти ($R_{(167)}=-0,192$; $p=0,013$) – со растење на возраста сигнификантно се намалуваше наодот барабенести нокти/прсти (Табела 19 и График 18);
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу возраст и надолжно набраздување ($R_{(167)}=0,256$; $p=0,001$) – со растење на возраста сигнификантно се зголемуваше и наодот надолжно набраздување (Табела 19 и График 18);
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу возраст и онихомикоза ($R_{(167)}=0,186$; $p=0,016$) – со растење на возраста сигнификантно се зголемуваше и наодот онихомикоза (Табела 19 и График 18);

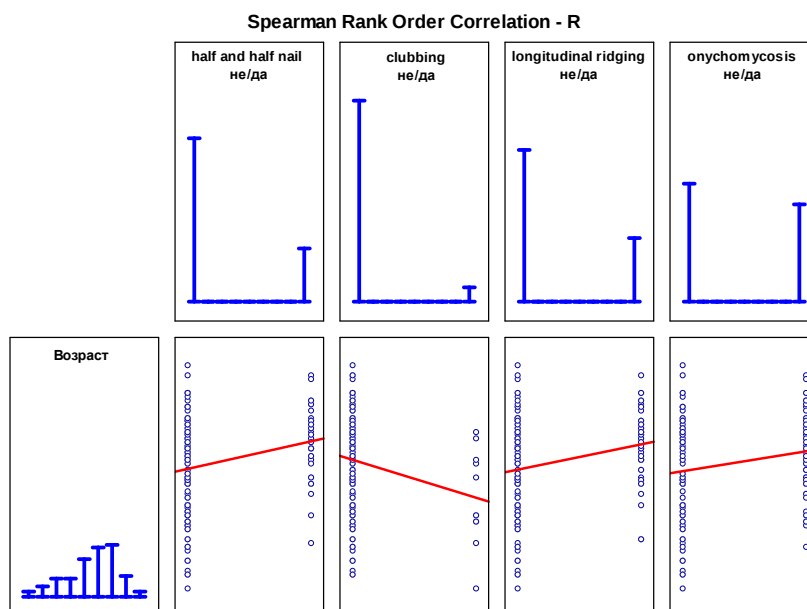


График 18. Непараметарска корелација меѓу наод на промена на нокти и возраст – сигнификантен наод

Промена на нокти/ пол

- сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу полот и Теријеви нокти ($R_{(167)}=-0,146$; $p=0,049$) – наодот Теријеви нокти сигнификантно се зголемуваше кај машкиот пол (Табела 19 и График 19). Теријеви нокти се прикажани на Слика 3 (види делот „Илустрации и фотографии”);
- сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу полот и отсуство на лунула ($R_{(167)}=-0,185$; $p=0,017$) – наодот отсуство на лунула сигнификантно се зголемуваше кај машкиот пол (Табела 19 и График 19);
- сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу полот и барабанести нокти/прсти ($R_{(167)}=-0,147$; $p=0,048$) – наодот барабанести нокти/прсти сигнификантно се зголемуваше кај машкиот пол (Табела 19 и График 19);
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу полот и субунгвални линеарни хеморагии ($R_{(167)}=0,164$; $p=0,034$) – со растење на возраста сигнификантно се зголемуваше и наодот субунгвални линеарни хеморагии (Табела 19 и График 19).

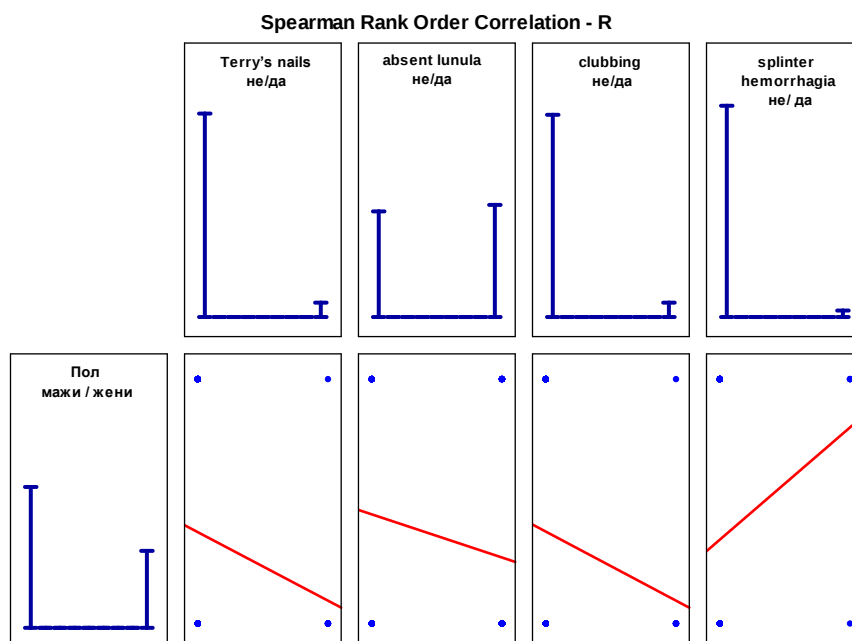


График 19. Непараметарска корелација меѓу наод на промена на нокти и пол – сигнификантен наод

Останатите корелациите помеѓу 12-те други дијагнози за промените на нокти и полот на пациентите не укажаа на сигнификантност (Табела 19).

Промена на нокти/ националност

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу националноста и отсуство на лулула ($R_{(167)}=0,160$; $p=0,038$) – наодот отсуство на лулула сигнификантно се намалуваше кај пациентите со македонска националност (Табела 19 и График 20). Отсуство на лулула е прикажано на Слика 4 (види делот „Илустрации и фотографии”);
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу националноста и Беуови линии ($R_{(167)}=0,177$; $p=0,022$) – наодот Беуови линии сигнификантно се намалуваше кај пациентите со македонска националност (Табела 19 и График 20);

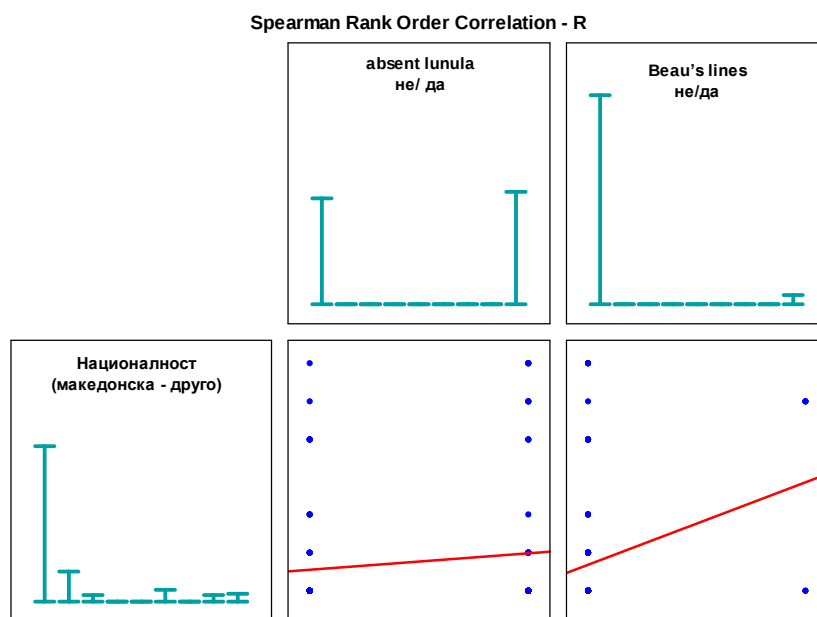


График 20. Непараметарска корелација меѓу наод на промена на нокти и националност – сигнификантен наод

Останатите корелациите помеѓу 14-те други дијагнози за промените на нокти и националноста на пациентите не укажаа на сигнификантност (Табела 19).

Промена на нокти/ социо-економски статус

- сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу социо-економскиот статус и отсуство на лунула ($R_{(167)}=-0,236$; $p=0,002$) – наодот отсуство на лунула сигнификантно се зголемуваше кај пациентите со понизок социо-економски статус (Табела 19 и График 21);
- гранична несигнификантна линеарна негативна корелација беше согледана помеѓу социо-економскиот статус и присуството на коилонихија односно пуктација на ноктите за консеквентно ($R_{(167)}=-0,132$; $p=0,081$) vs ($R_{(167)}=-0,134$; $p=0,084$) – наодот на коилонихија односно пуктација на ноктите несигнификантно се зголемуваше кај пациентите со понизок социо-економски статус (Табела 19 и График 21).

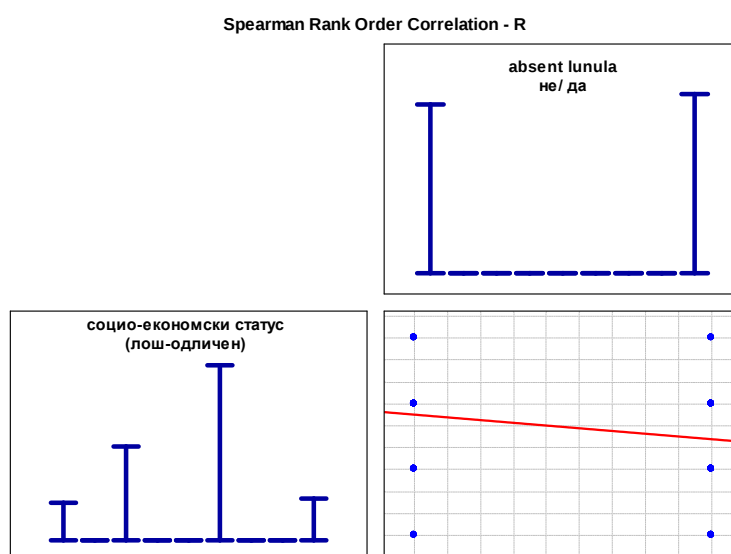


График 21. Непараметарска корелација меѓу наод на промена на нокти и социоекономски статус – сигнификантен наод

Промена на нокти/ возраст на прва дијализа

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу возраста на прва дијализа и наодот на половина-половина нокт ($R_{(167)}=0,264$; $p=0,001$) – наодот половина-половина нокт сигнификантно се зголемуваше со растење на возраста на прва дијализа (Табела 19 и График 22). Half-and-half nails (Lindsay's nails) се прикажани на Слика 2 и Слика 3 (види делот „Илустрации и фотографии”);
- сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу возраста на прва дијализа и наодот на кршливи нокти ($R_{(167)}=-0,157$; $p=0,043$) – наодот кршливи нокти сигнификантно се зголемуваше со намалување на возраста на прва дијализа;

- сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу возраста на прва дијализа и наодот на барабанести нокти/прсти ($R_{(167)}=-0,167$; $p=0,032$) – наодот барабанести нокти/прсти сигнификантно се зголемува со намалување на возраста на прва дијализа;
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу возраста на прва дијализа и наодот на надолжно набраздување ($R_{(167)}=0,206$; $p=0,008$) – наодот надолжно набраздување сигнификантно се зголемува со растење на возраста на прва дијализа;
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу возраста на прва дијализа и наодот на онихомикоза ($R_{(167)}=0,161$; $p=0,038$) – наодот онихомикоза сигнификантно се зголемува со растење на возраста на прва дијализа (Табела 19 и График 22). Онихомикоза е прикажана на Слика 5 (види делот „Илустрации и фотографии”);

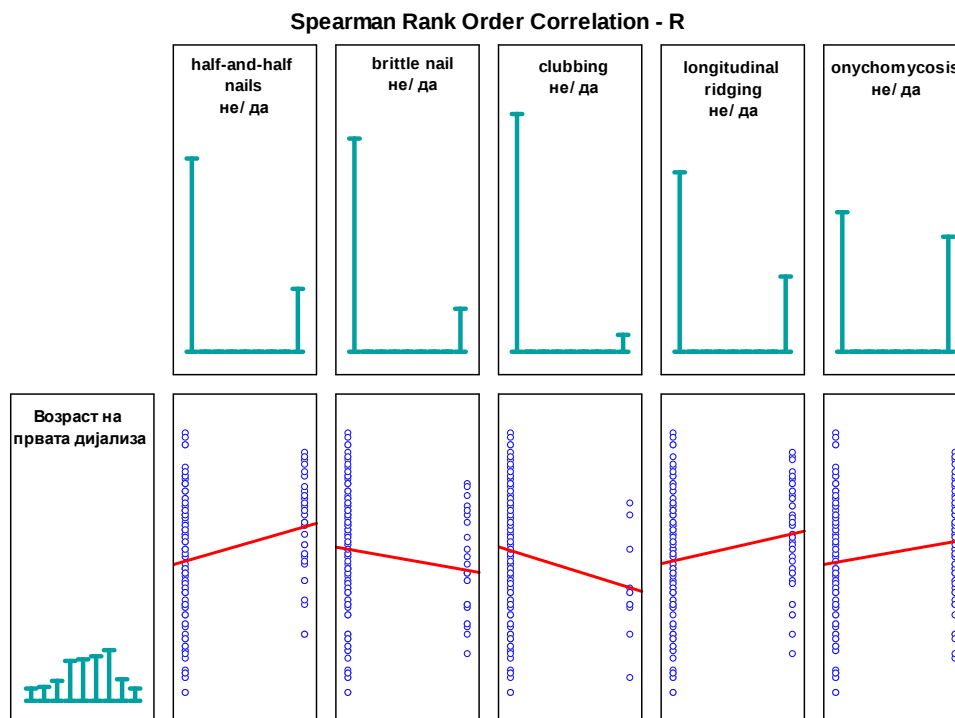


График 22. Непараметарска корелација меѓу наод на промена на нокти и возраст на прва дијализа – сигнификантен наод

Останатите корелациите помеѓу промените на нокти и генералните параметри не укажаа на сигнификантност (Табела 19).

Промена на нокти и причина за бубрежна инсуфициенција – Направена беше анализа на асоцираноста на позитивниот наод за промена на нокти, со причината за бубрежна инсуфициенција кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм (Табела 20).

Табела 20. Анализа на промена на нокти според причина за бубрежна инсуфициенција

Параметри ¹	Промени на нокти – N (%)					
	Вкупно	half and half nail	absent lunula	longitudinal ridging	onychomycosis	subungual hyperkeratosis
	Не / Да	Не / Да	Не / Да	Не / Да	Не / Да	Не / Да
Дијабетес мелитус - ДМ	3 (9,7%)	16 (12,7%)	11 (13,6%)	15 (12,8%)	12 (13,2%)	13 (10,9%)
	16 (11,6%)	3 (7,3%)	8 (9,3%)	4 (8,2%)	7 (9,3%)	6 (12,5%)
Хипертензија артеријалис - ХТА	8 (25,8%)	30 (23,8%)	17 (20,9%)	26 (22,2%)	20 (21,9%)	28 (23,5%)
	34 (25%)	12 (29,3%)	25 (29,1%)	15 (30,6%)	21 (28%)	14 (29,25)
гломеруло-нефритис	5 (16,1%)	22 (17,5%)	19 (23,5%)	20 (17,1%)	14 (15,4%)	19 (15,9%)
	25 (18,4%)	8 (19,5%)	11 (12,8%)	10 (20,4%)	16 (21,3%)	11 (22,9%)
инфективна/опструктивна нефропатија	3 (9,7%)	16 (12,7%)	7 (8,6%)	11 (9,4%)	8 (8,8%)	12 (10,1%)
	17 (12,5%)	4 (9,8%)	13 (15,1%)	9 (18,4%)	12 (16%)	8 (16,7%)
херидитарна нефропатија	7 (22,6%)	24 (19%)	15 (18,5%)	22 (18,8%)	22 (24,2%)	27 (22,7%)
	24 (17,6%)	7 (17,1%)	16 (18,6%)	9 (18,4%)	9 (12%)	4 (8,3%)
останата нефропатија	1 (3,2%)	10 (7,9%)	8 (9,9%)	13 (11,1%)	9 (9,9%)	11 (9,2%)
	13 (9,6%)	4 (9,8%)	6 (6,9%)	1 (2%)	5 (6,7%)	3 (6,25)
непозната причина	4 (12,9%)	8 (6,3%)	4 (4,9%)	10 (8,5%)	6 (6,6%)	9 (7,6%)
	7 (5,1%)	3 (7,3%)	7 (8,1%)	1 (2%)	5 (6,7%)	2 (4,2%)
p	X ² =4,187; df=6; p=0,6514	X ² =1,681; df=6; p=0,9466	X ² =5,463; df=6; p=0,4859	X ² =9,731; df=6; p=0,1364	X ² =7,486; df=6; p=0,2782	X ² =7,426; df=6; p=0,2832
¹ Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм X ² =Pearson Chi-square test *сигнификантно за p<0,05						

Анализата беше направена за промената на нокти генерално во целиот примерок на испитаници како и според 5 најчесто застапени дијагнози на промена на нокти во примерокот {half and half nail (половина-половина нокт), absent lunula (отсуство на лулула), longitudinal ridging (надолжно набраздување), onychomycosis (онихомикоза) и subungual hyperkeratosis (субунгвална хиперкератоза)}. За оваа цел беа обработени 7 однапред дефинирани етиолошки причини (Табела 20).

Анализата на асоцираноста на промената на ноктите со причината за бубрежна инсуфициенција укажа дека (Табела 20 и График 23):

- вкупно во целиот примерок на пациенти прва најчеста етиолошка причина за промена на нокти беше ХТА - 34 (25%), следено со гломерулонефритис - 25 (18,4%) и херeditарна нефропатија - 24 (17,6%). Немаше сигнификантна асоцијација на присуството на промена на нокти и причината за бубрежна инсуфициенција за (Pearson Chi-square test: $X^2=4,187$; $df=6$; $p=0,6514$);
- во пропорцијата пациенти со наод половина-половина нокт за промена на нокти, прва најчеста етиолошка причина беше ХТА - 12 (29,3%), следено со гломерулонефритис - 8 (19,5%) и херeditарна нефропатија - 7 (17,1%). Немаше сигнификантна асоцијација на присуството на наодот half and half nail и причината за бубрежна инсуфициенција за (Pearson Chi-square test: $X^2=1,681$; $df=6$; $p=0,9466$);
- во пропорцијата испитаници со наод отсуство на лунула за промена на нокти, прва најчеста етиолошка причина беше ХТА - 25 (29,1%), следено со херeditарна нефропатија - 16 (18,6%) и инфективна/ опструктивна нефропатија - 13 (15,1%). Немаше сигнификантна асоцијација на присуството на наодот отсуство на лунула и причината за бубрежна инсуфициенција за (Pearson Chi-square test: $X^2=5,463$; $df=6$; $p=0,4859$);

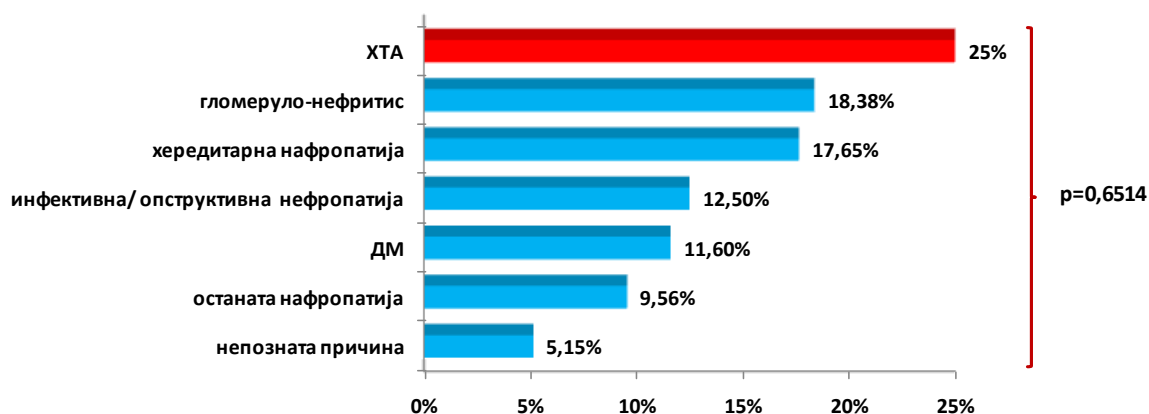


График 23. Анализа на промена на нокти според причина за бубрежна инсуфициенција

- во пропорцијата испитаници со наод надолжно набраздување за промена на нокти, прва најчеста етиолошка причина беше ХТА - 15 (30,6%), следено со гломерулонефритис - 10 (20,4%) и еднаква застапеност на инфективна/ опструктивна нефропатија и херeditарна нафропатија кај 9 (18,4%) пациенти. Немаше сигнификантна асоцијација на присуството на наодот надолжно набраздување и причината за бубрежна инсуфициенција за (Pearson Chi-square test: $X^2=9,731$; $df=6$; $p=0,1364$);
- во пропорцијата пациенти со наод ониомикоза за промена на нокти, прва најчеста етиолошка причина беше ХТА - 21 (28%), следено со гломерулонефритис - 16 (21,3%) и инфективна/ опструктивна нефропатија - 12 (16%) пациенти. Немаше сигнификантна асоцијација на присуството на наодот ониомикоза и причината за бубрежна инсуфициенција за (Pearson Chi-square test: $X^2=7,486$; $df=6$; $p=0,2782$);
- во пропорцијата пациенти со наод субунгвална хиперкератоза за промена на нокти, прва најчеста етиолошка причина беше ХТА - 14 (29,25%), следено со гломерулонефритис - 11 (22,9%) и херeditарна нафропатија - 8 (16,7%). Немаше сигнификантна асоцијација на присуството на наодот субунгвална хиперкератоза и причината за бубрежна инсуфициенција за (Pearson Chi-square test: $X^2=7,426$; $df=6$; $p=0,2832$);

Поврзаност на промена на нокти со лабораториски параметри - Во рамките на истражувањето анализирана беше јачината и правецот на поврзаноста (корелацијата) помеѓу отсуство/ присуство на промена на нокти и 34 лабораториски параметри. Анализата беше направена за промената на нокти генерално во целиот примерок на испитаници како и според 6 најчесто застапени дијагнзи на промена на нокти во примерокот: half and half nail (половина-половина нокт), absent lunula (отсуство на лулула), longitudinal ridging (надолжно набраздување), onychomycosis (онихомикоза), subungual hyperkeratosis (субунгвална хиперкератоза), и brittle nail (кршливи нокти) (Табела 21а-б).

Табела 21а. Корелација меѓу промена на нокти и лабораториски параметри

Параметри	Spearman Rank Order Correlation – R Промена (не→да)						
	Вкупно	half and half nail	absent lunula	longitudinal ridging	onychomycosis	subungual hyperkerat.	Brittle nail
Еритроцити	$R_{(167)} = -0,084$ $p=0,280$	$R_{(167)} = -0,094$ $p=0,225$	$R_{(167)} = -0,079$ $p=0,308$	$R_{(167)} = -0,143$ $p=0,067$	$R_{(167)} = -0,186$ $p=0,016^*$	$R_{(167)} = -0,102$ $p=0,192$	$R_{(167)} = -0,082$ $p=0,289$
Леукоцити	$R_{(167)} = -0,082$ $p=0,294$	$R_{(167)} = -0,012$ $p=0,881$	$R_{(167)} = 0,073$ $p=0,345$	$R_{(167)} = -0,002$ $p=0,980$	$R_{(167)} = -0,065$ $p=0,403$	$R_{(167)} = -0,077$ $p=0,323$	$R_{(167)} = 0,039$ $p=0,619$
Неутрофили	$R_{(167)} = -0,009$ $p=0,904$	$R_{(167)} = -0,020$ $p=0,801$	$R_{(167)} = -0,006$ $p=0,934$	$R_{(167)} = 0,096$ $p=0,218$	$R_{(167)} = 0,011$ $p=0,892$	$R_{(167)} = -0,123$ $p=0,115$	$R_{(167)} = 0,013$ $p=0,868$
MXD	$R_{(167)} = 0,213$ $p=0,006^*$	$R_{(167)} = 0,079$ $p=0,312$	$R_{(167)} = 0,199$ $p=0,010^*$	$R_{(167)} = 0,097$ $p=0,215$	$R_{(167)} = 0,135$ $p=0,084$	$R_{(167)} = 0,167$ $p=0,031^*$	$R_{(167)} = -0,159$ $p=0,040^*$
Лимфоцити	$R_{(167)} = -0,019$ $p=0,812$	$R_{(167)} = -0,008$ $p=0,923$	$R_{(167)} = -0,032$ $p=0,678$	$R_{(167)} = -0,134$ $p=0,085$	$R_{(167)} = -0,085$ $p=0,274$	$R_{(167)} = 0,085$ $p=0,276$	$R_{(167)} = 0,028$ $p=0,722$
PLT	$R_{(167)} = -0,077$ $p=0,325$	$R_{(167)} = -0,023$ $p=0,764$	$R_{(167)} = 0,032$ $p=0,678$	$R_{(167)} = 0,014$ $p=0,860$	$R_{(167)} = -0,057$ $p=0,462$	$R_{(167)} = -0,010$ $p=0,896$	$R_{(167)} = -0,014$ $p=0,853$
MCV	$R_{(167)} = 0,170$ $p=0,028^*$	$R_{(167)} = 0,067$ $p=0,393$	$R_{(167)} = 0,044$ $p=0,570$	$R_{(167)} = 0,236$ $p=0,002^*$	$R_{(167)} = 0,159$ $p=0,041^*$	$R_{(167)} = 0,134$ $p=0,085$	$R_{(167)} = 0,006$ $p=0,934$
MCH	$R_{(167)} = 0,103$ $p=0,185$	$R_{(167)} = -0,004$ $p=0,957$	$R_{(167)} = 0,001$ $p=0,987$	$R_{(167)} = 0,176$ $p=0,023^*$	$R_{(167)} = 0,084$ $p=0,280$	$R_{(167)} = 0,074$ $p=0,344$	$R_{(167)} = -0,015$ $p=0,849$
MCHC	$R_{(167)} = -0,085$ $p=0,273$	$R_{(167)} = -0,090$ $p=0,248$	$R_{(167)} = -0,072$ $p=0,358$	$R_{(167)} = -0,075$ $p=0,334$	$R_{(167)} = -0,206$ $p=0,008^*$	$R_{(167)} = -0,189$ $p=0,014^*$	$R_{(167)} = -0,084$ $p=0,283$
RDW	$R_{(167)} = 0,030$ $p=0,698$	$R_{(167)} = -0,033$ $p=0,670$	$R_{(167)} = 0,063$ $p=0,422$	$R_{(167)} = -0,102$ $p=0,192$	$R_{(167)} = -0,028$ $p=0,725$	$R_{(167)} = 0,030$ $p=0,700$	$R_{(167)} = 0,011$ $p=0,886$
MPV	$R_{(167)} = 0,156$ $p=0,044^*$	$R_{(167)} = 0,141$ $p=0,070$	$R_{(167)} = 0,118$ $p=0,130$	$R_{(167)} = -0,044$ $p=0,577$	$R_{(167)} = 0,187$ $p=0,016^*$	$R_{(167)} = 0,195$ $p=0,012^*$	$R_{(167)} = 0,003$ $p=0,966$
PDW	$R_{(167)} = 0,098$ $p=0,206$	$R_{(167)} = 0,128$ $p=0,099$	$R_{(167)} = 0,073$ $p=0,349$	$R_{(167)} = -0,101$ $p=0,198$	$R_{(167)} = 0,103$ $p=0,186$	$R_{(167)} = 0,104$ $p=0,181$	$R_{(167)} = -0,003$ $p=0,971$
HGB	$R_{(167)} = -0,052$ $p=0,506$	$R_{(167)} = -0,121$ $p=0,118$	$R_{(167)} = -0,029$ $p=0,707$	$R_{(167)} = -0,048$ $p=0,540$	$R_{(167)} = -0,176$ $p=0,023^*$	$R_{(167)} = -0,107$ $p=0,168$	$R_{(167)} = -0,111$ $p=0,154$
Hct	$R_{(167)} = -0,010$ $p=0,894$	$R_{(167)} = -0,106$ $p=0,171$	$R_{(167)} = -0,025$ $p=0,750$	$R_{(167)} = -0,040$ $p=0,608$	$R_{(167)} = -0,136$ $p=0,081$	$R_{(167)} = -0,065$ $p=0,402$	$R_{(167)} = -0,074$ $p=0,339$
CRP	$R_{(167)} = 0,039$ $p=0,614$	$R_{(167)} = -0,013$ $p=0,872$	$R_{(167)} = 0,280$ $p=0,0001^*$	$R_{(167)} = 0,150$ $p=0,054$	$R_{(167)} = 0,043$ $p=0,584$	$R_{(167)} = -0,120$ $p=0,123$	$R_{(167)} = 0,015$ $p=0,844$
Серумско железо	$R_{(167)} = 0,131$ $p=0,091$	$R_{(167)} = 0,045$ $p=0,562$	$R_{(167)} = 0,027$ $p=0,729$	$R_{(167)} = -0,083$ $p=0,289$	$R_{(167)} = 0,049$ $p=0,528$	$R_{(167)} = 0,034$ $p=0,660$	$R_{(167)} = 0,010$ $p=0,894$
TIBC	$R_{(167)} = -0,127$ $p=0,104$	$R_{(167)} = 0,037$ $p=0,634$	$R_{(167)} = -0,071$ $p=0,363$	$R_{(167)} = -0,200$ $p=0,010^*$	$R_{(167)} = 0,115$ $p=0,141$	$R_{(167)} = 0,049$ $p=0,530$	$R_{(167)} = -0,143$ $p=0,065$
Феритин	$R_{(166)} = 0,170$ $p=0,028^*$	$R_{(167)} = 0,061$ $p=0,438$	$R_{(167)} = 0,001$ $p=0,986$	$R_{(167)} = 0,111$ $p=0,154$	$R_{(167)} = 0,094$ $p=0,229$	$R_{(167)} = -0,014$ $p=0,862$	$R_{(167)} = 0,169$ $p=0,029^*$
PTH	$R_{(167)} = -0,063$ $p=0,421$	$R_{(167)} = -0,051$ $p=0,511$	$R_{(167)} = -0,066$ $p=0,393$	$R_{(167)} = -0,017$ $p=0,833$	$R_{(167)} = 0,066$ $p=0,399$	$R_{(167)} = 0,018$ $p=0,819$	$R_{(167)} = -0,081$ $p=0,297$
¹ Националност: Македонци, Албанци, Турци,Роми, Срби, Други ² Социо-економски статус: лош, среден, добар, одличен, *сигнификантно $p<0,05$							

Табела 216. Корелација меѓу промена на нокти и лабораториски параметри

Параметри	Spearman Rank Order Correlation – R Промена (не→да)						
	Вкупно	half and half nail	absent lunula	longitudinal ridging	onychomycosis	subungual hyperkerat.	Brittle nail
Вк. протеини	$R_{(167)} = -0,004$ $p=0,956$	$R_{(167)} = -0,015$ $p=0,849$	$R_{(167)} = -0,045$ $p=0,561$	$R_{(167)} = -0,028$ $p=0,716$	$R_{(167)} = 0,028$ $p=0,724$	$R_{(167)} = -0,104$ $p=0,180$	$R_{(167)} = -0,063$ $p=0,421$
Албумини	$R_{(167)} = 0,015$ $p=0,850$	$R_{(167)} = -0,012$ $p=0,880$	$R_{(167)} = -0,055$ $p=0,481$	$R_{(167)} = 0,032$ $p=0,679$	$R_{(167)} = 0,023$ $p=0,767$	$R_{(167)} = -0,016$ $p=0,833$	$R_{(167)} = -0,087$ $p=0,265$
Уреа	$R_{(167)} = 0,020$ $p=0,799$	$R_{(167)} = 0,098$ $p=0,208$	$R_{(167)} = 0,020$ $p=0,795$	$R_{(167)} = 0,098$ $p=0,208$	$R_{(167)} = 0,053$ $p=0,494$	$R_{(167)} = 0,046$ $p=0,555$	$R_{(167)} = -0,019$ $p=0,810$
Креатинин	$R_{(167)} = 0,121$ $p=0,120$	$R_{(167)} = -0,128$ $p=0,098$	$R_{(167)} = 0,031$ $p=0,691$	$R_{(167)} = -0,063$ $p=0,423$	$R_{(167)} = -0,019$ $p=0,807$	$R_{(167)} = -0,052$ $p=0,507$	$R_{(167)} = 0,101$ $p=0,196$
Мочна киселина	$R_{(167)} = -0,026$ $p=0,743$	$R_{(167)} = -0,052$ $p=0,507$	$R_{(167)} = -0,030$ $p=0,703$	$R_{(167)} = 0,032$ $p=0,996$	$R_{(167)} = -0,052$ $p=0,508$	$R_{(167)} = -0,019$ $p=0,805$	$R_{(167)} = -0,020$ $p=0,793$
Алкална фосфатаза	$R_{(167)} = 0,018$ $p=0,818$	$R_{(167)} = -0,119$ $p=0,126$	$R_{(167)} = 0,117$ $p=0,134$	$R_{(167)} = 0,011$ $p=0,888$	$R_{(167)} = 0,122$ $p=0,119$	$R_{(167)} = 0,093$ $p=0,230$	$R_{(167)} = -0,071$ $p=0,361$
Натриум	$R_{(167)} = -0,098$ $p=0,207$	$R_{(167)} = 0,017$ $p=0,829$	$R_{(167)} = -0,083$ $p=0,286$	$R_{(167)} = -0,089$ $p=0,255$	$R_{(167)} = 0,031$ $p=0,695$	$R_{(167)} = 0,027$ $p=0,726$	$R_{(167)} = -0,044$ $p=0,573$
Калиум	$R_{(167)} = 0,012$ $p=0,879$	$R_{(167)} = 0,001$ $p=0,985$	$R_{(167)} = -0,070$ $p=0,366$	$R_{(167)} = 0,006$ $p=0,941$	$R_{(167)} = 0,030$ $p=0,697$	$R_{(167)} = 0,055$ $p=0,481$	$R_{(167)} = 0,147$ $p=0,058$
Калциум	$R_{(167)} = 0,055$ $p=0,478$	$R_{(167)} = 0,235$ $p=0,002^*$	$R_{(167)} = 0,022$ $p=0,783$	$R_{(167)} = 0,107$ $p=0,168$	$R_{(167)} = 0,061$ $p=0,436$	$R_{(167)} = -0,041$ $p=0,600$	$R_{(167)} = -0,004$ $p=0,961$
Неоргански фосфати	$R_{(167)} = 0,062$ $p=0,430$	$R_{(167)} = -0,086$ $p=0,267$	$R_{(167)} = 0,039$ $p=0,614$	$R_{(167)} = -0,190$ $p=0,014^*$	$R_{(167)} = -0,008$ $p=0,918$	$R_{(167)} = 0,163$ $p=0,035^*$	$R_{(167)} = 0,133$ $p=0,087$
Глукоза	$R_{(167)} = 0,009$ $p=0,904$	$R_{(167)} = 0,001$ $p=0,990$	$R_{(167)} = 0,102$ $p=0,189$	$R_{(167)} = 0,059$ $p=0,448$	$R_{(167)} = -0,109$ $p=0,163$	$R_{(167)} = -0,131$ $p=0,091$	$R_{(167)} = -0,129$ $p=0,096$
AST	$R_{(167)} = 0,117$ $p=0,132$	$R_{(167)} = 0,015$ $p=0,846$	$R_{(167)} = 0,147$ $p=0,058$	$R_{(167)} = 0,073$ $p=0,350$	$R_{(167)} = 0,048$ $p=0,536$	$R_{(167)} = 0,067$ $p=0,387$	$R_{(167)} = 0,048$ $p=0,534$
ALT	$R_{(167)} = 0,152$ $p=0,051$	$R_{(167)} = 0,008$ $p=0,919$	$R_{(167)} = 0,149$ $p=0,054$	$R_{(167)} = -0,066$ $p=0,400$	$R_{(167)} = 0,043$ $p=0,581$	$R_{(167)} = -0,017$ $p=0,824$	$R_{(167)} = 0,155$ $p=0,045^*$
Вк. холестерол	$R_{(167)} = 0,062$ $p=0,428$	$R_{(167)} = 0,068$ $p=0,379$	$R_{(167)} = 0,135$ $p=0,082$	$R_{(167)} = 0,122$ $p=0,118$	$R_{(167)} = 0,037$ $p=0,640$	$R_{(167)} = 0,046$ $p=0,556$	$R_{(167)} = -0,128$ $p=0,097$
Триглицериди	$R_{(167)} = 0,091$ $p=0,242$	$R_{(167)} = -0,015$ $p=0,843$	$R_{(167)} = 0,047$ $p=0,546$	$R_{(167)} = 0,153$ $p=0,049^*$	$R_{(167)} = -0,050$ $p=0,526$	$R_{(167)} = 0,114$ $p=0,143$	$R_{(167)} = -0,043$ $p=0,582$
¹ Националност: Македонци, Албанци, Турци, Роми, Срби, Други ² Социо-економски статус: лош, среден, добар, одличен, *сигнификантно $p < 0,05$							

Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) на отсуство/ присуство на промена на нокти со 34 селектирани лабораториски параметри укажа на (Табела 21а-б и График 24):

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу генерален наод на промената на нокти и нивото на MXD ($R_{(167)}=0,213$; $p=0,006$), MCV – ($R_{(167)}=0,171$; $p=0,027$), MPV ($R_{(167)}=0,156$; $p=0,044$) односно феритин ($R_{(167)}=0,170$; $p=0,028$) - со растење на нивото на MXD, MCV, MPV односно на феритин сигнификантно се зголемуваа и генералниот наод на промена на нокти (Табела 21а-б и График 24);

- гранична несигнификантна линеарна позитивна корелација помеѓу генерален наод на промената на нокти и нивото и ниво на серумско железо ($R_{(167)}=0,131$; $p=0,091$) односно ALT ($R_{(167)}=0,152$; $p=0,051$) - со растење на нивото на серумско железо односно на ALT несигнификантно се зголемуваше и генералниот наод на промена на нокти;

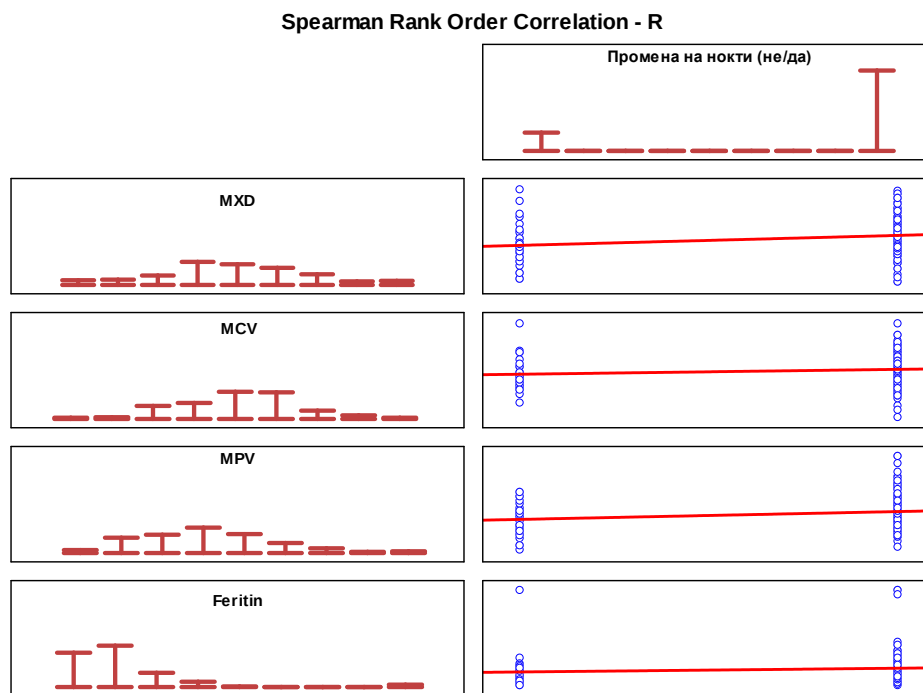


График 24. Непараметарска корелација меѓу наод на промена на нокти и лабораториски параметри – сигнификантен наод

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу наод на половина-половина нокт и нивото на калциум ($R_{(167)}=0,235$; $p=0,002$) – со растење на нивото на калциум сигнификантно се зголемуваше и наодот на половина–половина нокт (График 25);
- гранична несигнификантна линеарна позитивна корелација помеѓу наод на половина-половина нокт и нивото на MPV ($R_{(167)}=0,141$; $p=0,071$) - со растење на нивото на MPV несигнификантно се зголемуваше и наодот на половина-половина нокт;

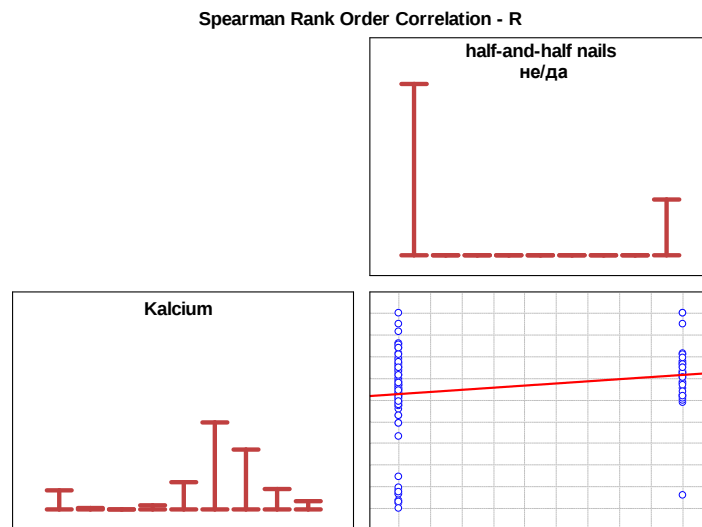


График 23. Непараметарска корелација меѓу наод на half and half nail и Калциум

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу наод на отсуство на лунула и нивото на MXD ($R_{(167)}=0,199$; $p=0,010$) односно CRP ($R_{(167)}=0,280$; $p=0,0001$) – со растење на нивото на MXD односно на CRP сигнификантно се зголемуваше и присуството на наод на отсуство на лунула (Табела 21а-б и График 25);
- гранична несигнификантна линеарна позитивна корелација помеѓу наод на отсуство на лунула и нивото на AST ($R_{(167)}=0,147$; $p=0,058$) односно ALT ($R_{(167)}=0,149$; $p=0,054$) - со растење на нивото на AST односно на ALT несигнификантно се зголемуваше и наодот на отсуство на лунула;

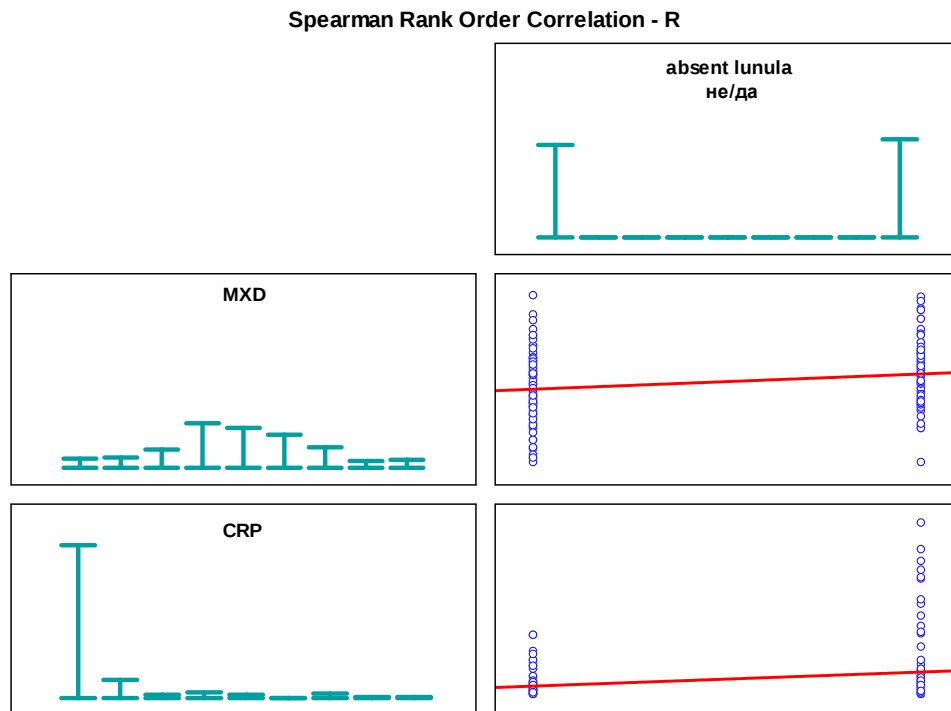


График 25. Непараметарска корелација меѓу наод на absent lunula и лабораториски параметри – сигнификантен наод

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу наод на надолжно набраздување и нивото на MCV ($R_{(167)}=0,236$; $p=0,002$), MCH ($R_{(167)}=0,176$; $p=0,023$) и триглицериди ($R_{(167)}=0,153$; $p=0,049$) - со растење на нивото на MCV, MCH односно на триглицериди сигнификантно се зголемуваше и генералниот наод на наод на надолжно набраздување (Табела 21а-б и График 26);
- сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу наод на надолжно набраздување и нивото на TIBC ($R_{(167)}=-0,200$; $p=0,010$) и неоргански фосфати ($R_{(167)}=-0,190$; $p=0,014$) - со растење на нивото на TIBC односно на неоргански фосфати сигнификантно се намалуваше наодот на надолжно набраздување (Табела 21а-б и График 26);

- гранична несигнификантна линеарна негативна корелација помеѓу наод на надолжно набраздување и нивото на еритроцити ($R_{(167)}=-0,143$; $p=0,067$) односно лимфоцити ($R_{(167)}=0,134$; $p=0,085$) - со опаѓање на нивото на еритроцити односно на лимфоцити несигнификантно се зголемуваше и наодот на надолжно набраздување (Табела 21а-б);

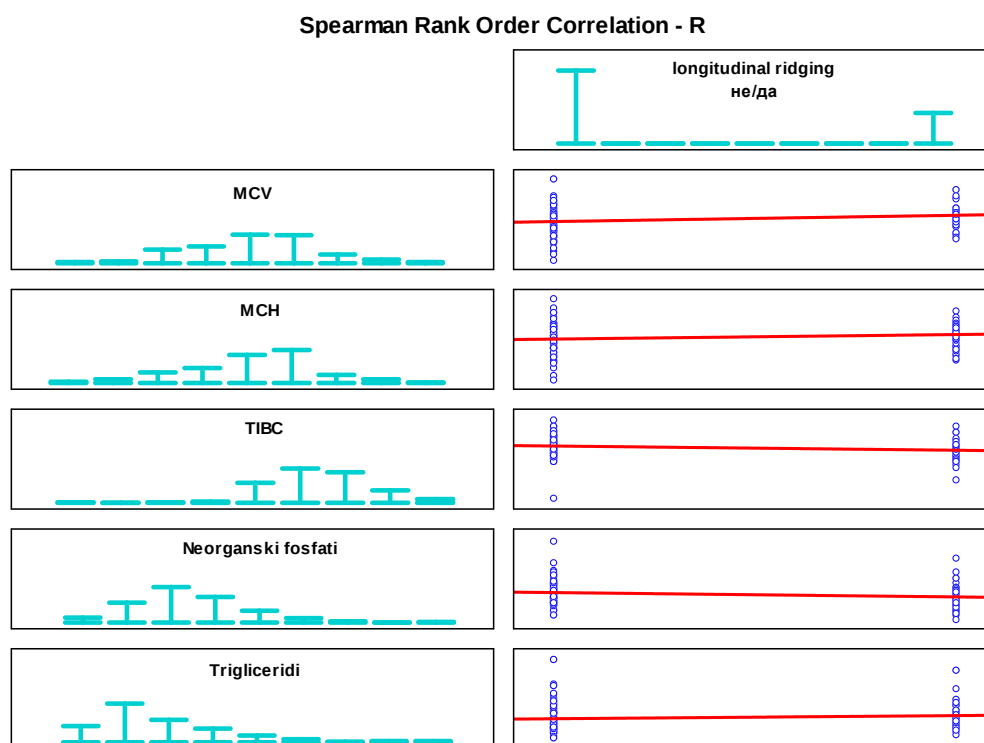


График 26. Непараметарска корелација меѓу наод на longitudinal ridging и лабораториски параметри – сигнификантен наод

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу наод на онихолиза и нивото на MCV ($R_{(167)}=0,159$; $p=0,041$) и MPV ($R_{(167)}=0,187$; $p=0,016$) - со растење на нивото на MCV, MCH односно на MPV сигнификантно се зголемуваше и позитивниот наод на онихолиза (Табела 21а-б и График 27);
- сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу наод на онихолиза и нивото на еритроцити ($R_{(167)}=-0,186$; $p=0,016$), MCHC ($R_{(167)}=-0,206$; $p=0,008$) и HGB ($R_{(167)}=-0,176$; $p=0,023$) - со растење на нивото на еритроцити, MCHC односно на HGB сигнификантно се намалуваше наодот на онихолиза (Табела 21а-б и График 27);

- гранична несигнификантна линеарна позитивна корелација помеѓу наод на онихолиза и нивото на MXD ($R_{(167)}=0,135$; $p=0,084$), и гранична несигнификантна линеарна негативна корелација помеѓу наод на онихолиза и Hct ($R_{(167)}=-0,136$; $p=0,081$) - со растење на нивото на MXD несигнификантно се зголемуваше и наодот на онихолиза, а со зголемување на Hct несигнификантно се намалуваше наодот на онихолиза;

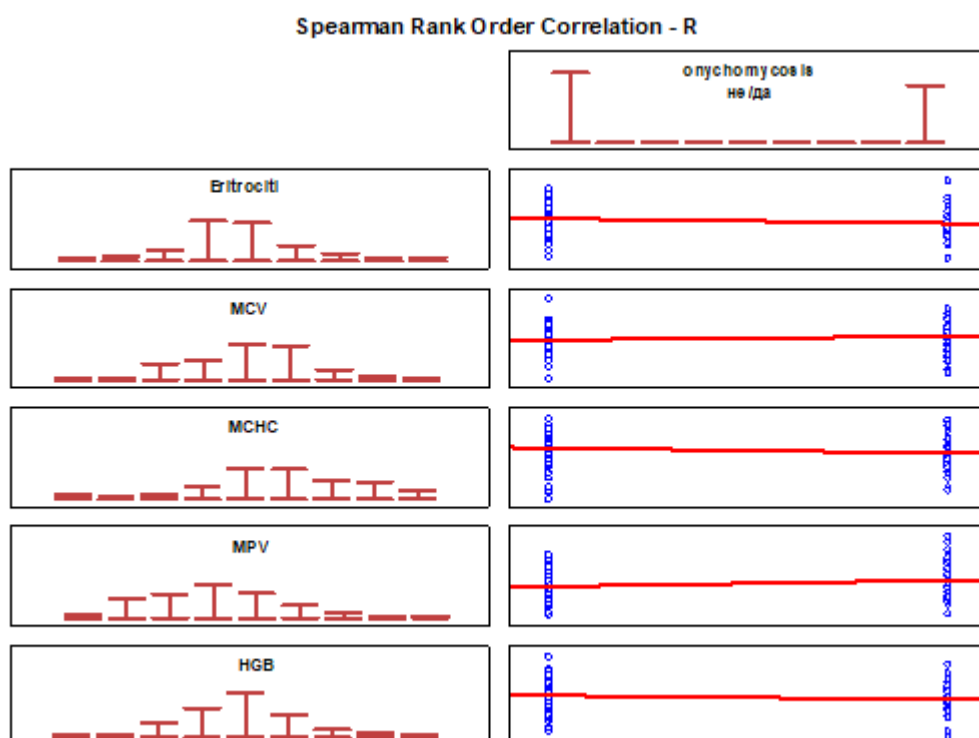


График 27. Непараметарска корелација меѓу наод на онихолиза и лабораториски параметри – сигнификантен наод

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу наод на субунгвална хиперкератоза и нивото на MXD ($R_{(167)}=0,167$; $p=0,031$) и MPV ($R_{(167)}=0,195$; $p=0,012$) - со растење на нивото на MXD односно на MPV сигнификантно се зголемуваше и позитивниот наод на субунгвална хиперкератоза (Табела 21а-б и График 28);
- сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу наод на субунгвална хиперкератоза и нивото на MCHC ($R_{(167)}=-0,189$; $p=0,014$) односно нивото на неоргански фосфати ($R_{(167)}=-0,163$; $p=0,035$) - со растење на нивото на MCHC односно на неоргански фосфати сигнификантно се намалуваше позитивниот наод на субунгвална хиперкератоза (Табела 21а-б и График 28);

- гранична несигнификантна линеарна негативна корелација помеѓу наод на субунгвална хиперкератоза и нивото на глукоза ($R_{(167)}=-0,131$; $p=0,091$) - со намалување на нивото на глукоза несигнификантно се зголемуваše позитивниот наод на субунгвална хиперкератоза;

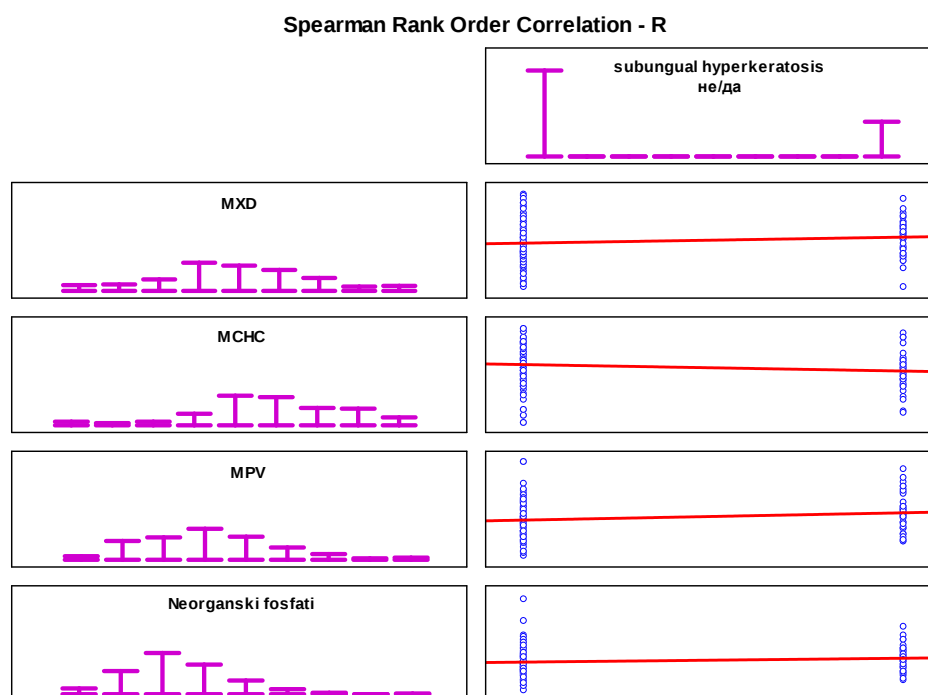


График 28. Непараметарска корелација меѓу наод на субунгвална хиперкератоза и лабораториски параметри – сигнификантен наод

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу наод на кршливи нокти и нивото на феритин ($R_{(167)}=0,169$; $p=0,069$) и ALT ($R_{(167)}=0,155$; $p=0,045$) - со растење на нивото на феритин односно на ALT сигнификантно се зголемуваše и позитивниот наод на кршливи нокти (Табела 21а-б и График 29);
- сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу наод на кршливи нокти и нивото на MXD ($R_{(167)}=-0,159$; $p=0,040$) - со растење на нивото на MXD сигнификантно се намалуваše наодот на кршливи нокти (Табела 21а-б и График 29);
- гранична несигнификантна линеарна негативна корелација помеѓу наод на кршливи нокти и нивото на TIBC ($R_{(167)}=-0,143$; $p=0,065$), неоргански фосфати ($R_{(167)}=-0,133$; $p=0,087$), глукоза ($R_{(167)}=-0,129$; $p=0,096$), односно вк. холестерол ($R_{(167)}=-0,128$; $p=0,097$) - со намалување на нивото на TIBC, неоргански фосфати, глукоза односно вк. холестерол несигнификантно се зголемуваše позитивниот наод на кршливи нокти.

Истовремено беше утврдена и гранична несигнификантна линеарна позитивна корелација помеѓу наод на кршливи нокти и нивото на калиум - со зголемување на нивото на калиум несигнификантно се зголемуваше позитивниот наод на кршливи нокти.

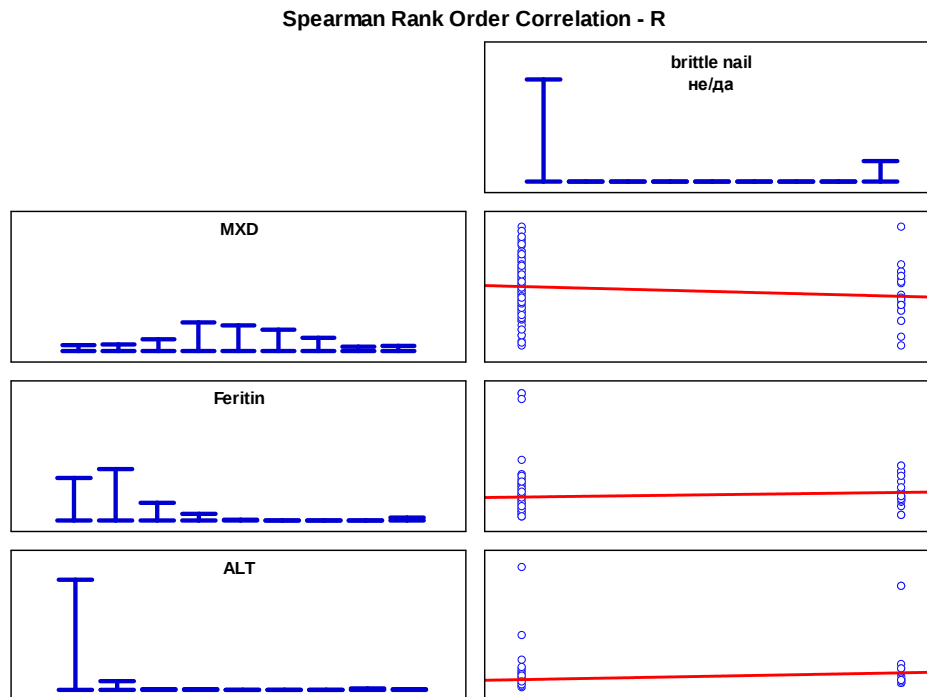


График 29. Непараметарска корелација меѓу наод на Brittle nail и лабораториски параметри – сигнификантен наод

Корелациите помеѓу останатите лабораториски параметри и присуството на промена на нокти генерално односно според 6 најчесто застапени дијагнзи на промена на нокти кои не се елаборирани погорниот текст не укажаа на сигнификантност (Табела 21а-б).

Поврзаност на промена на нокти со фармаколошки статус - Во рамките на истражувањето анализирана беше јачината и правецот на поврзаноста (корелацијата) помеѓу отсуство/ присуство на промена на нокти и 14 медикаменти од основната терапија кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм (Табела 22 и График 30).

Табела 22. Непараметарска корелација меѓу промена на нокти и медикаменти од основан терапија

Генерални параметри	Spearman Rank Order Correlation – R Промена на нокти (не → да)		
	N	R	p
Антитромботици	167	-0,149	0,055
Антикоагуланси	167	-0,037	0,634
Калциум-канал блокатори	167	-0,187	0,015*
АКЕ инхибитори	167	0,023	0,770
Ангиотензин рецептор блокатори (АРБ)	167	0,049	0,526
Бета блокатори	166	-0,056	0,472
Диуретици	167	-0,033	0,671
Средства за корекција на анемија	167	-0,037	0,634
Калциум карбонат/ калциум ацетат	167	0,091	0,241
Витамин Д3	167	-0,051	0,510
Статини	167	0,077	0,326
НСАИЛ	167	0,047	0,547
Антихистаминици	167	-0,159	0,040*
Имуносупресивна терапија	167	-0,106	0,174
*сигнификантно $p < 0,05$			

Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) на отсуство/ присуство на промена на нокти и 14 медикаменти од основната терапија укажа на (Табела 22 и График 30):

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на промена на нокти и третманот со калциум-канал блокатори ($R_{(167)}=0,187$; $p=0,015$) – третманот со калциум-канал блокатори сигнификантно го зголемуваше и наодот за промена на нокти;
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на промена на нокти и третманот со антихистаминици ($R_{(167)}=0,159$; $p=0,040$) – третманот со антихистаминици сигнификантно го зголемуваше и наодот за промена на нокти;

- гранична несигнификантна линеарна негативна корелација беше согледана помеѓу присуството на промена на нокти и третманот со антиромботици ($R_{(167)}=0,149$; $p=0,055$) – третман со антиромботици несигнификантно го намалуваше наодот на промена на нокти.

Корелациите помеѓу останатите фармаколошки параметри (медиќаменти) и присуството на промена на нокти не укажа на сигнификантност (Табела 22).

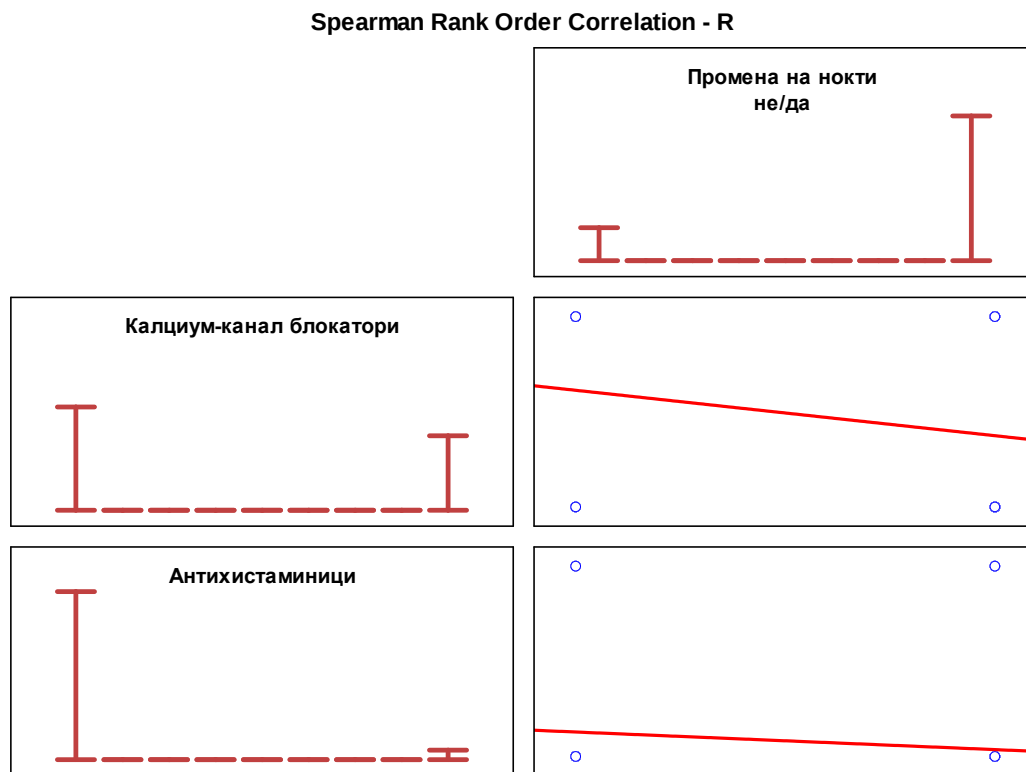


График 30. Непараметарска корелација меѓу промена на нокти и селектирани медиќаменти од основна терапија – сигнификантен наод

6.3.2.3. Пигментни промени

Анализата на пигментни промени беше правена во однос на повеќе аспекти и тоа на фотоекспонирани регии, цело тело, хиперпигментација, хопопигментација и ехимоза (ecchymosis). Во целиот примерок на пациенти пигментни промени имаше кај 106 (63,47%) и тоа кај 64 (59,26%) од пациентите од машки пол и кај 42 (71,19%) од оние од женски пол. Немаше сигнификантна асоцираност на полот на пациентите со присуство на пигментни промени (Pearson Chi-square test: $X^2=2,341$; $df=1$; $p=0,1259$) (Табела 23 и График 31). Хиперпигментациите, ехимозите и хипопигментациите, забележани кај пациентите, се прикажани на Слика 5 (види делот „Илустрации и фотографии“).

Табела 23. Анализа на примерокот според пигментни промени и пол

¹Параметри	Пол - N (%)			p
	Мажи	Жени	Вкупно	
Пигментни промени - генерално				
Не	44 (40,74%)	17 (28,81%)	61 (36,53%)	X²=2,341; df=1; p=0,1259
Да	64 (59,26%)	42 (71,19%)	106 (63,47%)	
Пигментни промени – фотоекспонирани регии				
Не	47 (43,52%)	18 (30,51%)	65 (38,92%)	X²=2,717; df=1; p=0,0993
Да	61 (56,48%)	41 (69,49%)	102 (61,08%)	
Пигментни промени – цело тело				
Не	105 (97,22%)	58 (98,31%)	163 (97,60%)	p=0,6618
Да	3 (2,78%)	1 (1,69%)	4 (2,40%)	
Хиперпигментација				
Не	47 (43,52%)	25 (42,37%)	72 (43,11%)	X²=0,020; df=1; p=0,8864
Да	61 (56,48%)	34 (57,63%)	95 (56,89%)	
Хипопигментација				
Не	96 (88,89%)	54 (91,53%)	150 (89,92%)	X²=0,290; df=1; p=0,5902
Да	12 (11,11%)	5 (8,47%)	17 (10,18%)	
Ехимоза (Ecchymosis)				
Не	73 (67,59%)	36 (61,02%)	109 (65,27%)	X²=0,290; df=1; p=0,5902
Да	35 (32,41%)	23 (38,98%)	58 (34,73%)	
¹Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм Fisher exact test; X²=Pearson Chi-square test *сигнификантно за p<0,05				

Пигментни промени на фотоекспонирани регии имаше кај 102 (61,08%) од пациентите и тоа кај 61 (56,48%) од оние од машки и кај 41 (69,49%) од оние од женски пол. Немаше сигнификантна асоцијација на полот со присуство на пигментни промени на експонирани регии (Pearson Chi-square test: $X^2=2,717$; $df=1$; $p=0,0993$) (Табела 23 и График 31).

Пигментни промени на цело тело беа утврдени само кај 4 (2,40%) од пациентите и тоа кај 3 (2,78%) од мажите и 1 (1,69%) од жените без сигнификантна социраност на полот со оваа промена (Fisher exact test: $p=0,6618$) (Табела 23 и График 31).

Хиперпигментација односно хипопигментација имаше кај консеквентно 95 (56,89%) vs 17 (10,18%) од пациентите во примерокот. Во однос на полот, мажи односно жените со наод за хиперпигментација беа консеквентно 61 (56,48%) vs 34 (57,63%), а со наод за хипопигментација беа консеквентно 12 (11,11%) vs 5 (8,47%). Немаше сигнификантна асоцијација на полот на пациентите со наод на хиперпигментација односно хипопигментација за Pearson Chi-square test: $X^2=0,020$; $df=1$; $p=0,8864$ vs $X^2=0,290$; $df=1$; $p=0,5902$ (Табела 23 и График 31).

Наод на ехимоза имаше кај 58 (34,73%) пациенти од целиот примерок односно кај 35 (32,41%) од мажите и 23 (38,98%) без сигнификантна социраност на полот со постоењето на оваа промена (Pearson Chi-square test: $X^2=0,290$; $df=1$; $p=0,5902$) (Табела 23 и График 31).

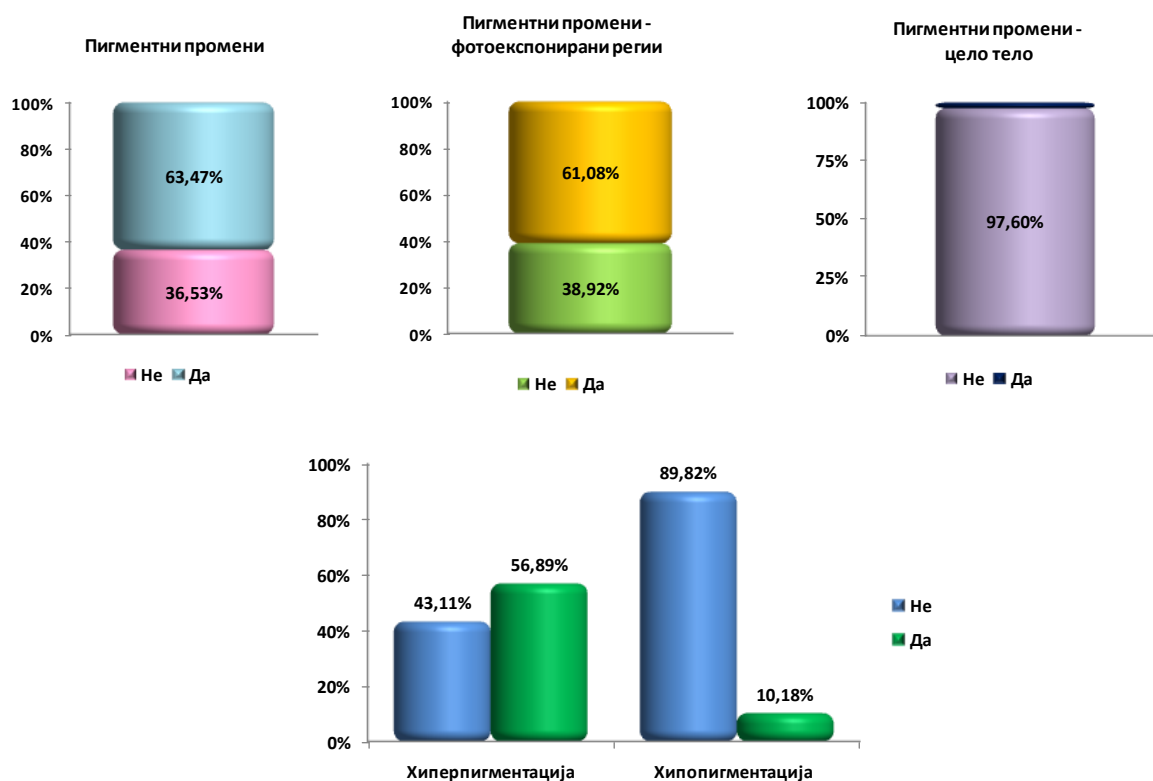


График 31. Дистрибуција на примерокот според пигментни промени

Поврзаност на пигментни промени со генерални параметри - Во рамките на истражувањето анализирана беше јачината и правецот на поврзаноста (корелацијата) помеѓу отсуство/ присуство на пигментни промени и 5 демографски параметри (пол, возраст, национална припадност, социо-економски статус и професионална/ рекреативна изложеност на сонце) како и 4 селектирани параметри од медицинската документација (возраст на прва дијализа во години, времетраење на дијализа во години, Фототип (Fitzpatrick) и употреба на фотопротекција) (Табела 24).

Табела 24. Непараметарска корелација меѓу пигментни промени и генерални параметри

Генерални параметри	Spearman Rank Order Correlation – R Пигментни промени (не → да)		
	N	R	p
Возраст (години)	167	0,215	0,005*
Пол (мажи/ жени)	167	0,118	0,128
Национална припадност ¹	167	0,202	0,009*
Професија/хоби - изложеност на сонце (не/да)	167	0,231	0,003*
Социо-економски статус ²	167	-0,257	0,001*
Возраст на прва дијализа (години)	167	0,171	0,027*
Времетраење на дијализа (години)	167	0,071	0,361
Фототип (Fitzpatrick)	167	0,211	0,006*
Употреба на фотопротекција	167	-0,210	0,007*

¹Националност: Македонци, Албанци, Турци, Роми, Срби, Други
²Социо-економски статус: лош, среден, добар, одличен,
 Употреба на фотопротекција: никогаш, повремено, редовно
 *сигнификантно $p < 0,05$

Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) на отсуство/ присуство на пигментни промени со 9 селектирани генерални параметри укажа на (Табела 24 и График 32):

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу пигментни промени и возраст на пациентите ($R_{(167)}=0,215$; $p=0,005$) – со растењето на возраста на пациентите сигнификантно се зголемуваше и присуството на пигментни промени;
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација меѓу пигментни промени и националната припадност ($R_{(167)}=0,202$; $p=0,009$) – присуството на пигментни промени се намалуваше кај пациентите со македонска националност;
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација меѓу присуство на пигментни промени и професија/хоби со изложеност на сонце ($R_{(167)}=0,231$; $p=0,003$) – присуството на пигментни промени се зголемуваше кај лицата со изложеност на сонце;

- сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу пигментни промени и социо-економскиот статус ($R_{(68)}=-0,257$; $p=0,001$) – со опаѓањето на социо-економскиот статус сигнификантно се зголемуваше присуството на пигментни промени;
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу на пигментни промени и возраст на прва дијализа ($R_{(167)}=0,171$; $p=0,027$) – со растењето на возраст на прва дијализа сигнификантно се зголемуваше присуството на пигментни промени;
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуство на пигментни промени и Фототип (Fitzpatrick) ($R_{(167)}=0,211$; $p=0,006$) – кај потемните типови на кожа сигнификантно се зголемуваше присуството на пигментни промени;
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу пигментни промени и употреба на фотопротекција ($R_{(167)}=-0,210$; $p=0,007$) – употребата на фотопротекција сигнификантно го намалуваше присуството на пигментни промени.

Утврдена беше несигнификантна корелација меѓу параметрите пол односно времетраење на дијализа со присуството на пигментни промени (Табела 24).

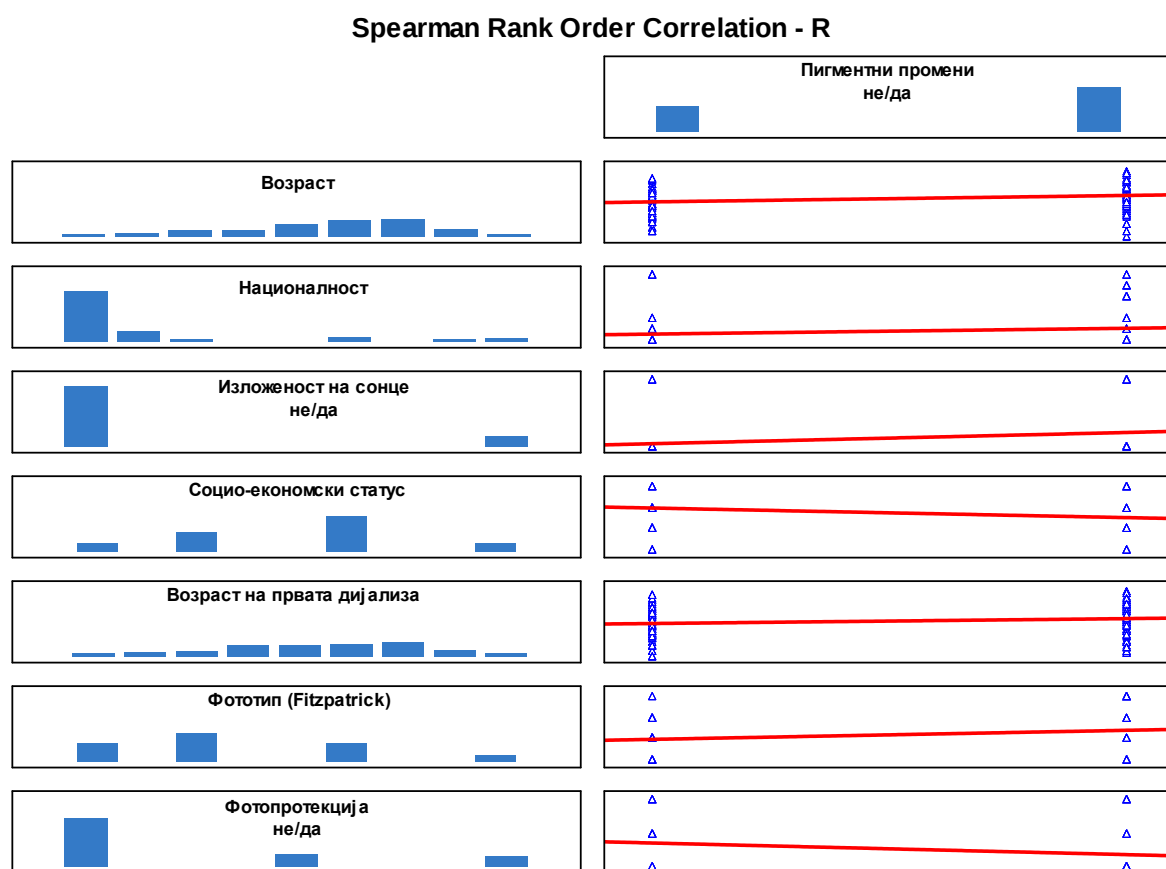


График 32. Непараметарска корелација меѓу генерални параметри и пигментни промени

Пигментни промени и причина за бубрежна инсуфициенција –

Направена беше анализа на асоцираноста на наод на пигментни промени со причината за бубрежна инсуфициенција кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм. За оваа цел беа обработени 7 однапред дефинирани етиолошки причини (Табела 25).

Табела 25. Анализа на пигментни промени според причина за бубрежна инсуфициенција

¹ Параметри	Пигментни промени – N (%)			p
	Не	Да	Вкупно	
Причини за бубрежна инсуфициенција				
дијабетес мелитус - ДМ	7 (36,84%)	12 (63,16%)	19 (11,38%)	X ² =10,149; df=6; p=0,1185
хипертензија артеријалис - ХТА	10 (23,81%)	32 (76,19%)	42 (25,15%)	
гломерулонефритис	11 (36,67%)	19 (63,33%)	30 (17,96%)	
инфективна/ опструктивна нефропатија	6 (30%)	14 (70%)	20 (11,98%)	
хередитарна нафропатија	18 (58,06%)	13 (41,94%)	31 (18,56%)	
останата нафропатија	6 (42,86%)	8 (57,14%)	14 (8,38%)	
непозната причина	3 (27,27%)	8 (72,73%)	11 (6,59%)	
Вкупно	61 (36,53%)	106 (63,47%)	167 (100%)	
¹Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм X²=Pearson Chi-square test; *сигнификантно за p<0,05				

Пропорцијата на случаи со пигментни промени беше најголема кај етиолошкиот причинител ХТА - 32 (76,19%) следено со непозната причина - 8 (72,73%) и инфективна/ опструктивна нефропатија - 14 (70%). Кај пациентите каде етиолошката причина за бубрежна инсуфициенција беше гломерулонефритис односно ДМ, пропорцијата на пигментни промени беше слична и изнесуваше консеквентно 19 (63,33%) vs 12 (63,16%). Најмала пропорција на случаи со пигментни промени имаше кај пациентите каде причина за бубрежната инсуфициенција беше останата нефропатија - 8 (57,14%). Немаше сигнификантна асоцијација на наод за пигментни промени со етиолошкиот причинител за бубрежна инсуфициенција (Pearson Chi-square test: $\chi^2=10,149$; $df=6$; $p=0,1185$) (Табела 25 и График 34).

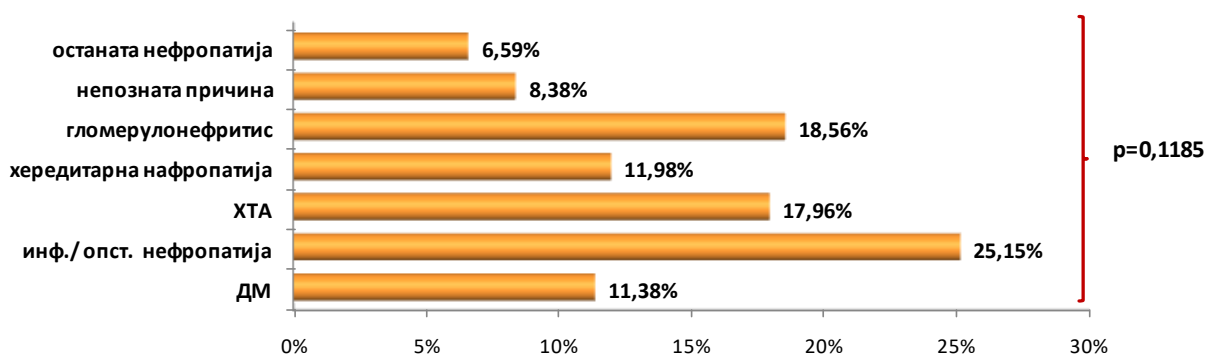


График 34. Анализа на присуство на пигментни промени според етиолошки причини за бубрежна инсуфициенција

Поврзаност на пигментни промени со лабораториски параметри - Во рамките на истражувањето анализирана беше јачината и правецот на поврзаноста (корелацијата) помеѓу отсуство/ присуство на пигментни промени и 34 лабораториски параметри (Табела 26 и График 35).

Табела 26. Непараметарска корелација меѓу пигментни промени и лабораториски параметри

Параметри	Spearman Rank Order Correlation – R Пигментни промени (не → да)			Параметри	Spearman Rank Order Correlation – R Пигментни промени (не → да)		
	N	R	p		N	R	p
Еритроцити	167	-0,035	0,656	Феритин	167	-0,028	0,722
Леукоцити	167	-0,080	0,304	РТН	167	-0,041	0,600
Неутрофили	167	-0,045	0,566	Вк. протеини	167	0,025	0,748
MXD	167	0,084	0,282	Албумини	167	-0,020	0,794
Лимфоцити	167	-0,018	0,814	Уреа	167	0,025	0,744
PLT	167	-0,024	0,754	Креатинин	167	-0,220	0,004*
MCV	167	0,057	0,466	Мочна киселина	167	-0,022	0,778
MCH	167	-0,013	0,865	Алкална фосфатаза	167	0,213	0,006*
MCHC	167	-0,114	0,142	Натриум	167	-0,007	0,925
RDW	167	0,001	0,985	Калиум	167	-0,151	0,052
MPV	167	0,219	0,004*	Калциум	167	0,090	0,248
PDW	167	0,145	0,061	Неоргански фосфати	167	-0,058	0,457
HGB	167	-0,033	0,668	Глукоза	167	-0,034	0,661
Hct	167	0,004	0,963	AST	167	0,210	0,006*
CRP	167	-0,052	0,507	ALT	167	0,185	0,017*
Серумско железо	166	0,036	0,642	Вк. холестерол	166	-0,097	0,214
TIBC	166	0,049	0,527	Триглицериди	166	-0,049	0,529

*сигнификантно $p < 0,05$

Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) на отсуство/ присуство на присуство на пигментни промени со 34 селектирани лабораториски параметри укажа на (Табела 26 и График 35):

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуство на пигментни промени и нивото на MPV ($R_{(167)}=0,219$; $p=0,004$) – со растење на нивото на MPV сигнификантно се зголемуваше и присуството на пигментни промени;
- сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу присуството на пигментни промени и нивото на креатинин ($R_{(167)}=0,220$; $p=0,004$) – со опаѓање на нивото на креатинин сигнификантно се зголемуваше и присуството на пигментни промени;

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на пигментни промени и нивото на алкална фосфатаза ($R_{(167)}=0,213$; $p=0,006$) – со растење на нивото на алкална фосфатаза сигнификантно се зголемува и присуството на пигментни промени;
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на пигментни промени и нивото на AST ($R_{(167)}=0,210$; $p=0,006$) – со растење на нивото на AST сигнификантно се зголемува и присуството на пигментни промени.
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на пигментни промени и нивото на ALT ($R_{(167)}=0,185$; $p=0,017$) – со растење на нивото на ALT сигнификантно се зголемува и присуството на пигментни промени.

Корелациите помеѓу останатите 29 лабораториски параметри и присуството на пигментни промени не покажаа сигнификантност (Табела 26).

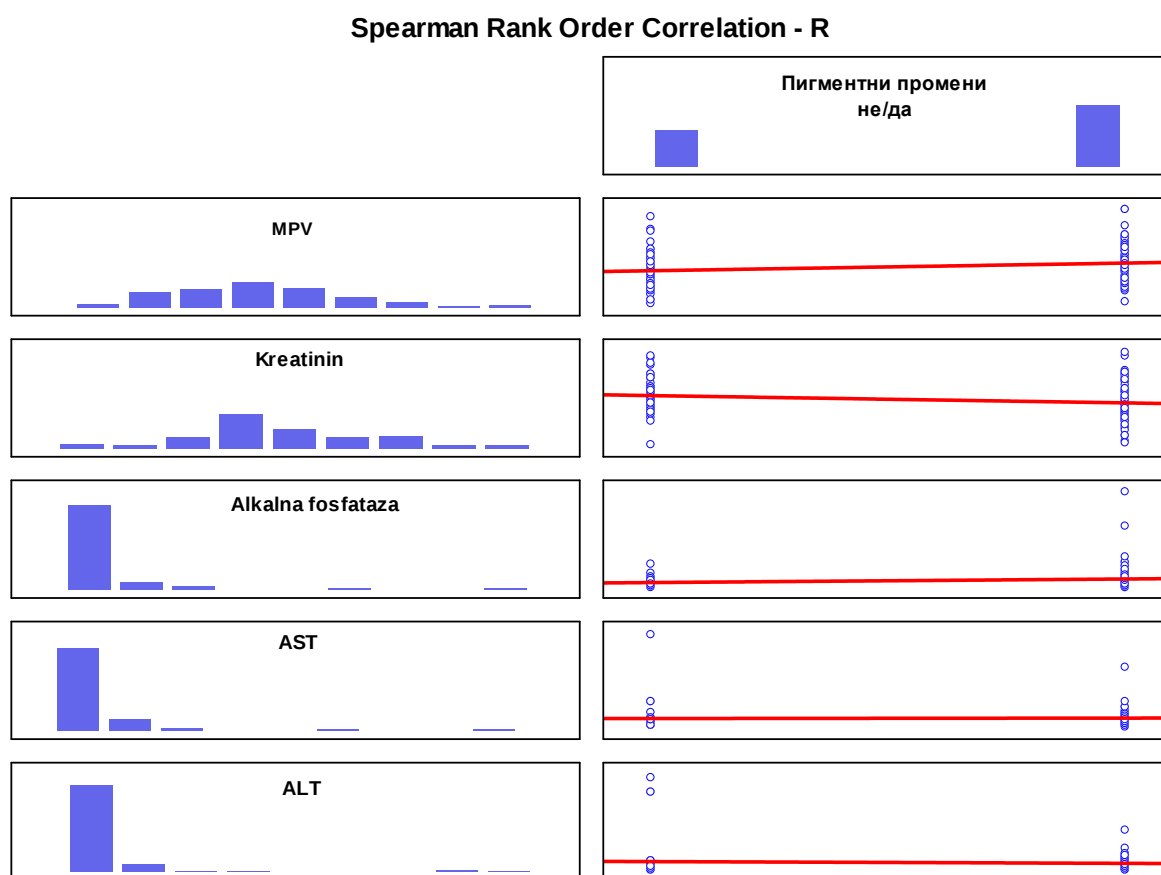


График 35. Непараметарска корелација меѓу присуство на пигментација и лабораториски параметри – сигнификантен наод

Поврзаност на пигментни промени со фармаколошки статус - Во рамките на истражувањето анализирана беше јачината и правецот на поврзаноста (корелацијата) помеѓу отсуство/ присуство на пигментни промени и 14 медикаменти од основната терапија кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм (Табела 27 и График 36).

Табела 27. Корелација меѓу пигментна промена и медикаменти од основан терапија

Генерални параметри	Spearman Rank Order Correlation – R Пигментни промени (не → да)		
	N	R	p
Антитромботици	167	0,128	0,100
Антикоагуланси	167	-0,059	0,450
Калциум-канал блокатори	167	-0,112	0,151
АКЕ инхибитори	167	-0,099	0,205
Ангиотензин рецептор блокатори (АРБ)	167	-0,092	0,236
Бета блокатори	166	-0,158	0,042*
Диуретици	167	0,008	0,923
Средства за корекција на анемија	167	-0,059	0,450
Калциум карбонат/ калциум ацетат	167	0,012	0,881
Витамин Д3	167	0,083	0,284
Статини	167	-0,013	0,871
НСАИЛ	167	-0,072	0,356
Антихистаминици	167	-0,039	0,615
Имуносупресивна терапија	167	0,163	0,035*
*сигнификантно $p < 0,05$			

Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) на отсуство/ присуство на пигментни промени со 14 медикаменти од основната терапија укажа на (Табела 27 и График 36):

- сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу присуството на пигментни промени и третманот со бета блокатори ($R_{(167)} = -0,158$; $p = 0,042$) – третманот со бета блокатори сигнификантно го намалуваше присуството на пигментни промени;
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу третманот со имуносупресиви и присуството на пигментни промени ($R_{(167)} = 0,163$; $p = 0,035$) – третманот со имуносупресиви сигнификантно го зголемување присуството на пигментни промени;

Корелациите помеѓу останатите фармаколошки параметри и присуството на пигментни промени не укажа на постоење на сигнификантност (Табела 27).

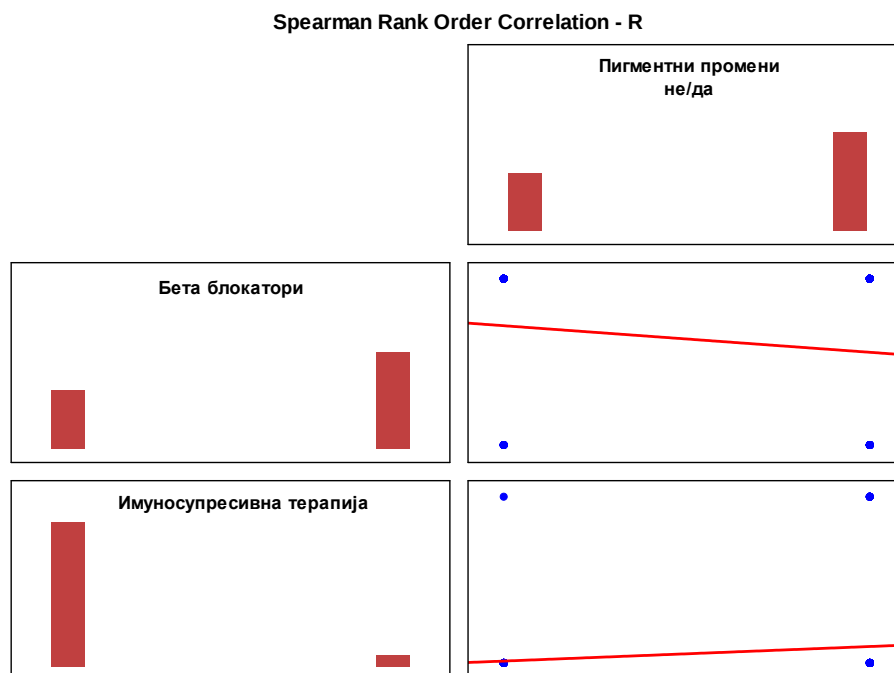


График 26. Непараметарска корелација меѓу пигментна промена и фармаколошки статус – сигнификантен наод

6.3.2.4. Други неспецифични наоди на кожа

Како дел од истражувањето беше направена анализа на други неспецифични наоди на кожа/слузокожа (Табела 28 и График 37).

Табела 28. Анализа на примерокот според други неспецифични наоди на кожа и пол

¹Параметри	Пол - N (%)			p
	Мажи	Жени	Вкупно	
Инфекции на кожа				
Не	100 (92,59%)	54 (91,53%)	154 (92,22%)	X²=0,060; df=1; p=0,8056
Да	8 (7,41%)	5 (8,47%)	13 (7,78%)	
Вирусни				
Не	107 (99,07%)	58 (98,31%)	165 (98,8%)	p=0,6623
Да	1 (0,93%)	1 (1,69%)	2 (1,20%)	
Бактериски				
Не	103 (95,37%)	55 (93,22%)	158 (94,61%)	p=0,5564
Да	5 (4,63%)	4 (6,78%)	9 (5,39%)	
Бактериски - наоди				
Импетиго	0 (0%)	1 (1,69%)	1 (0,60%)	-
Фурункул	4 (3,70%)	2 (3,39%)	6 (3,59%)	
Еризипел/ флегмона	1 (0,93%)	1 (1,69%)	2 (1,20%)	
Габични				
Не	102 (94,44%)	56 (94,92%)	158 (94,61%)	p=0,8975
Да	6 (5,56%)	3 (5,08%)	9 (5,39%)	
Промени на коса				
Не	96 (88,89%)	30 (50,85%)	126 (75,45%)	X²=29,81; df=1; p=0,00001*
Да	12 (11,11%)	29 (49,15%)	41 (24,55%)	
Промени на орална слузница				
Не	98 (90,74%)	50 (84,75%)	148 (88,62%)	X²=1,360; df=1; p=0,2435
Да	10 (9,26%)	9 (15,25%)	19 (11,38%)	
Присутна еластоza на вратот				
Не	91 (84,26%)	56 (94,92%)	147 (88,02%)	-
Малку	14 (12,96%)	3 (5,08%)	17 (10,18%)	
Средна	3 (2,78%)	0 (0%)	3 (1,8%)	
Кожни карциноми				
Не	104 (96,30%)	57 (96,61%)	161 (96,41%)	Не/Да p=1,0000
БЦЦ	2 (1,85%)	2 (3,39%)	4 (2,40%)	
СЦЦ	2 (1,85%)	0 (0%)	2 (1,20%)	
¹Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм Fisher exact test; X²=Pearson Chi-square test *сигнификантно за p<0,05				

Инфекции на кожа имаше кај 13 (7,78%) случаи во примерокот на пациенти со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм. Од мажите односно жените со инфекции на кожа беа консеквентно 8 (7,41%) vs 5 (8,47%), без сигнификантна асоцијација на полот со постоењето на инфекција на кожа (Pearson Chi-square test: $X^2=0,060$; $df=1$; $p=0,8056$) (Табела 28 и График 37).

Вирусни инфекции беа идентификувани кај 2 (1,20%) од пациентите во примерокот и тоа по еден случај од машки односно женски пол и без сигнификантна асоцијација на полот со постоење на вирусна инфекција (Fisher exact test: $p=0,6623$).

Бактериска инфекција беше утврдена кај 9 (5,39%) случаи во примерокот и тоа кај 5 (4,63%) од мажите и кај 4 (6,78%) од жените без сигнификантна асоцијација на полот со постоење на бактериска инфекција (Fisher exact test: $p=0,5564$). Со импетиго имаше само 1 (0,60%) пациент од машки пол. Фурункул имаше 6 (3,59%) и тоа кај 4 (3,70%) од мажите и кај 2 (3,39%) од жените. Со еризипел/ флегмона беа 2 (1,20%) случаи и тоа по еден од двата пола (Табела 28 и График 37).

Габични инфекции имаа 9 (5,39%) пациенти од примерокот, и тоа кај 6 (5,56%) од мажите кај 3 (5,08%) од жените без сигнификантна асоцираност на полот со наод на габична инфекција (Fisher exact test: $p=0,8975$) (Табела 28 и График 37).

Промена на коса беше утврдена кај 41 (24,55%) од пациентите во целиот примерок и тоа кај 12 (11,11%) од мажите и кај 29 (49,15%) кај жените со сигнификантна асоцираност на промените на коса со женскиот пол (Pearson Chi-square test: $X^2=29,809$; $df=1$; $p=0,00001$) (Табела 28 и График 37).

Промена на орална слузница имаше кај 19 (11,38%) од пациентите во примерокот и тоа кај 10 (9,26%) од мажите и кај 9 (15,25%) кај жените без сигнификантна асоцираност на промените на орална слузница со полот на испитаниците (Pearson Chi-square test: $X^2=1,360$; $df=1$; $p=0,2435$) (Табела 28 и График 37).

Присутна еласоза на вратот имаше кај 20 (11,98%) од пациентите при што “малку” присутна еласоза имаше кај 17 (10,18%) случаи, а “средна” кај 3 (1,8%) случаи. Кај мажите беа регистрирани 14 (12,96%) случаи со “малку” присутна еласоза и 3 (5,08%) случаи со “средна” присутна еласоза. Кај жените имаше 3 (2,78%) на “малку” присутна еласоза и ниеден случај на “средна” присутна еласоза. Во целиот примерок не беше идентификуван случај на “моногу” присутна еласоза (Табела 28 и График 37).

Кожни карциноми имаше кај 6 (3,59%) од пациентите во примерокот. Наод на БЦЦ имаше кај 4 (2,40%) случаи и тоа по 2 случаи од секој од половите. СЦЦ беше утврден кај 2 (1,20%) случаи во примерокот и тоа кај испитаници од машки пол.

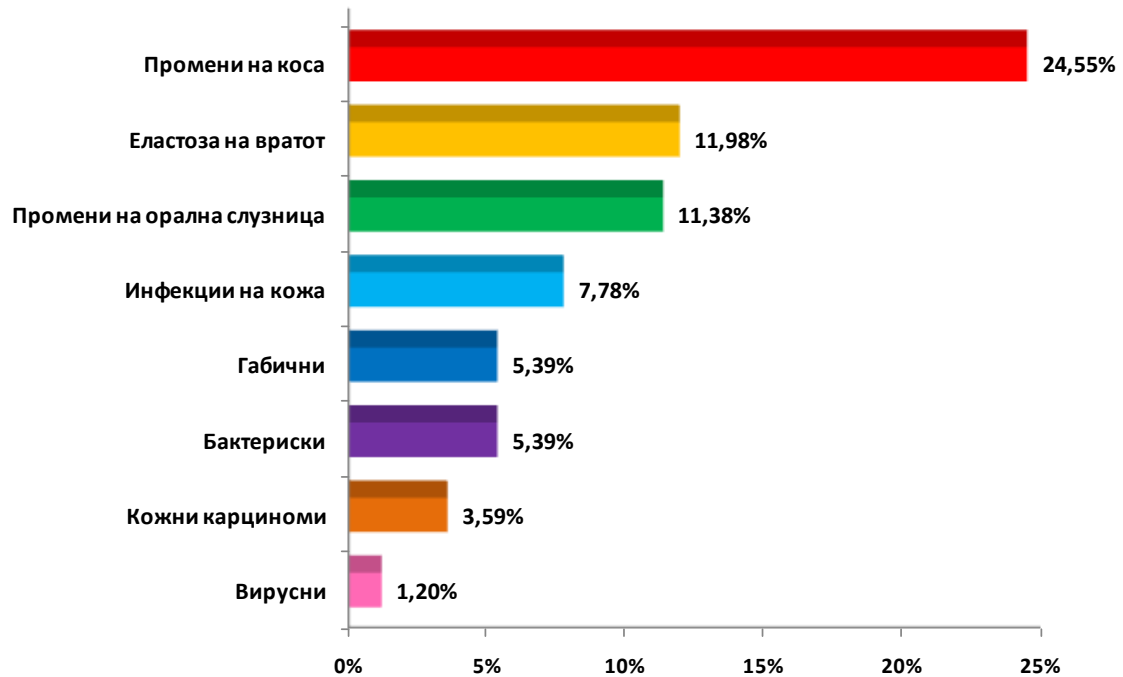


График 37. Дистрибуција според други неспецифични наоди на кожа и пол

6.3.3. Специфични муко-кутани промени / симптоми

Во овој дел од анализата на пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм беа обработени специфичните муко-кутани промени/ симптоми и тоа пруритус асоциран со ХББ, псевдопорфирија, аквирирана перфорантна дерматоза, калцифилакса и нефрогена системска фиброза (Табела 29).

Табела 29. Анализа на примерокот според специфични муко-кутани промени и пол

¹ Параметри	Пол - N (%)			p
	Мажи	Жени	Вкупно	
Специфични кутани промени				
Не	34 (31,48%)	13 (22,03%)	47 (28,14%)	X ² =1,684; df=1; p=0,1944
Да	74 (68,52%)	46 (77,97%)	120 (71,86%)	
Пруритус асоциран со ХББ				
Не	35 (32,41%)	13 (22,03%)	48 (28,74%)	X ² =2,005; df=1; p=0,1568
Да	73 (67,59%)	46 (77,97%)	119 (71,26%)	
Аквирирана перфорантна дерматоза				
Не	107 (99,07%)	58 (98,31%)	165 (98,80%)	p=0,6623
Да	1 (0,93%)	1 (1,69%)	2 (1,20%)	
Калцифилакса				
Не	107 (99,07%)	59 (100%)	166 (99,40%)	-
Да	1 (0,93%)	0 (0%)	1 (0,60%)	
¹ Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм Fisher exact test; X ² =Pearson Chi-square test *сигнификантно за p<0,05				

Со специфични муко-кутани промени/ симптоми беа 120 (71,86%) од пациентите во примерокот и тоа 74 (68,52%) од оние со машки и 46 (77,97%) од оние со женски пол. Немаше сигнификантна асоцираност на полот на пациентите со присуство на специфични муко-кутани промени/ симптоми (Pearson Chi-square test: X²=1,684; df=1; p=0,1944) (Табела 29).

Пруритус асоциран со ХББ имаше кај 119 (71,26%) од пациенти, аквирирана перфорантна дерматоза кај 2 (1,20%) пациенти и тоа по еден случај од двата пола и калцифилакса кај 1 (0,60%) пациент од машки пол (Слика 8, види делот „Илустрации и фотографии“). Клиничка презентација на аквирирана перфорантна дерматоза е прикажана на Слика 6 (види делот „Илустрации и фотографии“). Клиничките, хистопатолошките и дермоскопските карактеристики на Morbus Kyrle се детално прикажани на Слика 7 (види делот „Илустрации и фотографии“). Псевдопорфирија и нефрогена системска фиброза не беше регистрирана кај ниеден пациент (Табела 29).

6.3.3.1. Пруритус асоциран со ХББ

Во целиот примерок на пациенти присуство на пруритус асоциран со ХББ имаше кај 119 (71,26%) и тоа кај 73 (67,59%) од пациентите од машки пол и кај 46 (77,97%) од пациентите од женски пол. Немаше сигнификантна асоцираност на полот на пациентите со присуството на пруритус ($X^2=2,005$; $df=1$; $p=0,1568$) (Табела 30).

Табела 30. Анализа на примерокот според специфични муко-кутани промени и пол

¹ Параметри	Пол - N (%)			p
	Мажи	Жени	Вкупно	
Пруритус асоциран со ХББ				
Не	35 (32,41%)	13 (22,03%)	48 (28,74%)	X ² =2,005; df=1; p=0,1568
Да	73 (67,59%)	46 (77,97%)	119 (71,26%)	
Пруритус асоциран со ХББ - распространетост				
Не	35 (32,41%)	13 (22,03%)	48 (28,74%)	X ² =2,202; df=2; p=0,3325
Локализиран	55 (50,93%)	33 (55,93%)	88 (52,69%)	
Генерализиран	18 (16,67%)	13 (22,03%)	31 (18,56%)	
Пруритус асоциран со ХББ – локализиран околу фистула				
Не	84 (77,78%)	39 (66,10%)	123 (73,65%)	X ² =2,680; df=1; p=0,1016
Да	24 (22,22%)	20 (33,90%)	44 (26,35%)	
Пруритус асоциран со ХББ – локализиран на раце и нозе				
Не	64 (59,26%)	36 (61,02%)	100 (59,88%)	X ² =0,049; df=1; p=0,8247
Да	44 (40,74%)	23 (38,98%)	67 (40,12%)	
Пруритус асоциран со ХББ – локализиран на грб				
Не	80 (74,07%)	46 (77,97%)	126 (75,45%)	X ² =0,312; df=1; p=0,5764
Да	28 (25,93%)	13 (22,03%)	41 (24,55%)	
Пруритус асоциран со ХББ – локализиран на глава				
Не	104 (96,30%)	57 (96,61%)	161 (96,41%)	p=0,9170
Да	4 (3,70%)	2 (3,39%)	6 (3,59%)	
Итензитет на пруритус ²				
Нема	35 (32,41%)	13 (22,03%)	48 (28,74%)	X ² =3,596; df=4; p=0,4635
Лесен	11 (10,195)	4 (6,78%)	15 (8,98%)	
Среден	48 (44,44%)	33 (55,93%)	81 (48,50%)	
Силен	9 (8,33%)	7 (11,86%)	16 (9,58%)	
Многу силен	5 (4,63%)	2 (3,39%)	7 (4,19%)	
Итензитет на пруритус (VAS)				
Mean±SD	3,16±2,79	3,74±2,64	3,36±2,74	Z=-1,416; p=0,1567
Min/ Max	0/9	0/10	0/10	
Median IQR	3 (0-5)	4 (2-5)	3 (0-5)	

¹Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм

²Итензитет на пруритус: лесен > 0 - < 3; среден ≥ 3 - < 7; силен: ≥ 7 - < 9; многу силен ≥ 9;

Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Median = Медијана; Min/Max=Мин/Мак;

Fisher exact test; X^2 =Pearson Chi-square test; Mann-Whitney U Test; *сигнификантно за $p<0,05$

Распространетоста на пруритус асоциран со ХББ укажа дека 88 (52,69%) од пациентите во примерокот имаа локализиран пруритус, а кај 31 (18,56%) тој беше генерализиран. Кај пациентите од машки односно од женски пол локализиран пруритус беше утврден кај консеквентно 55 (50,93%) vs 33 (55,93%) случаи, а генерализиран пруритус кај консеквентно 18 (16,67%) vs 13 (22,03%) случаи. Немаше сигнификантна асоцираност на полот на пациентите со распространетоста на пруритусот (Pearson Chi-square test: $X^2=2,202$; $df=2$; $p=0,3325$) (Табела 30 и График 38).

Пруритус асоциран со ХББ локализиран околу фистула имаше кај 44 (26,35%) од пациентите и тоа кај 24 (22,22%) од мажите и кај 20 (33,90%) од жените без сигнификантна асоцираност на полот со локација на пруритусот околу фистулата за Pearson Chi-square test: $X^2=2,680$; $df=1$; $p=0,1016$ (Табела 30 и График 38).

Пруритус асоциран со ХББ локализиран на раце/ нозе имаше кај 67 (40,12%) од пациентите и тоа кај 44 (40,74%) од мажите и кај 23 (38,98%) од жените без сигнификантна асоцираност на полот со локација на пруритусот на раце/нозе за Pearson Chi-square test: $X^2=0,049$; $df=1$; $p=0,8247$ (Табела 30 и График 38).

Пруритус асоциран со ХББ – локализиран на грб имаше кај 41 (24,55%) од пациентите и тоа кај 28 (25,93%) од мажите и кај 13 (22,03%) од жените без сигнификантна асоцираност на полот со локација на пруритусот на грбот за Pearson Chi-square test: $X^2=0,312$; $df=1$; $p=0,5764$ (Табела 30 и График 38).

Пруритус асоциран со ХББ локализиран на глава имаше само кај 6 (3,59%) од пациентите и тоа кај 4 (3,70%) случаи од мажите и кај 2 (3,39%) случаи од жените без сигнификантна асоцираност на полот со локација на пруритусот на глава за Fisher exact test: $p=0,9170$ (Табела 30 и График 38).

Интензитетот на пруритус беше евалуиран со 10 степен VAS каде “0” означува нема, а “10” означува многу силен јадеж. Четиристепената градацијата на интензитетот на пруритус беше креирана како: нема = 0; лесен $> 0 - < 3$; среден $\geq 3 - < 7$; силен: $\geq 7 - < 9$; многу силен/неподнослив ≥ 9 . Лесен пруритус имаше кај 15 (8,98%) пациенти, среден пруритус кај 81 (48,50%), силен пруритус кај 16 (9,58%) и многу силен кај 7 (4,19%) пациенти. Немаше сигнификантна асоцираност на полот на пациентите со интензитетот на пруритусот (Pearson Chi-square test: $X^2=3,596$; $df=2$; $p=0,4635$) (Табела 30 и График 38).

Интензитетот на пруритус (VAS) како просечна вредност изнесуваше $3,36 \pm 2,74$ со мин/мак 0/10. Кај 50% пациенти интензитетот на пруритус беше ≥ 3 , а кај 25% од нив тој беше > 5 за Median IQR=3 (0-5). Кај пациентите од машки односно од женски пол просечната вредност на интензитетот на пруритус изнесуваше консеквентно $3,16 \pm 2,79$ со мин/мак 0/9 vs $3,74 \pm 2,64$ со мин/мак 0/10. Анализата не укажа на сигнификантна разлика помеѓу двата пола во однос на интензитетот на пруритус за Mann-Whitney U Test: $Z=-1,416$; $p=0,1567$ (Табела 30 и График 38).

Пруритус асоциран со ХББ



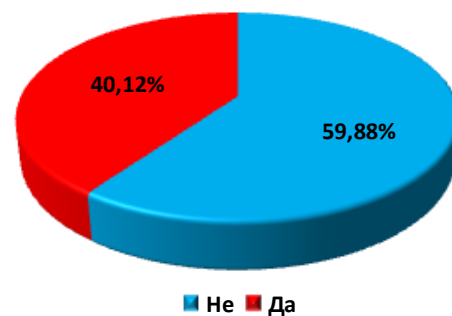
Пруритус асоциран со ХББ - распространетост



Пруритус асоциран со ХББ – околу фистула



Пруритус асоциран со ХББ – раце/ нозе



Пруритус асоциран со ХББ – на грб



Пруритус асоциран со ХББ – на глава



Итензитет на пруритус

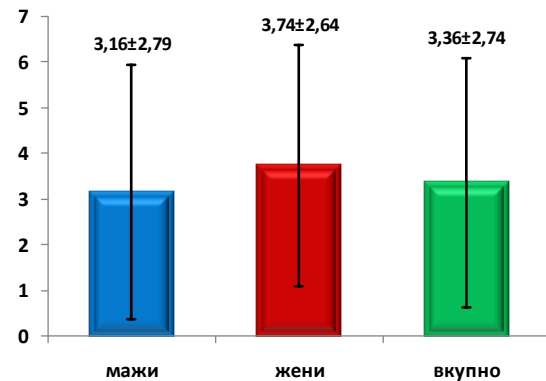
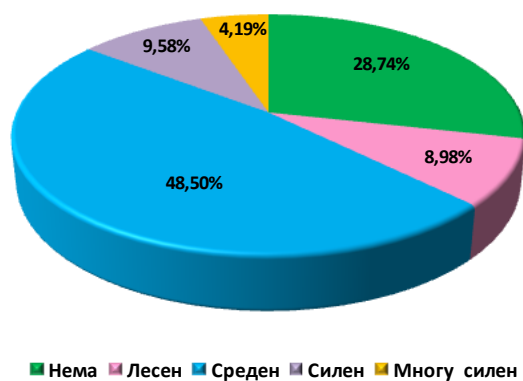


График 39. Анализа на примерок според селектирани аспекти на пруритус асоциран со ХББ

Поврзаност на пруритус со генерални параметри - Во рамките на истражувањето анализирана беше јачината и правецот на поврзаноста (корелацијата) помеѓу отсуство/ присуство на пруритус и 4 демографски параметри (пол, возраст, национална припадност, и социо-економски статус) како и 2 селектирани параметри од медицинската документација (возраст на прва дијализа во години, времетраење на дијализа во години) (Табела 31).

Табела 31. Непараметарска корелација меѓу пруритус асоциран со ХББ и генерални параметри

Генерални параметри	Spearman Rank Order Correlation – R Пруритус (не → да)		
	N	R	p
Возраст (години)	167	-0,264	0,001*
Пол (мажи/ жени)	167	0,110	0,159
Национална припадност ¹	167	0,036	0,640
Социо-економски статус ²	167	0,037	0,636
Возраст на прва дијализа (години)	167	-0,235	0,002*
Времетраење на дијализа (години)	167	0,047	0,547

¹Националност: Македонци, Албанци, Турци,Роми, Срби, Други
²Социо-економски статус: лош, среден, добар, одличен,
 *сигнификантно $p < 0,05$

Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) на отсуство/ присуство на пруритус со 6 селектирани генерални параметри укажа на (Табела 31 и График 40):

- сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу присуство на пруритус и возраст на пациентите ($R_{(167)} = -0,264$; $p = 0,001$) – со растењето на возраста на пациентите сигнификантно се намалувахе и присуството на пруритус;
- сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу присуство на пруритус и возраст на прва дијализа ($R_{(167)} = -0,235$; $p = 0,002$) – со растењето на возраста на прва дијализа сигнификантно се намалувахе и присуството на пруритус;

Утврдена беше несигнификантна корелација меѓу останатите параметри (пол, национална припадност, социо-економски статус и времетраење на дијализа) и позитивниот наод на пруритус (Табела 31).

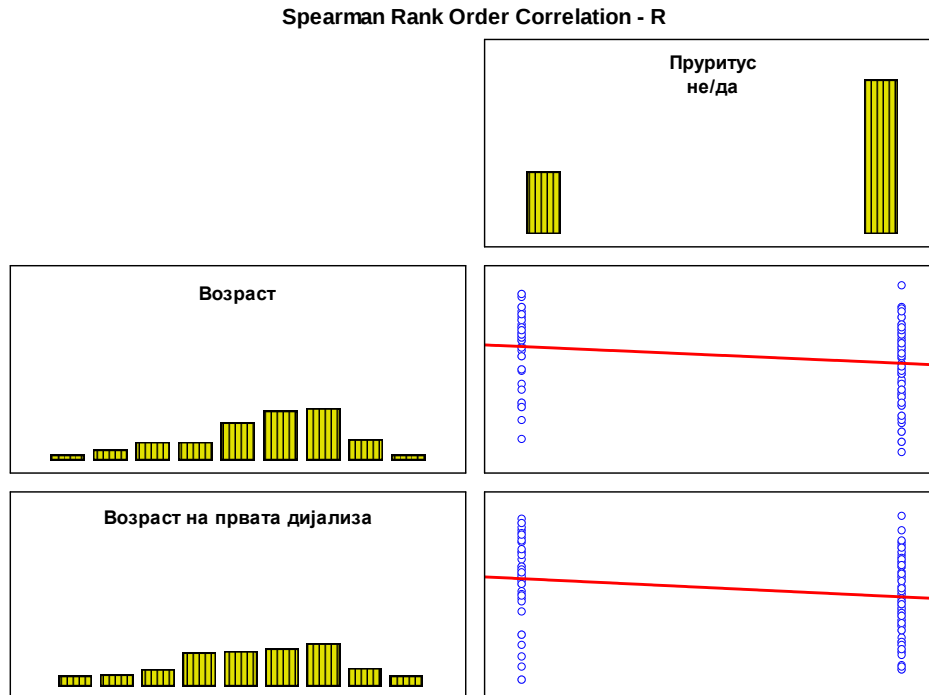


График 40. Непараметарска корелација меѓу генерални параметри и пруритус асоциран со ХББ

Пруритус и причина за бубрежна инсуфициенција – Направена беше анализа на асоцираноста на присуство на пруритус со причината за бубрежна инсуфициенција кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм. За оваа цел беа обработени 7 однапред дефинирани етиолошки причини (Табела 32).

Табела 32. Анализа на пруритус според причина за бубрежна инсуфициенција

¹ Параметри	Пруритус – N (%)			p
	Не	Да	Вкупно	
Причини за бубрежна инсуфициенција				
дијабетес мелитус - ДМ	6 (31,58%)	13 (68,42%)	19 (11,38%)	X ² =3,561; df=6; p=0,7358
хипертензија артеријалис - ХТА	13 (30,95%)	29 (69,05%)	42 (25,15%)	
гломерулонефритис	5 (16,67%)	25 (83,33%)	30 (17,96%)	
инфективна/ опструктивна нефропатија	8 (40%)	12 (60%)	20 (11,98%)	
херeditарна нефропатија	9 (29,03%)	22 (70,97%)	31 (18,56%)	
останата нефропатија	4 (28,57%)	10 (71,43%)	14 (8,38%)	
непозната причина	3 (27,27%)	8 (72,73%)	11 (6,59%)	
Вкупно	48 (28,74%)	119 (71,26%)	167 (100%)	
¹Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм X²=Pearson Chi-square test; *сигнификантно за p<0,05				

Пропорцијата на случаи со пруритус асоциран со ХББ беше најголема кај етиолошкиот причинител гломерулонефритис - 25 (83,33%) следено со непозната причина - 8 (72,73%), останата нефропатија - 10 (71,43%) и херeditарна нефропатија - 22 (70,97%). Кај пациентите каде етиолошката причина беше ХТА односно ДМ, пропорцијата на пруритус беше слична и изнесуваше консеквентно 29 (69,05%) vs 13 (68,42%). Најмала пропорција на случаи со пруритус имаше кај пациентите каде причина за бубрежната инсуфициенција беше инфективна/ опструктивна нефропатија - 12 (60%). Немаше сигнификантна асоцијација на наод за пруритус со етиолошкиот причинител за бубрежна инсуфициенција (Pearson Chi-square test: $X^2=3,561$; $df=6$; $p=0,7358$) (Табела 32 и График 41).

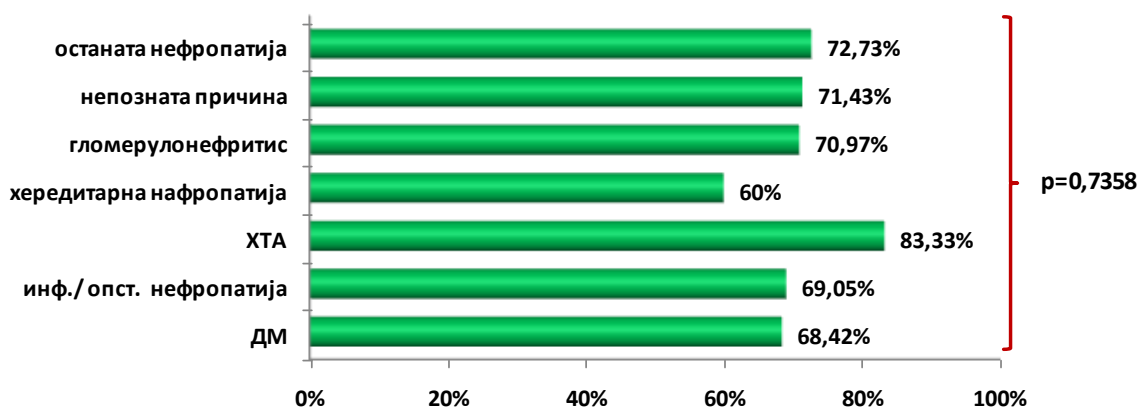


График 41. Анализа на позитивен наод за пруритус според етиолошки причини за бубрежна инсуфициенција

Интензитет на пруритус и причина за бубрежна инсуфициенција

Дополнително беше направена анализа на интензитетот на пруритус според 5 категории на вредности добиени од VAS скала и тоа: нема = 0; лесен > 0 - < 3; среден: ≥ 3 - < 7; силен: ≥ 7 - < 9; многу силен/неподнослив: ≥ 9 .

Отсуство на случаи со “многу силен” пруритус имаше кај етиолошките причинители како гломерулонефритис, инфективна/ опструктивна нефропатија и останата нефропатија. Најголема пропорција на случаи со “многу силен” пруритус имаше кај етиолошкиот причинител непозната причина - 3 (27,27%) (Табела 33).

Пропорцијата на пруритус со “силен” интензитет беше најголема кај ХТА - 6 (14,29%) следено со гломерулонефритис - 4 (13,33%) и херeditарна нефропатија - 4 (12,90%). Пруритусот со “среден” интензитет беше присутен кај пациентите со сите етиолошки причинители, а најмногу кај етиолошкиот причинител останата нефропатија - 10 (71,43%), следено со гломерулонефритис - 18 (60%) и ДМ - 11 (57,89%) (Табела 33).

Табела 33. Анализа на интензитет на пруритус според причина за бубрежна инсуфициенција

¹ Параметри	² Интензитет на пруритус – N (%)				
	Нема	Лесен	Среден	Силен	Многу силен
Причини за бубрежна инсуфициенција					
дијабетес мелитус - ДМ	6 (31,58%)	0 (0%)	11 (57,89%)	1 (5,26%)	1 (5,26%)
хипертензија артеријалис - ХТА	13 (30,95%)	7 (16,67%)	15 (35,71%)	6 (14,29%)	1 (2,38%)
гломерулонефритис	5 (16,67%)	3 (10%)	18 (60%)	4 (13,33%)	0 (0%)
инфективна/ опструктивна нефропатија	8 (40%)	1 (5%)	10 (50%)	1 (50%)	0 (0%)
хередитарна нафропатија	9 (29,03%)	4 (12,90%)	12 (38,71%)	4 (12,90%)	2 (6,45%)
останата нафропатија	4 (28,57%)	0 (0%)	10 (71,43%)	0 (0%)	0 (0%)
непозната причина	3 (27,27%)	0 (0%)	5 (45,45%)	0 (0%)	3 (27,27%)
Вкупно	48 (28,74%)	15 (8,98%)	81 (48,50%)	16 (9,58%)	7 (4,19%)
¹ Пациенти со ХББ ст.5 на хроничен ХД програм					
² Интензитет на пруритус: лесен > 0 - < 3; среден ≥ 3 - < 7; силен: ≥ 7 - < 9; многу силен ≥ 9;					

Од етиолошките причинители “лесен” интензитет на пруритус имаа 7 (16,67%) пациенти со ХТА и 4 (12,90%) пациенти со хередитарна нафропатија. Утврдено беше дека кај сите елаборирани етиолошки причинители на бубрежна инсуфициенција пациентите со позитивен наод на пруритус истиот најмногу го евалуираа како со “среден” интензитет (Табела 33).

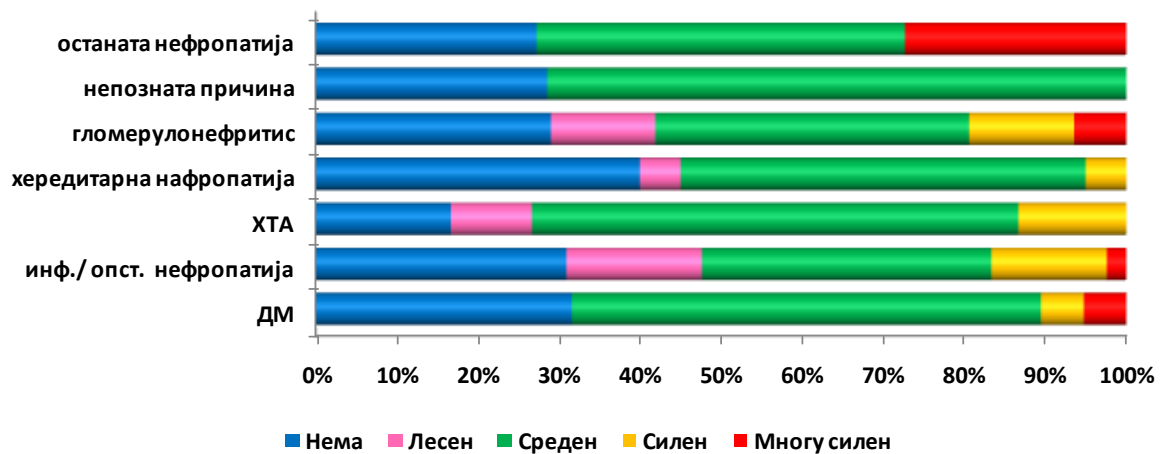


График 42. Интензитет на пруритус според причина за бубрежна инсуфициенција

Поврзаност на пруритус со лабораториски параметри - Во рамките на истражувањето анализирана беше јачината и правецот на поврзаноста (корелацијата) помеѓу отсуство/ присуство на пруритус асоциран со ХББ и 34 лабораториски параметри (Табела 34 и График 43).

Табела 34. Непараметарска корелација меѓу пруритус и лабораториски параметри

Параметри	Spearman Rank Order Correlation – R Пруритус (не → да)			Параметри	Spearman Rank Order Correlation – R Пруритус (не → да)		
	N	R	p		N	R	p
Еритроцити	167	0,024	0,759	Феритин	167	-0,021	0,792
Леукоцити	167	0,061	0,437	PTN	167	-0,033	0,673
Неутрофили	167	0,072	0,355	Вк. протенини	167	0,114	0,142
MXD	167	-0,059	0,452	Албумини	167	0,211	0,043*
Лимфоцити	167	-0,060	0,440	Уреа	167	0,104	0,179
PLT	167	0,087	0,264	Креатинин	167	0,234	0,043*
MCV	167	-0,075	0,333	Мочна киселина	167	0,233	0,047
MCH	167	-0,062	0,428	Алкална фосфатаза	167	-0,062	0,425
MCHC	167	-0,059	0,448	Натриум	167	-0,097	0,213
RDW	167	0,106	0,172	Калиум	167	0,113	0,146
MPV	167	0,079	0,309	Калциум	167	0,106	0,173
PDW	167	0,091	0,241	Неоргански фосфати	167	0,223	0,004*
HGB	167	-0,038	0,622	Глукоза	167	-0,007	0,927
Hct	167	-0,010	0,901	AST	167	-0,040	0,607
CRP	167	0,002	0,976	ALT	167	0,060	0,439
Серумско железо	166	-0,063	0,422	Вк. холестерол	166	0,014	0,857
TIBC	166	0,042	0,588	Триглицериди	166	0,047	0,545

*сигнификантно $p < 0,05$

Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) на отсуство/ присуство на пруритус со 34 селектирани лабораториски параметри укажа на (Табела 34 и График 43):

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуство на пруритус и нивото на албумини ($R_{(167)}=0,211$; $p=0,043$) – со растење на нивото на албумини сигнификантно се зголемуваше и присуството на пруритус;
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуство на пруритус и нивото на креатинин ($R_{(167)}=0,234$; $p=0,043$) – со растење на нивото на креатинин сигнификантно се зголемуваше и присуството на пруритус;

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуство на пруритус и нивото на мочна киселина ($R_{(167)}=0,233$; $p=0,047$) – со растење на нивото на мочна киселина сигнификантно се зголемуваше и присуството на пруритус;
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуство на пруритус и нивото на неоргански фосфати ($R_{(167)}=0,223$; $p=0,004$) – со растење на нивото на неоргански фосфати сигнификантно се зголемуваше и присуството на пруритус;

Корелациите помеѓу останатите 30 лабораториски параметри и присуството на пруритус асоциран со ХББ не покажаа сигнификантност (Табела 34).

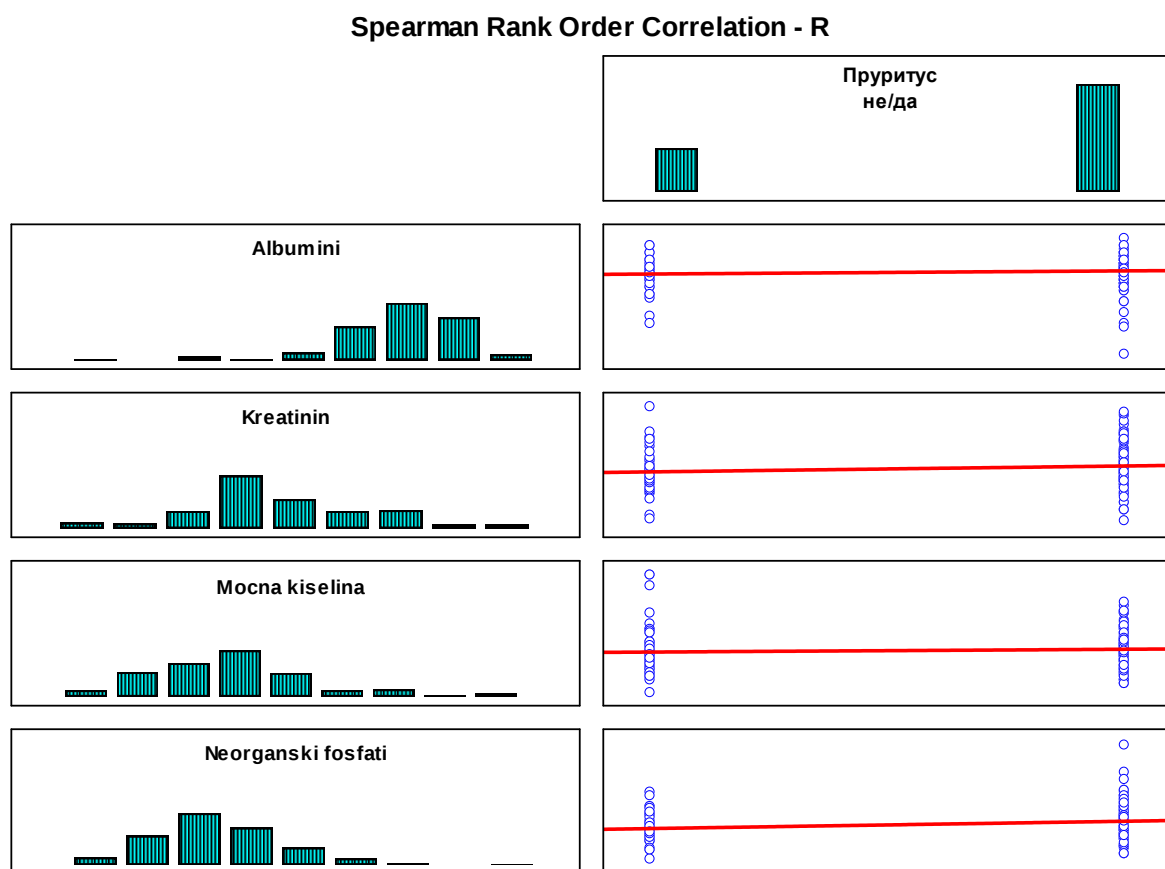


График 43. Непараметарска корелација меѓу пруритус асоциран со ХББ и лабораториски параметри – сигнификантен наод

Поврзаност на пруритус со фармаколошки статус - Во рамките на истражувањето анализирана беше јачината и правецот на поврзаноста (корелацијата) помеѓу отсуство/ присуство на пруритус асоциран со ХББ и 14 медикаменти од основната терапија кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм (Табела 35 и График 44).

Табела 35. Корелација меѓу пруритус асоциран со ХББ и медикаменти од основан терапија

Генерални параметри	Spearman Rank Order Correlation – R Пруритус (не → да)		
	N	R	p
Антитромботици	167	0,086	0,270
Антикоагуланси	167	-0,049	0,527
Калциум-канал блокатори	167	0,057	0,466
АКЕ инхибитори	167	-0,082	0,292
Ангиотензин рецептор блокатори (АРБ)	167	0,173	0,049*
Бета блокатори	167	0,186	0,017*
Диуретици	167	0,037	0,634
Средства за корекција на анемија	167	-0,049	0,527
Калциум карбонат/ калциум ацетат	167	-0,036	0,641
Витамин Д3	167	0,017	0,825
Статини	167	0,011	0,887
НСАИЛ	167	-0,002	0,980
Антихистаминици	167	-0,083	0,287
Имуносупресивна терапија	167	0,074	0,340
*сигнификантно $p < 0,05$			

Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) на отсуство/ присуство на пруритус асоциран со ХББ со 14 медикаменти од основната терапија укажа на (Табела 35 и График 44):

- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на пруритус и третманот со АРБ ($R_{(167)}=0,173$; $p=0,049$) – третманот со АРБ сигнификантно го зголемуваше присуството на пруритус;
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на пруритус и третманот со бета блокатори ($R_{(167)}=0,186$; $p=0,017$) – третманот со бета блокатори сигнификантно го зголемуваше присуството на пруритус;

Корелациите помеѓу останатите фармаколошки параметри и присуството на пруритус асоциран со ХББ не укажа на постоење на сигнификантност (Табела 35).

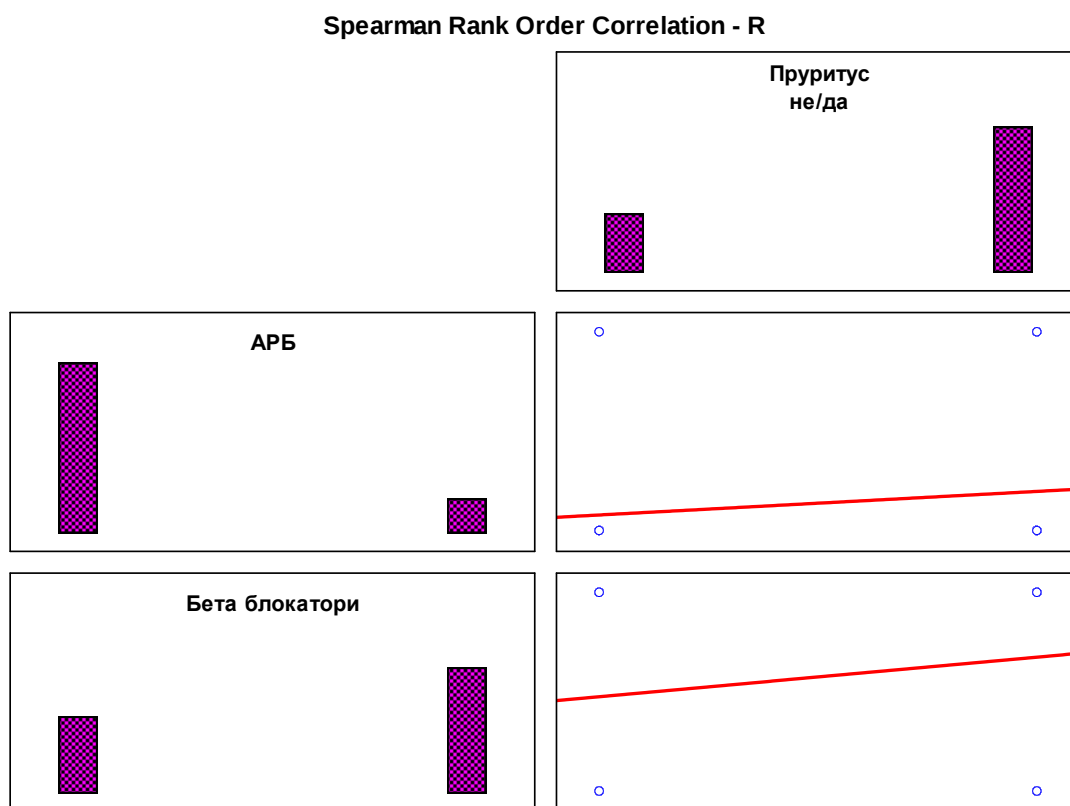


График 44. Непараметарска корелација меѓу пруритус асоциран со ХББ и фармаколошки статус – сигнификантен наод

Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) на присуството на ксероза со присуството на пруритус, како и меѓу степенот на ксероза и интензитетот на чешање укажа на (Табела 36):

- сигнификантна умерена позитивна корелација беше забележана помеѓу присуството на ксероза и присуството на пруритус ($R(N)=0,44$; $p<0,001$) - присуството на ксероза значајно се поврзува со појава на пруритус;
- сигнификантна умерена позитивна корелација помеѓу степенот на ксероза и интензитетот на чешање ($R(N)=0,45$; $p<0,001$) - повисокиот степен на ксероза значајно се поврзува со зголемен интензитет на чешање.

Табела 36. Корелации меѓу присуството на ксероза и присуството на пруритус, како и меѓу степенот на ксероза и интензитетот на чешање

Параметри	N	Spearman Rank Order	p-вредност	Значајност
Присуство на ксероза vs присуство на пруритус	167	0.44	1.98e-09	p<0.001*
Степен на ксероза vs интензитет на чешање	167	0.45	7.82e-10	p<0.001*

*сигнификантно p<0,05

7. ДИСКУСИЈА

Во текот на истражувањето, 33 од предвидените 200 пациенти беа исклучени поради непотполна медицинска документација. Овие пациенти немаа соодветно комплетиран медицински досиеја, што беше клучно за прецизна анализа и веродостојност на податоците. Ова резултираше со намалување на бројот на испитаници вклучени во анализата на конечни 167, но истовремено овозможи одржување на високи стандарди за прецизност и квалитет на податоците во студијата.

Во истражувањето беше спроведена евалуација на муко-кутаните промени кај пациенти со ХББ стадиум 5 на хроничен ХД третман, како и анализа на корелацијата на овие промени со различни социо-демографски, лабораториски, фармаколошки и етиолошки фактори.

Во нашата студија, **сите пациенти беа на хроничен ХД програм, со фреквенција од три пати неделно**, четири часа по сесија, додека во студијата на Анеес и сор. (2018) [41], 77,5% од пациентите добиваат ХД два пати неделно. Оваа разлика во фреквенцијата на ХД може да влијае на типот и фреквенцијата на дерматолошките манифестации. Кај повеќето пациенти во студијата на Анеес и сор. е забележана анемија, која се манифестира со бледило. Бледилото на кожата има статистички значајна врска со ниското ниво на хемоглобин и фреквенцијата на дијализата [41,146]. Во оваа студија, пациентите на дијализа два пати неделно имаат побледа кожа во споредба со оние на дијализа три пати неделно. Ова дополнително потврдува дека оптималната дијализа може да придонесе за подобрување на анемијата и да го намали анемичниот аспект на пациентите кој се презентира со бледило. Во нашата студија, бледилото не беше значаен аспект кај пациентите и затоа не беше земено предвид како засебен параметар за анализа.

Најчестите причини за бубрежната инсуфициенција во нашето истражување беа артериска хипертензија (ХТА) идентификувана кај 42 (25,15%) и херeditарна нефропатија присутна кај 31 (18,56%) пациенти во целиот примерок, додека во студијата на Анеес и сор. [41] доминираа дијабетес мелитус (41,5%) и хипертензија (40%). Нашите наоди покажаа дека и кај двата пола поединечно, ХТА беше најчеста причина за бубрежна инсуфициенција присутна кај 28 (25,93%) пациенти од машки и кај 14 (23,73%) пациенти од женски пол. Кај пациентите од машки пол втора по застапеност причина за бубрежна инсуфициенција беше херeditарна нефропатија - 22 (20,37%), а кај оние од женски пол беше гломерулонефритис – 13 (22,03%). Трета најчеста причина за бубрежна инсуфициенција во нашата студија, како во целиот примерок така и кај мажите беше гломерулонефритис застапен со консеквентно 30 (17,96%) vs 17 (15,74%).

Во примерокот на пациенти од женски пол, трета најчеста причина за бубрежна инсуфициенција беа херeditарната нефропатија и дијабетес мелитус застапени подеднакво кај по 9 (15,25%) случаи. Во студијата на Hajheydari и сор. од Иран [97], најчестите причини за бубрежна инсуфициенција се хипертензија кај 30 пациенти (29,7%), дијабетес мелитус кај 12 (11,9%) и комбинација од дијабетес мелитус и хипертензија кај 14 (13,9%). Дополнително, кај 14 пациенти (13,9%) причината за бубрежната инсуфициенција била непозната. Според студијата на Pradhan и сор. [146], спроведена во Непал во 2018 година, причините за развој на бубрежната инсуфициенција кај испитаниците се хипертензија (58%) — од овие пациенти, 38% се мажи, а 20% жени — и дијабетес мелитус (49%) — меѓу нив, 30% се мажи, а 19% жени. ХТА е идентификувана како најчеста причина за бубрежна инсуфициенција во целиот примерок, како во нашата студија, така и во студиите на Hajheydari и сор. и Pradhan и сор. Во студијата на Kebria и сор. [118], основната болест која доведува до бубрежна слабост најчесто е дијабетесот (48,7%), следена од хипертензијата (38,6%), други причини (7,3%), хроничен гломерулонефритис (2,7%) и неутврдени причини (2,7%). Дијабетес мелитус е водечка причина за ХББ на глобално ниво, следен од ХТА како втора најчеста причина [4]. Ова е потврдено и во нашата студија, како и во други истражувања, каде овие две состојби се идентификувани како главни фактори за развој на ХББ. Разликите во фреквенцијата на причините за бубрежната инсуфициенција во различни студии може да се должат на различните популации или на специфичните фактори за ризик во различни земји. Со ова се истакнува важноста на раното откривање и контролата на овие две хронични состојби за превенција на прогресијата на ХББ до терминална фаза.

Во нашата студија, анализата откри неколку важни наоди поврзани со серолошкиот статус на пациентите. Антителата за хепатитис Б (HBsAb) беа присутни кај 9 пациенти (5,39%) од вкупниот примерок, и интересно, сите овие пациенти беа од машки пол. Присуството на антитела за хепатитис Ц (anti-HCV) беше регистрирано кај 13 пациенти (7,78%), од кои 8 пациенти (7,41%) беа од машки пол, а 5 пациенти (8,47%) од женски пол. Исто така, во примерокот беше забележан еден пациент со позитивен статус на вирусот на хумана имунодефициенција (ХИВ) (0,60%), кој исто така беше од машки пол. Во студијата на Hajheydari и сор. [97] се забележува дека 18 пациенти (17,8%) се инфицирани со хепатитис Ц вирус, 12 пациенти (11,9%) со хепатитис Б вирус, и 2 пациенти (1,9%) со обата вируси, додека ниту еден пациент не е ХИВ позитивен. Во нашата студија, фреквенцијата на антителата за хепатитис Б и Ц беше пониска (5,39% и 7,78%, соодветно) во споредба со студијата на Hajheydari и сор., каде овие вредности се 11,9% за хепатитис Б и 17,8% за хепатитис Ц. Овие разлики може да укажуваат на различна популациона структура, фактори на ризик или на ефикасноста на програмите за превенција и контрола на инфекции во различни региони. Нашите наоди ја истакнуваат важноста од продолжена превенција и контрола на овие вирусни инфекции кај пациентите на хронична ХД, вклучувајќи мерки како рутинско тестирање, вакцинација против хепатитис Б и строг надзор на крвните продукти.

Дополнително, нашата студија ја нагласува потребата од редовното скрининг тестирање за хепатитис и ХИВ кај популациите со висок ризик, како што се пациентите со ХББ на хроничен ХД програм.

7.1. НЕСПЕЦИФИЧНИ МУКО-КУТАНИ ПРОМЕНИ

Нашето истражување покажа зачестеност на неспецифичните муко-кутани промени кај **158 (94,61%)** пациенти од целиот примерок. Приближно 50–100% од пациентите со ХББ имаат најмалку една неспецифична муко-кутана промена [98].

7.1.1. КСЕРОЗА

Во целиот примерок на пациенти, **ксерозата беше најчест наод 148 (88,62%)**, и тоа утврдена кај 91 (84,26%) од пациентите од машки пол и кај 57 (96,61%) од пациентите од женски пол. Анализата на присуството на ксероза беше направено согласно 5 нивоа на тежина утврдени со ксерозиметар (xerosimeter) и тоа: нема, лесна, средна, тешка и многу тешка. Во однос на 5те нивоа на тежина на ксероза согледано беше дека “лесна“ ксероза имаше кај 54 (32,34%), “средна“ кај 65 (38,92%), “тешка“ кај 25 (14,97%) и “многу тешка“ кај 4 (2,40%) од пациентите во примерокот. Кај пациентите од машки пол најзастапена беше “лесна“ ксероза и тоа кај 39 (36,11%) следено со “средна“ кај 33 (30,56%), а кај оние од женски пол најзастапена беше “средна“ ксероза кај 32 (54,24%) следена со “лесна“ ксероза кај 15 (25,42%). Вкупно 17 (15,74%) од пациентите од машки и само 2 (3,39%) од оние од женски пол немаа ксероза. Утврдена беше сигнификантна асоцираност на женскиот **пол** со присуство на ксероза (Fisher exact test: $p=0,0163$). Меѓутоа, студијата спроведена во Тунис од страна на Masmoudi и сор. [43] покажува различни резултати. Ксерозата е забележана кај 52,8% од пациентите, без значајна разлика во нејзиното присуство меѓу различните возрасни групи, полот или времетраењето на дијализата, што укажува на тоа дека локалните фактори, како што се климата и генетските варијации, може да играат улога, додека полот можеби не е универзален фактор за ризик од развој на ксерозата.

Во многу други студии ксерозата е исто така опишана како најпревалентна кутана промена кај пациентите со ХББ ст. 5 на ХД [99,100]. Во студијата на Anees и сор., ксерозата со застапеност од 83% е втора најчеста појава по пигментациите, кои се застапени со 86% [41]. А пак во студијата на Böhme и сор. фреквенцијата на ксерозата изнесува 90%, што е блиску до нашите резултати [66]. Ксерозата, особено кога е со среден до тежок интензитет, значително го нарушува квалитетот на животот на пациентите. Во студиите што се дискутирани погоре, пациентите пријавуваат дека ксерозата води до постојано чувство на нелагодност, чешање, и нарушување на сонот, што може да предизвика дополнителни психосоцијални проблеми како анксиозност и депресија.

Фреквенцијата на ксерозата во нашата студија е значително повисока од 66% преваленција на ксерозата кај ХД пациентите забележана во студијата на Jeswani и сор. [98]. Нашите резултати ја потврдуваат значајната асоцијација на ксерозата со **социо-економскиот статус**, каде што понискиот статус е поврзан со зголемена појава на ксероза ($R_{(68)}=-0,147$; $p=0,049$). Овој наод е во согласност со студијата на Robles-Mendez и сор. [40], каде што беше истакнато дека пациентите со понизок социо-економски статус имаат повисока инциденција на ксероза поради ограничен пристап до здравствени ресурси, како што се квалитетни хидратантни креми и генерална дерматолошка нега. Според нивните резултати, до 65% од пациентите со ниски примања пријавиле присуство на ксероза, што е значително повисоко во споредба со околу 40% кај пациентите со повисоки примања. Ова дополнително го потврдува значењето на социо-економските фактори во влијанието врз здравствените исходи кај пациентите со ХББ ст.5 на ХД, особено во контекст на кожните манифестации како што е ксерозата. Од друга страна, ревијалната студија од САД на Vlaha и сор. [92] не укажува на значајна поврзаност меѓу социо-економскиот статус и ксерозата, што може да биде резултат на различните здравствени системи и пристап до здравствени ресурси во развиените земји. Во оваа студија, зачестеноста на ксерозата е околу 55% кај пациентите со ниски примања, но ова не се разликува значително од зачестеноста кај пациентите со повисоки примања. Во неразвиените земји, ниската свесност за важноста на негата на кожата и ограничениот пристап до едукација за здравјето можат да придонесат за поголема зачестеност на кожни манифестации како ксерозата. Ова е помалку изразено во развиените земји, каде што постојат повеќе ресурси за едукација на населението. Во развиените земји, универзалниот пристап до здравствена заштита може да ги намали разликите во зачестеноста на ксероза меѓу различните социо-економски групи. Пациентите можат да ја добијат потребната терапија преку системите на здравствено осигурување или преку државно финансирани програми. Во потоплите и суви клими, ксерозата е поизразена, што може да го зголеми нејзиниот интензитет кај популациите со понизок социо-економски статус.

Во студијата на Adégbidi H. и сор. од 2020 година, на пример, ксерозата има пониска преваленција 48% [101]. Во споредба со студијата на Hajheydari и Makhlough [97], каде што ксерозата е забележана кај 23 (22,8%) од пациентите, нашите резултати покажуваат поинаква слика. Во нивната студија, ксерозата се појавува со значително пониска фреквенција. Оваа разлика може да се припише на различни фактори, вклучувајќи ги климата и влажноста на регионот, особено летните температури каде што е спроведена студијата, на што и самите автори укажуваат. Настанувањето и развојот на муко-кутаните промени кај пациентите со терминална бубрежна болест зависат од климатските фактори во регионот, расата и социо-економската состојба на пациентите и точноста на дијагнозата, се вели во студијата од Иран [97].

Нашата студија беше спроведена во пролетните месеци од годината (од Март до Јуни), кога температурите се умерени и влажноста е променлива, со оглед на тоа што климата во Скопје може да се опише како умерено-континентална. Истражувањата покажуваат дека ксерозата е почеста во зимските месеци, особено во региони со студена и сува клима. Ова е документирано во неколку дерматолошки студии кои ја испитуваат честотата и сериозноста на ксерозата во различни сезони и климатски услови [151,152]. Неколку студии посочуваат дека студената и сува клима предизвикува зголемена стапка на трансепидермална загуба на вода (TEWL), што води до сушење на кожата [153]. Ова е особено кај лица со веќе ослабена бариерна функција на кожата, како што се постарите лица или оние со хронични заболувања. Истражувањата за влијанието на внатрешните фактори, како што се употребата на грејни уреди во зима и ниската влажност во затворени простории, покажуваат дека тие можат дополнително да ја влошат ксерозата, особено во ладните клими [154]. Иако студијата на Hajheydari и Makhlough укажува на тоа дека високо влажната клима може да ја намали фреквенцијата на ксероза, нашите резултати можат да сугерираат дека постојат дополнителни фактори кои придонесуваат за појавата на оваа состојба кај пациенти на хронична ХД. Разликите меѓу нашите наоди и оние на иранската студија исто така укажуваат на потребата од понатамошни истражувања за да се разбере целосно влијанието на локалните фактори врз појавата на ксерозата кај пациенти на ХД. На пример, бигорот (минерален талог кој се формира од калциум карбонат (CaCO_3) и магнезиум карбонат (MgCO_3)) во водата во Скопје, кој содржи високи нивоа на калциум и магнезиум, може да придонесе за развој на ксерозата, особено кај луѓе со чувствителна кожа или постоечки дерматолошки проблеми. Ова е особено значајно затоа што водата во Скопје се користи за различни намени, како што се пиење, миење, бањање и перење, што значи дека изложеноста на бигорот е честа и постојана. Пациентите на ХД се особено подложни на оваа појава поради нивната здравствена состојба и третманот што го примаат. Сувата кожа кај овие пациенти може да се јави поради неколку фактори: акумулација на токсини кои ја оштетуваат кожата; дијализниот процес, кој предизвикува губење на есенцијални минерали и дехидрираност на кожата; и честата изложеност на високи нивоа на калциум и магнезиум во водата, што дополнително ја иритира и суши кожата.

Сепак, разликите во резултатите помеѓу студиите спроведени во развиените и неразвиените земји укажуваат на тоа дека социо-економскиот статус игра значајна улога во развојот на ксерозата, но овој ефект може да биде модифициран од фактори како што се пристапот до здравствена заштита и климатските услови. Ова сугерира дека третманот и управувањето со ксерозата треба да бидат адаптирани според специфичните потреби и услови на пациентите, особено кај оние со понизок социо-економски статус, за да се обезбеди оптимална грижа и подобрување на квалитетот на животот.

Во однос на **времетраењето на дијализата**, нашето истражување открива позитивна корелација ($R=0,201$, $p=0,009$) со присуството на ксероза, што е во согласност со иранската студија спроведена од Raiesifar и сор. [102] во 2019 година, каде што е забележано дека пациентите кои подолго време се на дијализа имаат поголема зачестеност на ксероза. Во оваа студија, беше утврдено дека 78% од пациентите со ХББ на ХД имале ксероза, а зачестеноста на ксерозата значително се зголемувала со зголемување на времетраењето на дијализата. Пациентите кои биле на дијализа повеќе од три години имале двојно поголема веројатност да развијат ксероза во споредба со оние кои биле на дијализа помалку од три години. Истражувачите сугерираат дека зголеменото акумулирање на уремични токсини, нарушената електролитна рамнотежа, и зголемениот оксидативен стрес се клучни фактори кои го зголемуваат ризикот од нарушување на кожната бариера и кои ја објаснуваат оваа врска. Резултатите сугерираат дека времетраењето на дијализата е критичен фактор за развојот на оваа состојба, без оглед на географските или демографските разлики. Ова е во согласност и со претпоставките од студијата на Jeswani и сор. [98], дека хроничната дехидратација и употребата на диуретици може да придонесат за развој на ксероза, со што се истакнува дека долгите години на дијализа се важен фактор во зголемувањето на ризикот од ксероза. Сепак, ревијалниот труд на Specchio и сор. [103] од Италија дава различна перспектива и сугерира дека времетраењето на дијализата не секогаш корелира со тежината на ксерозата, што може да значи дека други фактори како генетската предиспозиција, индивидуалната грижа за кожата или употребата на специфични медикаменти може да играат значајна улога во тежината на ксерозата. Во овој труд се истакнува дека дури и кај пациентите со долго времетраење на дијализа, тежината на ксерозата може да варира од лесна до тешка, што укажува дека времетраењето на дијализата не е единствениот фактор што влијае на развојот на оваа состојба. Овие наоди укажуваат дека управувањето со ксерозата кај пациентите на дијализа треба да биде со мултифакторски пристап, фокусиран не само на времетраењето на дијализата, туку и на оптимизацијата на други релевантни фактори.

Нашата студија исто така покажа значителна корелација помеѓу ксерозата и неколку **лабораториски параметри**, вклучувајќи го нивото на MCV ($R=0,234$, $p=0,002$), MCH ($R=0,201$, $p=0,009$), калциум ($R=0,224$, $p=0,004$), и триглицериди ($R=0,198$, $p=0,010$). Овие наоди укажуваат дека зголемените вредности на овие лабораториски параметри се поврзани со зголемена зачестеност на ксероза.

Во нашето истражување, најдовме значителна корелација помеѓу ксерозата, MCV - Mean Corpuscular Volume ($R=0,234$, $p=0,002$) и MCH - Mean Corpuscular Hemoglobin ($R=0,201$, $p=0,009$). Овие параметри се дел од комплетната крвна слика (ККС) и помагаат во проценката на типот и причините за анемијата кај пациентите. Ниски вредности на MCV укажуваат на микроцитна анемија (најчесто предизвикана од недостаток на железо), додека високите вредности укажуваат на макроцитна анемија (најчесто предизвикана од недостаток на витамин B12 или фолна киселина). Намалени вредности на MCH може да се појават кај микроцитни анемии, додека покачени вредности може да укажуваат на макроцитна анемија. Анемијата не е директна причина за ксерозата, но може да биде поврзана со неа преку неколку индиректни механизми. Намалената достапност на кислород во ткивата поради анемија може да ја наруши бариерната функција на кожата, додека недостатокот на есенцијални хранливи материи, како железо, витамин B12 или фолна киселина, може да ја ослабе нејзината структура. Исто така, анемијата е често симптом на хронични болести како ХББ, кои сами по себе предизвикуваат сувост на кожата. Лековите и терапиите кои се користат за лекување на анемија или основната болест исто така можат да ја влошат ксерозата. Овие наши наоди можат да се поддржат со резултатите од студијата на Li и сор. (2024) [113], кои покажуваат дека постои нелинеарна врска помеѓу **MCV** и **MCH** со целокупната смртност и кардиоваскуларната смртност кај возрасни лица во САД. Оваа U-облик корелација сугерира дека абнормалните вредности на MCV и MCH можат да бидат индикатори за подлабоки здравствени нарушувања, кои исто така можат да влијаат на кожните промени кај дијализните пациенти. Абнормалностите на овие параметри можат да рефлектираат дисфункции во микроциркулацијата и оксидативниот стрес, што може да предизвика или влоши дерматолошки состојби како ксерозата. Оваа врска ја поддржува идејата дека следењето на MCV и MCH може да биде корисно не само за предвидување на смртноста туку и за идентификување на ризикот од кожни компликации кај пациенти со ХББ. Со тоа се поддржува нашата хипотеза дека абнормалните вредности на MCV и MCH може да придонесат за ксерозата кај дијализните пациенти. Нашите наоди можат да претставуваат нов придонес во постоечката литература, бидејќи директната врска помеѓу MCV, MCH и ксероза кај дијализни пациенти досега не е детално испитана. Овие резултати отвораат нова перспектива за важноста на овие хематолошки параметри во дерматолошките промени кај пациенти со ХББ. Понатамошни истражувања би биле корисни за да се испита оваа врска подетално и да се потврдат или прошират нашите наоди.

Во нашето истражување утврдивме значајна корелација помеѓу нивото на **серумски калциум** и присуството на ксероза кај пациенти на хронична ХД. Ова откритие е особено важно во контекст на постоечките студии кои ги испитуваат ефектите на серумските електролити врз кожните манифестации кај дијализните пациенти. Оваа корелација може да биде објаснета со нарушениот калциумов јонски градиент во кожата, што е поддржано од наоди во литературата. Како што покажува студијата на Momose и сор. (2004) [109], зголемената концентрација на калциумови јони во најдлабоките слоеви на епидермисот е забележана кај пациенти на ХД со уремичен пруритус. Ова нарушување на калциумовиот јонски градиент сугерира дека калциумовите јони можат да влијаат на функцијата на кожната бариера, што може да предизвика или да ја влоши ксерозата. Авторите забележуваат дека ваквото нарушување може да биде предизвикано од абнормалната пропустливост на базалната мембрана за калциумови јони, што е слично на нашите наоди за поврзаноста меѓу зголеменото ниво на serumски калциум и ксерозата кај нашите пациенти. Студијата на Kim et al. (2014) [110] обезбедува релевантни податоци за serumските нивоа на калциум и фосфор кај пациенти на ХД, и додека таа не ја истражува директно ксерозата, нејзините резултати покажуваат дека абнормалните нивоа на калциум може да имаат различни негативни ефекти врз здравјето на пациентите, вклучително и потенцијално влијание врз кожата. Ова е во согласност со нашите наоди кои укажуваат дека повисокото ниво на serumски калциум може да биде фактор кој придонесува за развојот на ксерозата. Ова откритие дополнително укажува дека регулирањето на serumскиот калциум може да игра важна улога во управувањето со дерматолошките компликации кај пациентите на ХД. Нашите резултати го потврдуваат ова претпоставување, придонесувајќи кон постоечката литература и истакнувајќи ја потребата од понатамошни истражувања во оваа област за подобро разбирање на механизмите кои влијаат на ксерозата кај овие пациенти. Со оглед на ограничените податоци од досегашните истражувања, веруваме дека нашиот придонес е значаен за разбирање на комплексната поврзаност помеѓу serumскиот калциум и дерматолошките манифестации кај пациентите на хроничен ХД програм.

Нашата студија откри значителна корелација помеѓу нивото на **триглицериди** и присуството на ксерозата кај пациенти на ХД ($R=0,198$, $p=0,010$). Овие резултати ја нагласуваат потенцијалната улога на липидниот метаболизам во дерматолошките манифестации кај пациентите со ХББ. Оваа поврзаност може да се објасни и поддржи со постоечките истражувања. На пример, студијата на Yang et al. (2016) [111] покажа дека дислипидемијата, вклучително и повисоките нивоа на триглицериди, е поврзана со зголемен ризик од кардиоваскуларни компликации и смртност кај пациенти на дијализа. Иако директната врска со ксероза не беше истражувана во оваа студија, нашиот наод може да сугерира дека повисокото ниво на триглицериди не само што влијае на кардиоваскуларните ризици, туку и на дерматолошките состојби кај пациентите.

Дополнително, студијата на Suh et al. (2022) [112] покажа дека високото ниво на триглицериди е независно поврзано со побрз пад на реналната функција кај пациенти со ХББ. Овој механизам може да биде индиректно поврзан со појавата на ксерозата, бидејќи нарушувањето на реналната функција и дислипидемијата може да предизвикаат промени во кожата, вклучително и нарушување на кожната бариера и намалена хидратација. Нашите резултати сугерираат дека мониторингот и управувањето со нивото на триглицериди кај пациентите на дијализа може да биде важен не само за спречување на кардиоваскуларни компликации, туку и за намалување на дерматолошките проблеми како што е ксерозата. Со оглед на недостатокот на директни истражувања, се препорачува да се разгледаат овие информации како основа за понатамошно истражување или за индиректно поврзување на наодите со липидниот статус на пациентите на ХД и нивните дерматолошки состојби.

Овие корелации сугерираат дека метаболните нарушувања кај пациентите на ХД, како што се анемија, дисбаланс на калциум-фосфатната рамнотежа, и дислипидемија, играат клучна улога во развојот на ксерозата.

Во контекст на **фармаколошкиот статус**, нашето истражување откри позитивна корелација помеѓу третманот со **ангиотензин рецептор блокатори (АРБ)** и присуството на ксероза ($R=0,161$, $p=0,038$). Иако нема многу директни студии кои ја истражуваат врската помеѓу АРБ терапијата и ксерозата, постојат некои истражувања кои укажуваат дека системските болести, вклучувајќи ги и оние поврзани со третман со различни лекови, можат да придонесат за развој на ксерозата. На пример, системските заболувања како ХББ често се придружени со дерматолошки промени, вклучувајќи ксероза, што може да се влоши со употребата на одредени лекови. Врската помеѓу третманот со АРБ и присуството на ксероза може да се објасни преку неколку механизми кои се опишани во постоечките истражувања. Според податоците од студијата објавена од Damayanti и сор. [114], хипертензијата е идентификувана како најчест коморбиден фактор кај возрасни пациенти кои страдаат од ксероза. Хипертензијата, во комбинација со хиперлипидемијата, може да доведе до намалена циркулација на крвта, што го зголемува ризикот од ксероза. Оваа состојба на нарушена циркулација може да резултира со намалена перфузија на кожата, што го нарушува хидролипидниот баланс на кожата, со што таа станува посува и поподложна на оштетувања и инфекции. АРБ терапијата, која се користи многу често за контрола на хипертензијата на дијализните пациенти, може да има сложени ефекти врз кожата. Иако оваа терапија е дизајнирана да го намали крвниот притисок и да ја подобри васкуларната функција, таа може и индиректно да влијае на кожната бариера. Намалената крвна циркулација како резултат на хипертензијата, дури и при третман со АРБ, може да го намали доставувањето на хранливи материи и кислород до клетките на кожата, што го нарушува процесот на обновување и хидратација на кожата.

Дополнително, АРБ може да влијае и на локалните ангиотензински рецептори во кожата, кои имаат улога во регулирањето на клеточната пролиферација и воспаление. Ова може да придонесе за развој на ксероза преку механизми кои вклучуваат нарушена бариерна функција и зголемена трансепидермална загуба на вода. Нашите наоди укажуваат дека пациенти на АРБ терапија имаат зголемен ризик од ксероза, и ова може да биде значаен аспект кој треба да се разгледа при управувањето со кожните состојби кај пациенти со ХББ.

Дополнително, нашето истражување сугерира дека постои гранична неситицифичантна линеарна позитивна корелација помеѓу **третманот со витамин Д и нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)** и присуството на ксероза за консеквентно ($R(167)=0,140$; $p=0,072$) vs ($R(167)=0,133$; $p=0,088$), што упатува на тоа дека овие лекови можат да имаат улога во развојот на оваа состојба, но потребни се понатамошни истражувања за да се потврди оваа врска. Овој наод укажува на потенцијален тренд на поврзаност, но не е доволно силен за да се смета за статистички значаен според стандардните критериуми ($p < 0,05$). Иако ваквата врска може да биде случајна, потребно е да се земе предвид дека постои можност за вистинска поврзаност која не е откриена поради ограничувања како што се големината на примерокот или варијабилноста на податоците. Сепак, овие резултати се вредни за дискусија бидејќи може да сугерираат насоки за понатамошно истражување. Затоа, препорачуваме дополнителни студии со поголем примерок и прецизни методологии за да се утврди дали постои значајна поврзаност меѓу овие променливи.

Во нашата студија не беше мерена концентрацијата на витамин Д во серумот кај пациентите, туку беше анализирана суплементацијата со витамин Д кај пациентите. Високите дози на витамин Д се познати индуктори на ектопична калцификација, што делумно се должи на хиперкалцемија и хиперфосфатемија. Ова може да укаже на можноста дека третманот со витамин Д, особено во високи дози, може да предизвика различни дерматолошки промени, вклучувајќи и ксероза, преку механизми поврзани со метаболизмот на калциум и фосфат. Врската помеѓу витамин Д и калцифилаксата не е линеарна и зависи од многу фактори како што се почетните резерви на витамин Д, степенот на ХББ, хиперпаратироидизмот и надворешниот внес на калциум и фосфат. Ова укажува дека врската помеѓу витамин Д и ксерозата исто така може да биде комплексна и зависна од повеќе фактори, што може да објасни зошто е забележана гранична корелација [148]. Истражувањето на Kechichian и Ezzedine (2018) [115] дава значајна поддршка за нашите наоди преку нивното разгледување на улогата на витамин Д во дерматологијата. Витаминот Д е есенцијален за одржување на интегритетот на кожната бариера и регулацијата на имунолошките одговори во кожата. Тој ја регулира хомеостазата на калциумот и фосфатот, кои се критични за клеточната пролиферација и диференцијација, како и за формирањето на липидната бариера на кожата.

Витаминот Д има потенцијални антиинфламаторни својства и може да го модулира имунолошкиот одговор на кожата. Како што тие истакнуваат, дефицитот на витамин Д може да предизвика слабење на кожната бариера, што доведува до зголемена пропустливост и зголемена склоност кон инфламаторни состојби на кожата. Иако врската помеѓу витамин Д и ксероза не е целосно разјаснета, постои потенцијал дека недостатокот на овој витамин може да придонесе за развој на ксерозата преку овие механизми. Нашето истражување покажува дека има позитивна корелација, иако несигнификантна, помеѓу третманот со витамин Д и ксерозата, што може да укажува дека додека витаминот Д игра заштитна улога, недостатокот или неадекватното ниво на овој витамин може да доведе до или да ја влоши ксерозата. Ова е особено важно за пациентите на дијализа, кои често имаат дефицит на витамин Д поради намалената способност на бубрезите да го синтетизираат активниот облик на витамин Д. Не е познато дали оптималниот третман со витамин Д, прекумерниот или недоволниот третман може да влијаат на ризикот за развој на калцифилакса и други кожни проблеми како ксерозата. Ова покажува дека постои несигурност околу влијанието на витаминот Д врз дерматолошките состојби и дека дополнителни истражувања се потребни за подобро разбирање на овие врски. Експертите препорачуваат намалување на третманот со активни соединенија на витамин Д, како калцитриол, кај пациенти со калцифилаксија, бидејќи тие можат да ја зголемат концентрацијата на калциум-фосфатниот производ. Ова може да сугерира дека, кај пациенти со ксероза, внимателноста во дозирањето и типот на витамин Д може да биде важна за да се избегнат дополнителни компликации [148].

Што се однесува до **НСАИЛ**, трудот на Gimenez-Arnau [116] ги разгледува механизмите преку кои овие лекови можат да влијаат на кожата, вклучувајќи ја и ксерозата. НСАИЛ делуваат преку инхибиција на циклооксигеназата (ЦОГ), што доведува до намалено производство на простагландини. Простагландините се важни за регулација на васкуларниот тонус и за поддршка на микроциркулацијата, особено во кожата. Намалувањето на нивото на простагландини може да предизвика вазоконстрикција, што води до намалена перфузија на кожата, со што се намалува хидратацијата и се зголемува осетливоста на ксероза. НСАИЛ можат да влијаат на кожната бариера преку своите антиинфламаторни ефекти, што може да доведе до промени во липидниот состав на кожата и да ја наруши нејзината способност да задржи влага. Дополнително, долготрајната употреба на НСАИЛ може да доведе до промени во микроциркулацијата, што може да придонесе за развој на ксероза. Нашите наоди укажуваат на позитивна корелација, иако несигнификантна, помеѓу третманот со НСАИЛ и ксерозата, што може да укаже дека овие лекови играат улога во развојот на сувата кожа, особено кај пациенти кои веќе имаат компромитирана кожна бариера поради други здравствени состојби како ХББ. Оваа гранична несигнификантна линеарна позитивна врска е во согласност со други студии кои покажуваат дека НСАИЛ, особено целекоксиб, напроксен, пироксикам и кетопрофен, може да предизвикаат сувост на устата како несакан ефект [150].

Во преглед на литературата со рандомизирани контролирани студии, Dery и сор. [149] откриваат дека сувоста на устата и жедта се вообичаени несакани ефекти, забележани кај еден од седум учесници кои користат орални НСАИЛ за купирање на болка кај малигни заболувања. Иако точниот механизам не е познат, честата употреба на НСАИЛ и нивната лесна достапност без рецепт укажуваат на тоа дека треба да се обрне внимание на потенцијалниот ризик за ксероза при нивната употреба.

Врската помеѓу ксерозата и некои лекаства може да биде поддржана со претходните истражувања, како што е студијата на Combs и сор. (2015) [117], која укажува дека употребата на лекови како НСАИЛ и АРБ може да доведе до кожни депозиции и зголемена сувост на кожата. Ова особено важи за пациенти кои имаат нарушен метаболизам на калциум и фосфор. Според нив, ксерозата е фреквентен наод кај овие пациенти и често го влошува пруритусот, што дополнително ја нагласува потребата од внимателно управување со овие лекови за да се минимизираат дерматолошките компликации. Потребни се дополнителни истражувања за да се разберат механизмите преку кои НСАИЛ влијаат на кожата и да се утврди дали постои причинска врска. Дополнително, студијата на Udayakumar и сор. (2006) [35] покажува дека ксерозата е најчестиот дерматолошки проблем кај пациенти со ХББ (79% од пациентите во нивната студија) и дека оваа состојба може да биде влошена од различни лекови кои се користат за третман на ХББ, вклучувајќи го и витамин Д, кој често се користи за регулирање на минералниот баланс кај овие пациенти. Тие исто така укажуваат на тоа дека долготрајната употреба на НСАИЛ може да ја влоши сувоста на кожата и да придонесе за дополнителни кожни проблеми.

Дополнително, нашето истражување утврди дека кај пациентите со **етиолошки причинители** како дијабетес мелитус и инфективна/опструктивна нефропатија, пропорцијата на случаи со ксероза изнесуваше 100%. Исто така, значителни пропорции на ксероза беа забележани кај пациенти со хипертензивна нефропатија (88,10%) и херидитарна нефропатија (87,10%). Најмала пропорција беше забележана кај пациентите со останати типови на нефропатија (78,57%). Меѓутоа, со исклучок на двете етиолошки причини каде случаите на ксероза беа 100%, нашето истражување не утврди значајна поврзаност помеѓу етиологијата на бубрежната инсуфициенција и присуството на ксероза (Fisher Freeman Halton test: $p=0,9044$). Ова укажува дека иако етиолошките фактори се важни за развојот на ХББ, тие не се пресудни за појава на дерматолошките компликации како ксерозата. Овие наоди се во согласност со резултатите од повеќето релевантни студии дискутирани во текстот.

На пример, студијата на Shirzadian Kebria и сор. (2023) [118] спроведена во Иран, исто така, не најде значајна корелација помеѓу етиологијата на бубрежната болест и појавата на дерматолошки компликации, вклучувајќи ја ксерозата. Студијата покажува дека ксерозата е најчеста кожна манифестација кај пациенти со ХББ ст.5 на ХД, со инциденција од 84,7%, но не е значајно поврзана со специфичната етиологија на бубрежната болест.

Дополнително, студијата од 2024 година спроведена од Jeswani и сор. [98] во Индија открива дека ксерозата е најчеста не-специфична кожна манифестација кај пациентите со ХББ, со повисока зачестеност кај пациентите на дијализа (66%) во споредба со оние кои не се на дијализа (48%). И оваа студија не најде значајна врска помеѓу специфичната етиологија на болеста и појавата на ксероза, што дополнително ја поддржува тезата дека ксерозата е резултат на повеќе фактори поврзани со дијализата и продолжената болест, наместо директен резултат на основната етиологија на бубрежната болест. Во студијата на Rashpa и сор. (2018) [119] во Индија, исто така беше утврдено дека ксерозата е една од најчестите кожни манифестации (76,2%) кај пациенти со ХББ, особено кај оние на ХД. И покрај ова, не беше утврдена значајна корелација помеѓу етиологијата на бубрежната болест и тежината на ксерозата, што ја поддржува тезата дека други фактори, како што се продолжената болест и компликациите од дијализата, имаат поголемо влијание врз развојот на ксероза. Студија на Udayakumar и сор. [35] ги анализира кожните промени кај пациенти со ХББ ст. 5 на ХД и покажува дека ксерозата е најчестата кожна манифестација кај овие пациенти. Студијата открива дека ксерозата е почеста кај пациенти со дијабетес мелитус и хипертензија, што е слично на нашите наоди за висока инциденца на ксероза кај пациенти со овие етиолошки фактори. Сепак, студијата не открива значајна разлика во зачестеноста на ксероза меѓу различните етиолошки групи, што ја поддржува нашата констатација дека, освен кај специфични групи, не постои значајна поврзаност помеѓу етиологијата на ХББ и присуството на ксероза. Исто така, овие наоди се во согласност и со студијата спроведена во Индонезија (2023) од страна на Dwiyana и сор. [122] која покажа дека ксерозата е присутна кај 60,4% од пациентите на ХД, но не најде значајна врска помеѓу етиологијата на бубрежната болест и појавата на ксероза. Студијата истакнува дека главните фактори за развој на ксерозата се намалената хидратација на кожата и оштетувањето на бариерната функција на кожата, а не специфичната етиологија на бубрежната болест, укажувајќи дека фактори како што се возраста, полот, и социо-економскиот статус имаат влијание врз појавата на ксероза, иако не се исклучуваат други влијателни фактори.

7.1.2. ПИГМЕНТНИ ПРОМЕНИ

Анализата на пигментни промени беше правена во однос на повеќе аспекти и тоа на фотоекспонирани регии, цело тело, хиперпигментација, хопигментација и eschymosis. Во целиот примерок на пациенти пигментни промени имаше кај 106 (63,47%) и тоа кај 64 (59,26%) од пациентите од машки пол и кај 42 (71,19%) од оние од женски пол. Немаше сигнификантна асоцираност на полот на пациентите со присуство на пигментни промени (Pearson Chi-square test: $X^2=2,341$; $df=1$; $p=0,1259$). Во студијата на Annes и сор. (2018) [41], спроведена во Пакистан, утврдено е дека пигментацијата е најчеста кожна промена, забележана кај 86% од пациентите.

Пигментни промени на фотоекспонирани регии имаше кај 102 (61,08%) од пациентите и тоа кај 61 (56,48%) од оние од машки и кај 41 (69,49%) од оние од женски пол. Немаше сигнификантна асоцијација на полот со присуство на пигментни промени на фотоекспонирани регии (Pearson Chi-square test: $X^2=2,717$; $df=1$; $p=0,0993$). Студијата на Rashra и сор. [119] идентификуваше слична појава на хиперпигментација кај 48% од пациентите на ХД. Со оглед дека во нашето истражување анализата во однос на фотоекспонирани регии, покрај хиперпигментациите, ги вклучува и хипопигментациите и ехимозите, можеме да заклучиме дека бројките на застапеност во двете студии се многу блиски, со таа разлика што Rashra и сор. истакнуваат дека хиперпигментацијата е во корелација со времетраењето на дијализата, а тоа не беше случај во нашето истражување. Студијата на Annes и сор. (2018) [41] покажа дека фактори како возраста и социо-економскиот статус влијаат врз муко-кутаните манифестации, што е во согласност со нашите наоди кои покажуваат дека постарите пациенти, оние со подолготрајна изложеност на сонце, како и пациентите со понизок социо-економски статус ($R_{(68)}=-0,257$; $p=0,001$) имаат поголема веројатност за развој на пигментни промени.

Хиперпигментација односно **хипопигментација** имаше кај консеквентно 95 (56,89%) vs 17 (10,18%) од пациентите во примерокот. Немаше сигнификантна асоцијација на полот на пациентите со наод на хиперпигментација односно хипопигментација за Pearson Chi-square test: $X^2=0,020$; $df=1$; $p=0,8864$ vs $X^2=0,290$; $df=1$; $p=0,5902$. Хиперпигментацијата како наод е со варијабилни проценти на застапеност во различни студии помеѓу оваа популација, 20% до 80% [42,43,44,45,87]. Лесна до умерена хиперпигментација е забележана кај 56 (44%) случаи на пациенти на ХД во студијата на Jeswani и сор. [98]. Во студијата на Kebria и сор. [118], хиперпигментацијата е забележана кај 40% од пациентите. Ова укажува на пониска фреквенција во иранската популација во споредба со нашата студија.

Студијата на Masmoudi и сор. [43] покажува пониска фреквенција, при што хиперпигментација е регистрирана кај 36,2% од пациентите, а хипопигментацијата е присутна кај само 2,2% од пациентите. Оваа разлика може да се должи на различни фактори како што се различни популации, методологии на испитување, или клинички карактеристики на испитаниците. Gandhimohan и сор. [69] пријавуваат 43% застапеност на хиперпигментација кај пациентите на ХД, а дифузната хиперпигментација на фотоекспонирани региони е регистрирана кај 26% од пациентите. Овој помал процент во споредба со нашата студија може да се објасни со разлики во популацијата или факторите како фототипот на кожата и изложеноста на сонце. Студијата не споменува конкретни податоци за хипопигментација, но забележана е жолтеникава боја на кожата кај 10% од пациентите, што може да биде поврзано со слични патофизиолошки механизми. Кај пациентите со потемн тип на кожа, бледилото и пигментните промени се помалку забележливи, веројатно поради маскирачкиот ефект на нивниот фенотип со потемна боја на кожата, а хипопигментациите се доживуваат како жолтеникава пигментација [38]. Овие наоди го потврдуваат резултат од нашата студија, каде што беше утврдена сигнификантната линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуство на пигментни промени и Фототип (Fitzpatrick) ($R(167)=0,211$; $p=0,006$) во нашата студија. Оваа врска укажува на тоа дека кај потемните типови на кожа сигнификантно се зголемува присуството на пигментни промени во нашиот примерок. Дополнително, откривме дека постои сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација меѓу присуство на пигментни промени и професија/хоби со изложеност на сонце ($R(167)=0,231$; $p=0,003$), што ја потврдува врската меѓу изложеноста на сонце и зголеменото присуство на пигментни промени. Зголемената изложеност на сонце доведува до зголемено таложење на меланин во базалниот слој на епидермисот и површинскиот дермис, како и акумулација на Beta-Melanocyte Stimulating Hormone (β -MSH) кој тешко се дијализира [41]. Покрај тоа, употребата на фотопротекција покажа значајна негативна слаба корелација со пигментните промени ($R(167)=-0,210$; $p=0,007$), што укажува на ефективност на фотопротекцијата во намалувањето на пигментните промени. Исто така, во нашата студија беше утврдена значајна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу пигментните промени и националната припадност ($R(167)=0,202$; $p=0,009$), при што присуството на пигментни промени се намалувае кај пациентите со македонска националност. Овој наод е особено значаен во контекст на споредбата со горенаведените студии кои вклучуваат популации со потемн тен, од региони надвор од Европа, како што се Азија и Африка.

Нашето истражување утврди несигнификантна корелација меѓу параметрите пол односно времетраење на дијализа со присуството на пигментни промени. Ниедна од горенаведените студии не реферира поврзаност помеѓу појавата на хиперпигментациите и параметрите пол односно времетраење на дијализа, освен индиската студија од 2018 година [119].

Наод на **Ecchymosis (ехимоза)** имаше кај 58 (34,73%) пациенти од целиот примерок без сигнификантна асоцираност на полот со постоењето на оваа промена (Pearson Chi-square test: $X^2=0,290$; $df=1$; $p=0,5902$). Во однос на purpura, ecchymosis, и petechiae, студијата на Rashpa и сор. [119] пријавува дека тие се појавуваат кај 18%, 27%, и 19% од пациентите на ХД, соодветно. Ако земеме во предвид дека пурпура, петехија и ехимоза се лезии кои се многу слични или исти во својата презентација и патогенеза, овие бројки во двете студии укажуваат на универзална застапеност на овие промени кај пациентите со ХББ ст. 5 на ХД. Ехимозите најчесто се јавуваат како последица на дисфункција на тромбоцитите, која е поврзана со зголемени нивоа на уреа и креатинин. Овие зголемени нивоа можат да предизвикаат промени во тромбоцитите и да го нарушат процесот на нивна агрегација [92]. Kebrria и сор. [118] пријавуваат пурпура кај 28% од пациентите, што е нешто пониско од фреквенцијата во нашата студија. Студијата на Masmoudi и сор. [43] пријавува фреквенција на пурпура и ехимоза кај 16,3% од пациентите. Gandhimohan и сор. [69] и Annes и сор. (2018) [41] во своите студии пријавуваат уште пониска зачестеност на пурпура, која е забележана кај девет (9%) од пациентите. Во нивната студија, испитаниците припаѓаат на помлада популација, при што поголемиот дел од нив се на возраст меѓу 41 и 50 години. Во споредба со тоа, нашата студија вклучуваше постара популација, со просечна возраст на испитаниците од $62,21 \pm 12,94$ години, со опсег на возраст од 26 до 90 години. Анализата покажа дека 50% од нашите испитаници беа на возраст од 64 години или постари, додека 25% од нив беа на возраст од 71 година или постари (Median IQR=64 (56-71)). Ова укажува на значајна разлика во старосната структура меѓу двете студии. Во студијата на Annes и сор. (2018) [41], просечната возраст на пациентите беше пониска од нашата, $48,15 \pm 13,74$ години, со најголем дел од пациентите во средна возраст (44-64 години). Оваа разлика во просечната возраст може да влијае на типовите и фреквенцијата на дерматолошките манифестации. Па така, овие разлики во процентите од горенаведените студии може да се должат на различни методи на дијагноза, различни старосни групи на популацијата или различни терапевтски протоколи применети кај пациентите.

Нашата анализа покажа значајна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу пигментните промени и возраста на пациентите ($R(167)=0,215$; $p=0,005$), како и значајна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу пигментните промени и возраста на прва дијализа ($R(167)=0,171$; $p=0,027$). Овие наоди укажуваат дека со зголемувањето на возраста, како и со понапредната возраст при започнување со ХД, значително се зголемува и присуството на пигментни промени. Ова дополнително потврдува дека повисоката застапеност на хиперпигментации, хипопигментации и ехимози во нашата студија може да биде резултат на фактот дека нашата популација е постара и дека кај овие пациенти дијализата е започната подоцна во животот.

Пропорцијата на случаи со пигментни промени во нашето истражување беше најголема кај етиолошкиот причинител ХТА - 32 (76,19%) следено со непозната причина - 8 (72,73%) и инфективна/ опструктивна нефропатија - 14 (70%). Кај пациентите каде етиолошката причина за бубрежна инсуфициенција беше гломерулонефритис односно ДМ, пропорцијата на пигментни промени беше слична и изнесуваше консеквентно 19 (63,33%) vs 12 (63,16%). Во студијата на Anees и сор. [41], етиолошкиот причинител за бубрежна инсуфициенција како што е дијабетесот, покажала значајна корелација со пигментацијата, што е во согласност со резултатите од некои други студии. Нашата студија не укажа на сигнификантна асоцијација на наод за пигментни промени со етиолошкиот причинител за бубрежна инсуфициенција (Pearson Chi-square test: $X^2=10,149$; $df=6$; $p=0,1185$).

Во нашата студија, беше утврдена сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на пигментни промени и нивото на среден волумен на тромбоцити (MPV) ($R(167)=0,219$; $p=0,004$). Оваа корелација сугерира дека со зголемувањето на нивото на MPV, што може да биде индикатор за анемија или други хематолошки нарушувања, се зголемува и присуството на пигментни промени. Прекумерната депозиција на хемосидерин како резултат на прекумерни трансфузии, како што е дискутирано во студијата на Anees и сор. [41], може да доведе до кафеавосива дисколорација на кожата. Ова може да биде релевантно за нашите наоди, бидејќи поврзаноста на MPV со пигментните промени може да сугерира дека анемијата или другите фактори поврзани со депозицијата на хемосидерин се исто така значајни во појавата на пигментни промени кај пациентите во нашата студија.

Намалената елиминација на метаболити како уреа, креатинин и урична киселина може да доведе до различни промени на кожата, како резултат на нивното акумулирање и потенцијалното оштетување на кожната бариера. Нашата студија укажа на сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу присуството на пигментни промени и нивото на **креатинин** ($R(167)=0,220$; $p=0,004$). Ова имплицира дека со намалување на нивото на креатинин значително се зголемува инциденцата на пигментни промени. Нашите наоди кои покажуваат значајна негативна корелација помеѓу нивото на креатинин и пигментните промени се контрадикторни со генералното сфаќање дека повисоките нивоа на креатинин се поврзани со зголемена појава на хиперпигментација. Контрадикторноста во нашиот наод може да се должи на различни фактори. Може да постојат разлики во карактеристиките на пациентите, времетраењето и адекватноста на дијализата, како и други демографски и клинички параметри. На пример, нашите пациенти може да примаат соодветна дијализа која е ефикасна во одстранувањето на токсините и регулирањето на електролитите. Оваа појава би можела да објасни зошто кај нашите пациенти има зголемена инциденција на пигментни промени дури и при пониски нивоа на креатинин, што е спротивно на очекувањата.

НАОЃАЊЕТО НА СПРОТИВНИ РЕЗУЛТАТИ МОЖЕ ДА УКАЖЕ НА ПОТРЕБАТА ЗА ПОНАТАМОШНИ ИСТРАЖУВАЊА ЗА ДА СЕ РАЗБЕРАТ ОВИЕ КОМПЛЕКСНИ ИНТЕРАКЦИИ И ЗА ДА СЕ УТВРДИ ТОЧНАТА ПРИРОДА НА ОДНОСОТ МЕЃУ НИВОТО НА КРЕАТИНИН И ПОЈАВАТА НА ПИГМЕНТНИ ПРОМЕНИ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ НА ДИЈАЛИЗА.

Во нашата студија беше утврдена значајна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на пигментни промени и нивото на **алкална фосфатаза** ($R(167)=0,213$; $p=0,006$), како и помеѓу нивото на **AST** (аспартат аминотрансфераза) ($R(167)=0,210$; $p=0,006$) и **ALT** (аланин аминотрансфераза) ($R(167)=0,185$; $p=0,017$). Овие резултати покажуваат дека со зголемување на нивото на алкална фосфатаза, AST и ALT, значително се зголемува и присуството на пигментни промени кај пациентите на дијализа. Овие наоди се конзистентни со патофизиолошките процеси кај пациенти со ХББ, каде што дисрегулацијата на калциум-фосфатниот метаболизам е честа појава поради намалената функција на бубрезите. Зголемените нивоа на алкална фосфатаза може да укажуваат на секундарен хиперпаратиреоидизам, кој предизвикува зголемено депонирање на пигменти во кожата како резултат на нарушен метаболизам и воспалителни процеси [128,129]. Исто така, зголемените нивоа на AST и ALT сугерираат на присуство на заболувања на црниот дроб, како неалкохолен стеатопатитис (NASH) или други хепатални нарушувања кои се почести кај пациенти со ХББ. Ваквите заболувања доведуваат до зголемена продукција на меланин или акумулација на други пигменти поради хепаталното оштетување, што може да резултира во пигментни промени на кожата. Овие резултати се комплементарни и сугерираат дека и нарушената функција на црниот дроб и променетиот метаболизам на минерали имаат улога во појавата на пигментни промени кај пациенти на дијализа [127].

Бета-блокаторите се меѓу најчесто користените терапевтски агенси и имаат широка примена во третманот на кардиолошки и некардиолошки состојби. Во кардиологијата, се применуваат за исхемична срцева болест, хипертензија, аритмија и срцева слабост. Надвор од кардиологијата, тие се користат за третман на глауком, мигрена, анксиозност во специфични ситуации, бенигни есенцијални тремори и симптоми на тиреотоксикоза. Бета-блокаторите привлекуваат се поголем интерес меѓу дерматолозите. Овој пораст на интерес е заснован на откритието за нивните докажани и потенцијални ефекти во лекување на кожни нарушувања, како што се васкуларни малформации (хемангиоми), тумори (Капошиев сарком), заздравување на рани, пиогени грануломи и еритемо-телангиектатична розацеа. Исто така, постојат ветувачки резултати при третман на адренергична уртикарија, акваген пруритус, пемфигус вулгарис, други автоимуни булозни болести, и потенцијално при меланом. Не сите β -блокатори се еднакви бидејќи тие претставуваат хетерогена класа на лекови со различна селективност за β -адренорецептори и дополнителни својства како липофилност, инверзни агонисти, внатрешни симпатомиметички и мембрански стабилизирачки активности, како и својства на блокирање на α -рецептори.

Третата генерација на β -блокаторот, небиволол, има дополнителни својства на вазодилатација посредувана преку азотен оксид и антиоксидантно дејство. Последните податоци сугерираат дека нивните метаболички и имуномодулаторни ефекти може да го прошируваат нивниот опсег на употреба [131]. Во ревијалната статија на Alhazmi и сор. (2023) [132] се разгледуваат нови дерматолошки индикации за третман со бета блокатори, како што се акне вулгарис, атопичен дерматитис, телеангиектазија од различна етиологија, улкуси и келоиди. Иако студиите покажуваат ветувачки резултати, потребни се дополнителни истражувања за да се добијат повеќе информации и да се обезбедат доволни докази. Нашата студија укажа на сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу присуството на пигментни промени и третманот со **бета блокатори** ($R(167)=-0,158$; $p=0,042$). Тоа значи дека третманот со бета блокатори сигнификантно го намалуваше присуството на пигментни промени во нашиот примерок. Овој наод е поддржан од сознанијата за бета блокаторите и нивните ефекти врз промените на кожата. Точниот механизам на дејство на бета-блокаторите во дерматолошките состојби останува комплексен и мултифакториелен. Неколку теории се предложени за да се објаснат нивните терапевтски ефекти: тие можат да инхибираат ангиогенеза во васкуларни дерматози и да го блокираат β -адренергичниот рецептор во меланоцитите [132]. Дополнително, бета-блокаторите, како и секоја друга категорија на лекови, носат ризик од несакани ефекти, од кои некои се дерматолошки. Тие вклучуваат предизвикување и влошување на псоријаза, псоријатичен и ревматоиден артритис, контактен дерматитис, анафилакса, професионален контактен дерматитис, Morbus Raynaud, алопеција, осип од лекови сличен на лихен планус, хиперхидроза и вителиго. Ацебутололот е поврзан со појава на деформација на ноктите од типот „пинцер“, иако механизмот сè уште не е целосно разбран. Се претпоставува дека промените во микроциркулацијата или имунолошките реакции може да играат улога во развојот на оваа состојба [131].

Нашата студија укажа и на сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу **третманот со имуносупресиви** и присуството на пигментни промени ($R(167)=0,163$; $p=0,035$). Ова значи дека третманот со имуносупресиви сигнификантно го зголемуваше присуството на пигментни промени. Третманот со имуносупресиви може да влијае на пигментните промени преку неколку механизми. Имуносупресивите, како кортикостероидите, влијаат на метаболизмот на меланин, го супримираат имунолошкиот одговор и можат да предизвикаат депозиција на меланин или други пигменти во кожата. Имуносупресивите може да влијаат на васкуларните структури што може да доведе до хиперпигментација или други промени во кожата. Промените во пигментацијата може да бидат секундарен резултат на други системски ефекти, како што се супресијата на надбубрежната жлезда или метаболните промени предизвикани од терапијата со кортикостероиди. Антиинфламаторните и имуносупресивните ефекти на глукокортикоидите зависат од дозата, при што имуносупресивните ефекти се јавуваат главно при повисоки дози.

Фармаколошките антиинфламаторни и имуносупресивни ефекти на глюкокортикоидите се обемни и може да се појават преку геномски или негеномски механизми. Повеќето ефекти на глюкокортикоидите се преку геномските механизми, што бара време, додека непосредни ефекти преку негеномските механизми може да се појават при високи дози на глюкокортикоиди (како што е пулсната терапија). Клинички, не е можно да се разделат овие ефекти. Геномскиот механизам на глюкокортикоидите вклучува нивно лесно преминување преку клеточната мембрана со дифузија, каде што се врзуваат за интра-цитоплазматските глюкокортикоидни рецептори. Ова врзување резултира со формирање на активиран глюкокортикоид-рецепторен комплекс, кој потоа се транспортира во јадрото на клетките, каде што го регулира активирањето и потиснувањето на различни гени, со што се супресираат проинфламаторните и се активираат антиинфламаторните цитокини. Негеномските механизми на глюкокортикоидите се одговорни за нивните непосредни ефекти при високи дози. При врзување на мембранските глюкокортикоидни рецептори на целните клетки, како што се Т-лимфоцитите, глюкокортикоидите предизвикуваат нарушување на сигнализацијата на рецепторите и имунолошкиот одговор на Т-лимфоцитите, што резултира со брзо намалување на воспалението преку влијание врз циклусот на калциум и натриум низ клеточната мембрана. Со промената на продукцијата на цитокини преку геномските и негеномските механизми, глюкокортикоидите водат до супресија на имунолошкиот систем и намалување на воспалението, таргетирајќи широк спектар на клетки, вклучувајќи Т-лимфоцити, макрофаги, фибробласти, неутрофили, еозинофили и базофили, додека речиси немаат ефект врз функцијата на Б-клетките и продукцијата на имуноглобулини. Глюкокортикоидите имаат негативни повратни ефекти врз НРА-оската (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis). Тие директно ја супримираат секрецијата на адреналокортикотропен хормон (АСТН) и кортикотропин-ослободувачки хормон (CRH). Дополнително, со супримирање на ослободувањето на про-воспалителните цитокини, кои стимулираат секреција на АСТН и CRH, глюкокортикоидите дополнително индиректно ја намалуваат секрецијата на АСТН и CRH кај воспалителни заболувања. Хроничната супресија на НРА-оската од страна на глюкокортикоидите доведува до функционална атрофија на надбубрежните жлезди (поради зачувувањето на минералокортикоидната продукција во надворешната кора, која е функционално независна од АСТН). Ризикот од оваа функционална атрофија и инсуфициенција е тешко предвидлив и варира од пациент до пациент, но главно зависи од дозата и времетраењето на терапијата со глюкокортикоиди. Надбубрежната функција генерално се обновува со постепено намалување на глюкокортикоидите. Глюкокортикоидите се врзуваат за минералокортикоидните рецептори и произведуваат минералокортикоиден ефект (т.е., зголемување на нивото на натриум и намалување на нивото на калиум), но тоа се случува само кога се користат во високи дози и за подолг временски период.

Неколку дерматолошки несакани ефекти можат да се појават дури и при употреба на ниски дози на глукокортикоиди, иако ризикот линеарно се зголемува со зголемувањето на дозата и времетраењето на терапијата: екхимоза, кушингоидни карактеристики, кожа како пергамент, оток на нозете, акни, лесен хирзутизам, еритем на лицето, стрии, нарушено заздравување на раните, истенчување на косата и периорален дерматитис. Неколку други фактори може да влијаат на несаканите ефекти од глукокортикоидите. Постара возраст, придружни заболувања (како што е дијабетес мелитус), истовремена употреба на други имunosупресивни агенси, тежината и природата на основната болест, како и лошиот нутритивен статус, можат да влијаат на појавата и интензитетот на несаканите ефекти [133].

Во достапната релевантна литература, не постојат студии кои специјално ги разгледуваат врските помеѓу употребата на бета-блокатори и имunosупресивната терапија со ризикот за појава на пигментни промени кај пациенти на хроничен ХД програм. Нашата студија сугерира дека овие наоди можат да бидат првите од ваков вид, укажувајќи на уникатна врска помеѓу овие варијабли кај пациентите на ХД.

Во студијата на Мооп и сор. [160], се разгледува улогата на супстанциите со средна молекуларна тежина во развојот на хиперпигментацијата кај пациенти со ХББ ст. 5 на ХД. Наодите покажуваат дека хиперпигментацијата значително се намалува кај пациенти на хемодијализација (HDF), додека бојата на кожата останува непроменета кај пациенти на нискофлуksна ХД (LF-HD). Овие резултати сугерираат дека подобрената елиминација на молекули со средна молекуларна тежина преку HDF може да придонесе за намалување на хиперпигментацијата. Авторите истакнуваат дека нивната студија првпат проспективно го истражува влијанието на модалитетот на дијализата врз бојата на кожата. Забележуваат значително намалување на меланинскиот индекс на челото кај пациентите на HDF и откриваат дека оваа промена е негативно корелирана со бета-2 микроглобулинскиот редуциски однос, што укажува на врската помеѓу отстранувањето на супстанциите со средна молекуларна тежина и меланогенезата. Дополнително, не се забележуваат значајни корелации помеѓу инфламаторните маркери (серумски албумин и hsCRP) и промените во бојата на кожата, што укажува дека системската инфламација има малку или никакво влијание врз хиперпигментацијата. Студијата заклучува дека HDF може да игра значајна улога во превенцијата и намалувањето на хиперпигментацијата кај пациенти со ХББ ст. 5 на ХД.

7.1.3. Промени на нокти

Промени на нокти беа регистрирани кај 136 (81,44%) од пациентите во целиот примерок. Промени на нокти на рацете имаше кај 119 (71,25%) од пациентите, а промени на ноктите од нозете имаше кај 116 (69,46%) од нив. Кај скоро половина или 92 (55,09%) од пациентите во примерокот беше утврдена промена на ноктите и на рацете и на нозете. Најзастапените промени на ноктите беа „отсуство на лунола“ (absent lunula) кај 86 пациенти (51,50%), следено со „онихомикоза“ (onychomycosis) кај 75 пациенти (44,91%), „надолжно набраздување“ (longitudinal ridging) кај 49 пациенти (29,34%), „субунгвална хиперкератоза“ (subungual hyperkeratosis) кај 48 пациенти (28,74%) и „половина-половина нокт“ (half and half nail) кај 41 пациент (24,55%). Присуството на промените варираше во зависност од локацијата (раце, нозе или двете) и различни видови на дијагнози поврзани со ноктите. Нашите наоди укажаа дека промените на ноктите се значаен проблем кај пациентите на ХД, што е во согласност со бројките од други истражувања. Во студијата на Dyachenko и сор. [93], како и во други истражувања [144], промените на ноктите се почести кај пациентите со ХББ на ХД во споредба со здравите контроли. Според студијата на Jeswani и сор. [98], промените на ноктите се присутни кај 62% од пациентите. Во оваа студија, најчестата промена е дистрофија на ноктите (20%), следена од субунгвална хиперкератоза (17%), промена на бојата на ноктите (14%), и половина-половина нокт (12%). Во нашата студија, најчести промени на ноктите се отсуство на лунолата (51.5%), онихомикоза (44.91%) и надолжно набраздување (29.34%). Забележуваме дека нашето истражување покажува повисоки проценти на промени на ноктите во споредба со резултатите од Jeswani и сор. Студијата на Jeswani и сор. укажува на статистички значајна корелација помеѓу дерматолошките манифестации (вклучувајќи промени на ноктите) и времетраењето на дијализата, особено во првата година од започнувањето на дијализата ($r^2 = 0.9556$ и 0.9910). По првата година, оваа корелација станува послаба ($r^2 = 0.2500$) [98]. Наспроти тоа, во нашата студија, не се забележува значителна корелација помеѓу времетраењето на дијализата и промените на ноктите во целиот примерок ($R(167) = 0.108$; $p = 0.163$). Нашата студија укажува дека други фактори, како демографските карактеристики (возраст, пол, националност), некои лабораториски параметри, како и одредени медикаменти имаат значајна корелација со промените на ноктите. Слично, студијата на Dyachenko и сор. [93] покажува дека промените на ноктите се статистички поврзани со машкиот пол и возраст над 65 години ($P = 0,02$ и $P = 0,004$, соодветно). Исто така, постои и сличност во наодот, како што е отсуството на значајна поврзаност меѓу промените на ноктите и времетраењето на бубрежната слабост т.е на дијализата. Во студијата на Masmoudi и сор. [43], кај 134 пациенти (29,3%) е забележано зафаќање на ноктите, од кои половина-половина нокт се јавува кај 62 случаи (46,3%), дистрофија на ноктите кај 28 случаи (20,9%), субунгвално крварење и леуконихија кај 21 случај (15,7%), истенчени нокти и отсуство на лунолата кај 10 случаи (7,5%), и двојни бели линии кај 4 случаи (3%).

Не е утврдена значајна поврзаност меѓу присуството на промени на ноктите и возраста на пациентите ($t = 0,36$), времетраењето на ХД ($r = 0,63$), нивото на хемоглобин ($t = 0,064$) или нивото на калциум ($t = 0,097$).

Некои разлики на врските на промените на ноктите и одредени фактори помеѓу студиите може да се должат на разлики во популацијата на пациенти, дијагностички методи или критериуми, и различни фактори во епидемиолошките и клиничките параметри.

Нашата студија покажа значајна линеарна негативна слаба корелација помеѓу **социо-економскиот статус** и наодот на „отсуство на лукулата“ (**absent lunula**) ($R(167)=-0,236$; $p=0,002$). Овој резултат укажа дека пациентите со понизок социо-економски статус имаат поголема веројатност за појава на оваа ноктена промена. Пациентите со понизок социо-економски статус често имаат ограничен пристап до здрава и нутритивно богата храна, што доведува до недостатоци на витамини и минерали. Овие недостатоци се клучни за нормалниот раст и развој на ноктите, а истражувањата покажуваат дека некои абнормалности на ноктите, како отсуство на лукулата, можат да бидат резултат на недостатоци на биотин, витамин В12, и железо. Стресот, кој е почест кај лица со понизок социо-економски статус, може негативно да влијае на здравјето на кожата и ноктите преку промени во хормоналниот баланс и ослободување на стресни хормони кои го нарушуваат растот на ноктите. Хроничниот стрес може да доведе до нарушувања на циркулацијата и оксигенацијата на ткивата, вклучувајќи ги и ноктите, што може да ја влоши состојбата на ноктите. Пациентите со понизок социо-економски статус често имаат ограничен пристап до здравствени услуги, вклучувајќи редовни прегледи и третмани за рано откривање и управување со здравствените проблеми. Оваа популација може да има и помала можност за контрола на хроничните состојби, како анемијата или нутритивните дефицити, кои директно влијаат на здравјето на ноктите. Нашето истражување укажа на сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу **полот** и наодот на отсуство на лукулата ($R(167)=-0,185$; $p=0,017$) – наодот отсуство на лукулата сигнификантно се зголемуваше кај машкиот пол. Во нашата студија, исто така, се забележа значајна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу **националноста** и наодот на отсуство на лукулата ($R(167)=0,160$; $p=0,038$), при што оваа промена беше поретка кај пациентите со македонска националност. Овие наоди можат да укажат на потенцијални генетски или социо-економски фактори кои влијаат на здравјето на ноктите во оваа популација.

Исто така, треба да се напомене дека во нашата студија, **онихомикозата** беше втора најчеста промена, идентификувана кај 44.91% од пациентите, и со сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу **возраста** и онихомикозата ($R(167)=0,186$; $p=0,016$), што укажува на тоа дека како што пациентите стареат, се зголемува и појавата на оваа инфекција на ноктите. Оваа фреквенција е повисока од онаа што е пријавена во индиската студија од 2024 година [98], каде што онихомикозата е забележана во значително помал процент.

Овие разлики може да се објаснат со варијации во климата, различни хигиенски практики или употребата на различни антифунгални третмани кај пациентите. Нашето истражување исто така покажува дека има значајна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу **возраста на прва дијализа** и наодот на онихомикозата ($R(167)=0,161$; $p=0,038$), половина-половина нокт ($R(167) = 0,264$; $p = 0,001$) и надолжно набраздување ($R(167) = 0,206$; $p = 0,008$). Ова значи дека пациентите кои започнуваат дијализа на постара возраст имаат поголема веројатност за овие промени на ноктите. Овој наод може да биде поврзан со општата состојба на пациентите на постара возраст, кои може да имаат повеќе коморбидитети или ослабен имунолошки систем кој го зголемува ризикот за габични инфекции. Старењето е поврзано со зголемен ризик од дијабетес, периферна артериска болест и други кои можат дополнително да придонесат кон ризикот за габични инфекции на ноктите. Дополнително, изложеноста на ХД терапија може да влијае на имунолошката функција и да ја зголеми подложноста на инфекции.

Во целиот примерок на пациенти прва најчеста етиолошка причина за промена на нокти беше ХТА - 34 (25%), следено со гломерулонефритис - 25 (18,4%) и хередитарна нефропатија - 24 (17,6%). Не беше утврдена значајна асоцијација помеѓу присуството на било каква промена на ноктите и причината за бубрежната инсуфициенција (Pearson Chi-square test: $X^2=4,187$; $df=6$; $p=0,6514$), како и според петте најчесто застапени дијагнози на промена на нокти во примерокот (половина-половина нокт, отсуство на лулула, надолжно набраздување, онихомикоза, и субунгвална хиперкератоза).

За споредба, пресечната студија на Kebria и сор. (2023) [118] во Иран опфаќа 150 пациенти на ХД и открива дека промените на ноктите се застапени кај 65,3% од пациентите. Од сите испитаници, 43,3% имаат променета боја на ноктите, а 24,6% се дијагностицирани со онихомикоза. Интересно, во оваа студија не е споменето отсуство на лулулата како едно од специфичните промени на ноктите. Половина-половина нокт имаат 6% од испитаниците, што е многу пониско од нашите 24,55%. Ова може да укаже на разлики во дијагностичките критериуми или во самата популација на пациенти. Студијата на Kebria и сор. исто така не покажа значајна корелација меѓу промените на ноктите и времетраењето на ХД третманот или причината за бубрежна инсуфициенција, што ги поддржува нашите резултати. Овие наоди сугерираат дека иако промените на ноктите и кожата се чести кај пациентите на ХД, тие можеби не се поврзани директно со причината за бубрежната болест или времетраењето на третманот.

Студијата на Hajheydari и сор. [97] ја наоѓа „очигледна леуконихија“ (apparent leukonychia) како најчеста ноктена промена, идентификувана кај 17% од пациентите. Во нашата студија, „тотална леуконихија“ (total leukonychia) е забележана кај 15,57% од пациентите, што е слично на зачестеноста пријавена од Hajheydari и сор.

Наодот на „коилонихија“ (koilonychia) беше присутен кај 5,99% од пациентите во нашата студија, што е слично на 5% забележани во студијата на Hajheydari и сор. Но, покрај горенаведените сличности, помеѓу двете студии има и разлики во зачестеноста на одредени наоди на ноктите. На пример, онихомикозата беше идентификувана кај 44,91% од пациентите во нашата студија, што е значително повисока зачестеност од 3% пријавени во студијата на Hajheydari и сор. Со дискрепанца во резултатите, нашата студија покажа дека половина-половина нокт беше присутен кај 24,55% од пациентите, додека во студијата на Hajheydari и сор. оваа промена беше забележана само кај 6,9% од случаите. Субунгвална хиперкератоза беше забележана кај 28,74% од пациентите во нашата студија, додека во студијата на Hajheydari и сор. оваа промена е забележана само кај 4%. Слична разлика во зачестеноста е идентификувана и кога станува збор за онихолизата (onycholysis) која беше забележана кај 15,57% од пациентите во нашата студија, што е повисока зачестеност отколку 3% забележани во студијата на Hajheydari и сор. Нашата студија покажува многу повисока зачестеност на наодот отсуство на лунола (51,50%) во споредба со студијата на Hajheydari и сор., каде оваа промена не беше специјално спомената. Овие разлики можат да се припишат на различните критериуми за дијагноза, различните методи на истражување, популациските разлики, или различните медицински услови и третмани кај пациентите. На пример, во студијата на Hajheydari и сор., просечна возраст на пациентите во примерокот е $50,0 \pm 12,3$ години, а времетраењето на ХД е $36,0 \pm 11,0$ месеци [97]. Нашата студија вклучуваше постара популација, со просечна возраст на испитаниците од $62,21 \pm 12,94$ години, а просечната вредност на времетраење на дијализата кај испитаниците во целиот примерок на истражувањето изнесуваше $8,06 \pm 6,98$ години со мин/мак 0,25/36 години. Анализата укажа дека кај 50% пациенти од целиот примерок времетраењето на дијализата беше ≥ 7 години односно кај 25% времетраењето беше ≥ 11 години за Median IQR=7 (2-11). Па така, оваа разлика во просечната возраст и времетраење на дијализата може да влијае на типовите и фреквенцијата на ноктените промени.

А пак во студијата на Anees и сор. [41], половина-половина нокт е нотиран со зачестеност од 52%, што е далеку повисок процент и од нашите наоди, но и од резултатите во другите цитирани студии [97,98,118]. Вакви промени на ноктите во просек се гледаат кај 20% од пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм [91]. Во нашата студија, онихолизата беше регистрирана кај 15,57% од пациентите, што е малку помал процент во споредба со 20,5% во студијата на Anees и сор. Нивното истражување покажува значајна поврзаност со анти-HCV позитивен статус ($p=0.013$) [41].

Наодите за **корелациите на онихолиза со различни хематолошки параметри** во нашата студија можат да се поткрепат со неколку научни факти. Забележаната позитивна корелација меѓу наодот на **онихолиза и MCV** (среден корпускуларен волумен) и **MPV** (среден волумен на тромбоцити) може да се објасни со нивната улога во различни хематолошки и метаболни состојби. Зголемени вредности на MCV се поврзани со макроцитна анемија, што може да укаже на намалена способност на клетките за делба, вклучително и оние на ноктите, што може да придонесе за развој на онихолиза. Исто така, зголемени вредности на MPV се сметаат за маркер на зголемена продукција на тромбоцити и се поврзани со воспалителни процеси, што може да го наруши интегритетот на ноктите и да доведе до онихолиза. Негативната корелација со бројот на **еритроцити, MCHC** (средна корпускуларна концентрација на хемоглобин) и **HGB** (хемоглобин) може да биде поврзана со анемија и хипоксија, кои често се јавуваат кај пациенти со хронични заболувања и можат да ја намалат снабденоста на ткивата со кислород. Слабото снабдување со кислород може да го наруши нормалниот раст на ноктите и да придонесе за развој на онихолиза. Со подобрување на овие хематолошки параметри (MPV, MCHC, HGB), преку соодветна терапија, може да се намали ризикот од појава на онихолиза [144].

Граничната несигнификантна линеарна позитивна корелација помеѓу **MXD** (мешана популација на клетки) и онихолиза ($R(167)=0,135$; $p=0,084$) сугерира дека различни типови леукоцити, како еозинофили, базофили и моноцити, може да играат улога во воспалителните процеси кои влијаат на здравјето на ноктите. Конечно, истражувањето откри и гранична несигнификантна линеарна негативна корелација помеѓу онихолиза и нивото на **хематокрит (Hct)** ($R(167)=-0,136$; $p=0,081$). Оваа врска сугерира дека со зголемување на Hct, што укажува на подобрен хематолошки статус, постои тенденција на намалување на онихолизата. Слично, Hct кој претставува процентот на црвени крвни клетки во крвта, е важен за адекватно пренесување на кислород. Секоја промена во овие вредности може да влијае на регенерацијата и состојбата на ноктите, и да доведе до онихолиза [134,135]. Иако директни студии што корелираат специфични промени на ноктите како онихолиза со овие хематолошки параметри се недостапни или воопшто ги нема, постои доследна евиденција дека дерматолошките промени кај пациенти на дијализа често се мултифакторијални. Тие се под влијание на комбинација од фактори како слаба перфузија, анемија, неухранетост и хронична инфламација, што придонесуваат за промени на ноктите [37]. Овие врски сугерираат дека нашата студија нуди уникатни увиди во овие специфични асоцијации, додека е во согласност со општите наоди за системските влијанија на дијализата и ХББ врз хематолошкото и дерматолошкото здравје. Понатамошни истражувања би помогнале да се разјаснат овие врски.

Во нашата студија, сигнификантната линеарна позитивна слаба корелација помеѓу наодот на **отсуство на лунулата** и нивото на **MXD** ($R(167)=0,199$; $p=0,010$), како и **CRP** ($R(167)=0,280$; $p=0,0001$), сугерира дека воспалителните процеси играат значајна улога во развојот на оваа ноктена промена. Зголемените нивоа на MXD (мешаната популација на клетки која се состои од моноцити, еозинофили и базофили), можат да укажат на присуство на хронично воспаление или инфекција, што може да придонесе кон развој на отсуство на лунула, особено кај пациенти на ХД, кои често имаат нарушен имунолошки систем. Покрај тоа, високите нивоа на С-реактивен протеин (CRP), кој е маркер на системско воспаление, значајно корелираат со промената - отсуство на лунула. Оваа корелација може да биде резултат на хронично воспаление поврзано со ХД и основната бубрежна болест, кои создаваат услови за промени на ноктите. Кај многу пациенти со ХББ, особено оние на хроничен ХД програм, нивото на серумски CRP често е во опсегот од 5 до 50 mg/L, иако може значително да варира. Воспалителните состојби кај пациентите со ХББ може да бидат тесно поврзани со забрзаната атерогенеза, протеинско-енергетска кахексија (protein-energy wasting), и анемијата. [138]. Исто така, утврдена беше гранична несигнификантна линеарна позитивна корелација помеѓу отсуство на лунула и нивоата на **AST** ($R(167)=0,147$; $p=0,058$) и **ALT** ($R(167)=0,149$; $p=0,054$). Овие ензими се маркери за хепатално оштетување или дисфункција, што може индиректно да влијае на здравјето на ноктите преку сложени метаболни патишта и системски ефекти предизвикани од нарушена функција на црниот дроб. Овие наоди укажуваат на потребата за понатамошни истражувања за да се утврди како хепаталната функција влијае на ноктените манифестации кај пациентите со ХББ.

Во нашата студија, утврдивме дека постои значајна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на **половина-половина нокт** и нивото на **калциум** ($R(167)=0,235$; $p=0,002$). Оваа врска укажува дека со зголемување на нивото на калциум, се зголемува и зачестеноста на појавата на половина-половина нокт. Овој наод може да се објасни со потенцијалното влијание на електролитниот дисбаланс кај пациентите на ХД, при што хиперкалцемијата може да биде резултат на промените во метаболизмот на минералите предизвикани од ХББ и самата дијализа. Високите нивоа на калциум можат да доведат до системски и локални промени. Иако половина-половина ноктите не се директно поврзани со електролитните дисбаланси, тие можат да укажат на основните здравствени проблеми кои можат да влијаат на нивоата на електролитите, како што е бубрежната дисфункција. Дополнително, идентификувавме гранична несигнификантна линеарна позитивна корелација помеѓу **половина-половина нокт** и нивото на среден волумен на тромбоцити (**MPV**) ($R(167)=0,141$; $p=0,071$). Оваа врска укажува на тенденција дека со зголемување на нивото на MPV, иако незначајно, се зголемува и зачестеноста на половина-половина нокт. MPV е индикатор за активноста на тромбоцитите и може да се поврзе со инфламаторни процеси и васкуларни промени [134,135].

Нашите наоди укажуваат на можноста дека дисрегулацијата на калциумот и промени во тромбоцитната активност би можеле да играат улога во појавата на дерматолошки промени кај овие пациенти, но потребни се понатамошни истражувања за да се потврдат овие поврзаности и да се објаснат нивните механизми. Не пронајдовме други студии кои ја разгледуваат врската помеѓу нивото на калциум и наодот на половина-половина нокт, како и врската помеѓу нивото на MPV и оваа промена на ноктите кај пациенти на ХД. Овој недостаток на податоци во релевантната литература ја потенцира уникатноста на нашите наоди и сугерира дека постои потреба од дополнителни истражувања за да се потврдат овие резултати и да се разјаснат можните патофизиолошки механизми кои стојат зад овие врски.

Нашата студија покажа сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на промени на ноктите и третманот со **калциум-канал блокатори** ($R=0,187$; $p=0,015$) и **антихистаминици** ($R=0,159$; $p=0,040$), што укажува дека овие третмани можат да придонесат за појава на ноктени промени. Од друга страна, беше согледана гранична несигнификантна негативна корелација помеѓу промените на ноктите и третманот со **антитромботици** ($R=0,149$; $p=0,055$). Овие наоди можат да се поврзат со влијанието на лековите врз кожната микроциркулација кај пациенти на ХД. Во однос на ефектите на калциум-канал блокаторите врз промените на ноктите кај пациенти на ХД, постои ограничен директен доказ за поврзаноста на овие лекови со нарушувањата на ноктите. Сепак, калциум-канал блокаторите се често користени во третманот на хипертензија кај пациенти со ХББ, вклучувајќи ги и оние на ХД. Прегледот на Cochrane, кој ги оценува ефектите на калциум-канал блокаторите кај пациенти на ХД, открива дека иако овие лекови можат да го намалат пред-дијализниот систолен и дијастолен крвен притисок, доказите остануваат несигурни во однос на нивните вкупни придобивки во споредба со други антихипертензивни. Исто така, има недостаток на податоци за нивните несакани ефекти, вклучително и дали тие придонесуваат за промени на ноктите кај оваа група пациенти [136]. Потребни се дополнителни истражувања за да се утврди било каква директна поврзаност помеѓу нивната употреба и промените на ноктите. Постојните студии не ја разгледуваат специфично оваа врска, и понатамошни насочени истраги се потребни за да се обезбедат конечни докази.

Според студијата на Омае и сор. од 2017 година во Јапонија [137], пациентите кои се на ХД често се соочуваат со пруритус, кој може да биде предизвикан од акумулација на уремични токсини, намалена секреција на себум или атрофија на потните жлезди. Пруритусот е еден од најчестите компликации на третманот со ХД, па затоа често се препишуваат антихистаминици како антипруритични агенси за долготрајна супресија на мастоцитите. Авторите посочуваат дека мастоцитите, кои се цел на антихистаминиците, можат да медираат алергиски реакции, формирање на атероми, фиброза на органи, мултиорганска инсуфициенција и срцева хипертрофија. Во претходна студија, тие утврдуваат негативна корелација помеѓу дилатацијата на левата комора на срцето и употребата на антихистаминици кај пациенти на ХД. Пациентите со ХББ ст. 5 често се соочуваат со левовентрикуларна хипертрофија и се под висок ризик од кардиоваскуларни настани. Се сугерира дека долготрајниот третман со антихистаминици може да ја намали левовентрикуларната хипертрофија кај пациентите на ХД, што потенцијално може да ја намали и кардиоваскуларната смртност. Интересно е дека и нашите резултати и наодите на Омае и сор. укажуваат на тоа дека антихистаминиците имаат повеќе ефекти врз пациентите на ХД, вклучувајќи ги и ноктите и кардиоваскуларниот систем [137]. Студијата на Тап и сор. [157] која претставува систематски преглед и метаанализа што ги испитува лековите кои предизвикуваат ксеростомија, го разгледува и користењето на антихистаминиците, и ги дискутира нивните несакани ефекти, како што е сувоста на слuzниците. Оваа појава е чест несакан ефект на одредени антихистаминици, бидејќи тие имаат антихолинергично дејство, кое го намалува производството на плунка и други секрети [158]. Антихолинергичните својства на одредени антихистаминици, преку намалување на продукцијата на секрети и предизвикување хронична сувост на слuzниците, можат да го нарушат локалниот микробиом и бариерната функција на кожата и ноктите, што доведува до намалена хидратација и циркулација во периферните ткива и потенцијално предизвикува ноктени промени, како дистрофија и кршливост. Во достапната литература, нема други студии кои ја разгледуваат поврзаноста помеѓу употребата на антихистаминици и промените на ноктите кај пациенти на ХД. Нашата студија обезбедува првични податоци и анализа на потенцијалната врска меѓу долготрајната употреба на антихистаминици и наодите на промени на ноктите кај оваа специфична популација. Потребни се понатамошни истражувања за подобро разбирање на овие врски.

Граничната несигнификантна негативна корелација помеѓу промените на ноктите и третманот со антитромботици ($R=0,149$; $p=0,055$) може да укаже на потенцијално намалување на зачестеноста на ноктените промени кај пациентите кои примаат ваква терапија. Антитромботиците, како што се аспирин и клопидогрел, делуваат преку инхибиција на тромбоцитната агрегација и подобрување на микроциркулацијата, што може да ја намали исхемијата и оксидативниот стрес во периферните ткива, вклучувајќи ги ноктите [159].

Ова е особено важно за пациентите на ХД, кај кои микроциркулацијата често е нарушена поради хроничната болест и компликации како атеросклероза и васкуларна калцификација. Здравата микроциркулација е клучна за соодветна оксигенација и исхрана на ноктните единици, а истражувањата покажуваат дека намалена микроциркулација може да доведе до ноктени промени, како дистрофија и кршливост. Ако антиромботиците навистина го подобруваат протокот на крв и оксигенацијата, тоа може да објасни зошто пациентите кои ги примаат имаат помала зачестеност на ноктени промени. Иако врската не е статистички значајна, ваквиот наод сугерира дека терапијата со антиромботици може да има заштитна улога врз микроциркулацијата на ноктите, што е значајно за пациентите на ХД и заслужува понатамошни истражувања.

Овие наоди за врските помеѓу промените на ноктите и одредени фармаколошки фактори ја прошируваат перспективата на студијата на Dyachenko и сор. [93], која откри врски помеѓу промените на ноктите и хроничните заболувања како дијабетес мелитус ($OR = 3,74$, 95% CI 1,43–9,78), хипертензија ($OR = 2,92$, 95% CI 1,31–8,72) и срцева слабост ($OR = 2,98$, 95% CI 1,37–8,96), што укажува дека и фармаколошките фактори, покрај основните заболувања, можат да играат важна улога во патологиите на ноктите кај пациентите на ХД.

Во нашата студија, утврдивме сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу генералниот наод на **промена на нокти и неколку хематолошки и биохемиски параметри**, вклучувајќи го нивото на **MXD** (средна концентрација на мешани леукоцити) ($R(167)=0,213$; $p=0,006$), **MCV** (среден корпускуларен волумен) ($R(167)=0,171$; $p=0,027$), **MPV** (среден волумен на тромбоцитите) ($R(167)=0,156$; $p=0,044$) и **FERR** (феритин) ($R(167)=0,170$; $p=0,028$). Овие корелации покажуваат дека со зголемување на вредностите на овие параметри се зголемува и генералниот наод на промени на ноктите кај пациентите. Овие наоди може да се објаснат со комплексните интеракции меѓу воспалителните процеси, анемичните состојби, и промените во хематолошкиот профил кај пациентите на дијализа. На пример, зголеменото ниво на феритин, кое често е показател за воспаление или прекумерна железна депозиција, може да биде поврзано со промени на ноктите како резултат на метаболички или трофични промени во кожата и ноктите кај пациенти на ХД. Дополнително, утврдена е гранична несигнификантна линеарна позитивна корелација помеѓу генералниот наод на промена на нокти и **нивото на серумското железо** ($R(167)=0,131$; $p=0,091$) и **ALT** (аланин аминотрансфераза) ($R(167)=0,152$; $p=0,051$). Овие корелации покажуваат дека иако врската меѓу овие параметри и промените на ноктите не е статистички значајна, постои тенденција за зголемување на зачестеноста на промените на ноктите со зголемување на нивото на овие параметри. Ова може да биде поврзано со улогата на хепатичната функција и метаболизмот на железото во патофизиологијата на ХББ и нејзиниот ефект врз здравјето на ноктите [134].

Во нашата студија, откривме неколку значајни корелации помеѓу лабораториските параметри и појавата на надолжни набраздувања (**longitudinal ridging**) на ноктите кај пациенти со хронична бубрежна болест (ХББ). Прво, беше утврдена значајна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу појавата на надолжно набраздување и нивото на **MCV** (среден клеточен волумен), **MCH** (просечна корпускуларна количина на хемоглобин) и **триглицериди**. Ова укажува дека зголемените вредности на MCV, MCH и триглицериди се поврзани со зголемување на појавата на надолжно набраздување на ноктите ($R(167)=0,236$; $p=0,002$, $R(167)=0,176$; $p=0,023$ и $R(167)=0,153$; $p=0,049$, соодветно). Овие наоди сугерираат дека промени во хематолошките параметри и метаболизмот на липидите можат да играат улога во патогенезата на промени во ноктите кај пациенти со ХББ. Средниот клеточен волумен (MCV) е важен индикатор за типот на анемија и може да има улога во проценката на ризикот од смртност кај пациентите со ХББ. Некои студии покажуваат дека MCV е независен предиктор на кардиоваскуларни настани кај пациенти со ХББ, особено при макроцитна анемија, која често се среќава кај овие пациенти. Во студиите, поголеми вредности на MCV биле асоцирани со зголемен ризик од смртност кај овие пациенти, особено ако се земат предвид и други фактори како возраст и хронични коморбидитети [113,139]. Второ, беше идентификувана значајна линеарна негативна слаба корелација помеѓу појавата на надолжно набраздување на ноктите и нивото на **TIBC** (тотален капацитет за врзување на железо) и **неорганските фосфати**, каде што повисоките нивоа на овие параметри беа асоцирани со намалена појава на надолжни бразди на ноктите ($R(167)=-0,200$; $p=0,010$ и $R(167)=-0,190$; $p=0,014$, соодветно). Овие наоди може да укажуваат на тоа дека состојби како што се железо-дефицитната анемија и пореметувањата во метаболизмот на фосфатите имаат значајно влијание врз појавата на промени во ноктите. Анемијата е чест проблем кај пациентите со ХББ, што се должи на недостаток на еритропоетин (EPO), хормон кој го произведуваат бубрезите и кој е неопходен за создавање на црвени крвни клетки. Пациентите со ХББ често имаат анемија која може да се влоши како што напредува болеста и функцијата на бубрезите се намалува. Лекувањето на анемијата со железо и стимулатори на еритропоезата (ESA) е вообичаено, и студиите сугерираат дека одржување на нивото на хемоглобин во рамките на целните граници може да го подобри квалитетот на живот и да го намали ризикот од трансфузија на крв. Хиперфосфатемијата е честа кај овие пациенти и е поврзана со зголемен ризик од кардиоваскуларни болести и смртност. Контролирањето на нивото на фосфати преку диетални интервенции или лекови може да има позитивен ефект врз прогнозата на пациентите [140]. Трето, беше забележана гранична несигнификантна линеарна негативна корелација помеѓу појавата на надолжно набраздување и нивото на **еритроцити и лимфоцити** ($R(167)=-0,143$; $p=0,067$ и $R(167)=0,134$; $p=0,085$, соодветно). Овие резултати укажуваат дека намалувањето на бројот на еритроцити и лимфоцити има тенденција на зголемување на појавата на надолжни бразди на ноктите, иако оваа корелација не беше статистички значајна.

Ова може да биде резултат на инфламаторни процеси или имунокомпромитирани состојби што се чести кај пациенти со ХББ.

Во нашата студија се забележа значајна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу појавата на субунгвална хиперкератоза (**subungual hyperkeratosis**) и нивото на **MXD** и **MPV**. Овие наоди укажуваат дека повисоките нивоа на **MXD** и **MPV** може да бидат поврзани со зголемена појава на субунгвална хиперкератоза ($R(167)=0,167$; $p=0,031$ и $R(167)=0,195$; $p=0,012$). Истражувањата покажуваат дека зголемениот **MPV** е поврзан со зголемена активност на тромбоцитите, што може да игра улога во микроциркуларните компликации кај пациентите со хронични заболувања како што е дијабетесот, а истото може да се одрази и кај пациентите со ХББ [141]. Зголемените нивоа на **MXD** (моноцити, еозинофили и базофили), можат да укажат на присуство на хронично воспаление или инфекција. Беше утврдена значајна линеарна негативна слаба корелација помеѓу појавата на субунгвална хиперкератоза и нивото на **МСНС** (просечна корпускуларна концентрација на хемоглобин) и **неоргански фосфати** ($R(167)=-0,189$; $p=0,014$ и $R(167)=-0,163$; $p=0,035$). Оваа корелација укажува дека повисоките нивоа на **МСНС** и неоргански фосфати се поврзани со намалена појава на субунгвална хиперкератоза. Ниските нивоа на **МСНС** и абнормалностите во метаболизмот на фосфатите можат да влијаат на промени во структурата на ноктите, како што е утврдено во други студии за анемија и електролитен дисбаланс кај пациенти со ХББ [141]. Исто така, беше забележана гранична несигнификантна линеарна негативна корелација помеѓу појавата на субунгвална хиперкератоза и нивото на **гликоза** ($R(167)=-0,131$; $p=0,091$), што сугерира дека намалувањето на нивото на гликоза може да биде поврзано со зголемување на појавата на оваа состојба, иако не е статистички значајно. Кај пациентите со дијабетес, особено кај оние кои се на хронична дијализа, нивото на гликоза во крвта може да биде подложно на големи флукуации. Ниските нивоа на гликоза се можни поради интензивната терапија со инсулин или други антидијабетични лекови кои се користат за контрола на хипергликемијата кај овие пациенти. Неправилната контрола на гликозата може да доведе до микроциркуларни компликации, како што е атеросклерозата на малите крвни садови на прстите на нозете, што резултира со недоволно снабдување со крв и кислород до матриксот на ноктот, предизвикувајќи промени во обликот, контурата и бојата на ноктите. Кај пациенти на дијализа, кај кои дијабетесот е основната етиологија, оваа состојба може дополнително да се влоши. Промените на ноктите, како субунгвалната хиперкератоза се релативно чести кај пациентите со дијабетес, особено кај оние со хронична болест [143].

Во нашата студија отквивме неколку значајни корелации поврзани со појавата на кршливи нокти (**brittle nail**) кај пациентите на ХД. Прво, идентификувавме слаба позитивна корелација помеѓу **кршливите нокти и нивото на феритин (FERR)** ($R(167)=0,169$; $p=0,069$) и **аланин аминотрансфераза (ALT)** ($R(167)=0,155$; $p=0,045$). Според истражувањата, повисоките нивоа на феритин може да бидат резултат на инфламаторни процеси или депозити на железо кои се чести кај пациенти на ХД. Ова може да придонесе за зголемена кршливост на ноктите, бидејќи високите нивоа на железо често се поврзани со оксидативен стрес и оштетување на клетките, вклучително и клетките на матриксот на ноктите. Зголеменото ниво на ALT, може да укаже на оштетување на црниот дроб, што е поврзано со различни метаболни нарушувања кои дополнително можат да влијаат на структурата и квалитетот на ноктите кај пациентите со ХББ [142]. Понатаму, отквивме значајна негативна корелација помеѓу кршливите нокти и нивото на **MXD** (моноцити, еозинофили и базофили) ($R(167)=-0,159$; $p=0,040$). Намалувањето на бројот на мешани клетки може да биде знак за намалена имунолошка функција, што е често кај пациенти со ХББ. Ослабениот имунолошки систем и нарушената микроциркулација можат да доведат до кршливост на ноктите. Ова е во согласност со студиите кои покажуваат дека имунолошкиот статус и циркулаторните проблеми можат да влијаат на ноктите кај пациентите на ХД [144]. Дополнително, нашите наоди покажаа гранични несигнификантни корелации помеѓу кршливите нокти и други биохемиски параметри како што се **TIBC, неоргански фосфати, гликоза и вкупен холестерол**. Овие наоди, иако не се статистички значајни, сугерираат дека промените во овие параметри можат да влијаат на здравјето на ноктите. Кај пациентите на ХД, овие параметри честопати се нестабилни поради хроничната природа на болеста и компликациите од третманот, што може дополнително да придонесе за проблеми со ноктите. Слични наоди се забележани и во други студии кои укажуваат на нестабилноста на овие параметри кај пациенти на дијализа и нивното потенцијално влијание на различни аспекти од здравјето на кожата и ноктите [145]. Истовремено беше утврдена и гранична несигнификантна линеарна позитивна корелација помеѓу наодот на кршливи нокти и нивото на **калиум** - со зголемување на нивото на калиум несигнификантно се зголемуваше позитивниот наод на кршливи нокти. Калиумот е од суштинско значење за различни физиолошки функции, но неговото директно влијание врз здравјето на ноктите не е документирано како кај други микронутриенти, како што се калциумот и железото. Сепак, калиумот игра клучна улога во одржувањето на клеточната функција и рамнотежата на телесните течности, што може индиректно да влијае на состојбата на ноктите. Поврзаноста помеѓу калиумот и промените на ноктите може да биде резултат на електролитни дисбаланси кои се чести кај пациентите на ХД. Претходни студии покажуваат дека електролитниот дисбаланс, може да влијае на различни дерматолошки манифестации, вклучувајќи промени во ноктите [145].

Корелирањето на лабораториските наоди со промените на ноктите кај пациентите на хроничен ХД програм може да обезбеди корисни клинички информации, иако лабораториските параметри, како електролити, креатинин, хемоглобин, и други, често покажуваат варијации при рутинските контроли [144,147]. Иако постојат статистички значајни корелации меѓу некои од овие параметри и промените на ноктите во нашето истражување, тие не се нужно единствениот фактор што ги предизвикува овие промени. Промените на ноктите можат да бидат резултат на повеќе фактори, вклучувајќи нутритивни дефицити, генетски варијации, и други здравствени состојби. Затоа, иако лабораториските наоди се важни, тие треба да се разгледуваат во поширок контекст за да се разбере целосната слика.

7.2. Други неспецифични наоди на кожата

Како дел од истражувањето беше направена анализа на други неспецифични наоди на кожата/слузокожата.

Инфекции на кожа имаше кај 13 (7,78%) случаи во примерокот на пациенти со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм. **Вирусни инфекции** беа идентификувани кај 2 (1,20%), **бактериски инфекции** беа утврдени кај 9 (5,39%) случаи, и **габични инфекции** имаа 9 (5,39%) од пациентите во примерокот. Паразитарни инфекции не беа нотирани. Во студија од Индија на Jeswani и сор. [98] севкупната преваленција на кожни инфекции е 17%, без значителна разлика меѓу групите на пациенти на ХД и оние кои не се на дијализа. Видовите на инфекции вклучуваат габични (7,2%), бактериски (4,4%), вирусни (3,0%), и паразитарни (3,6%). Во студијата на Kebria и сор. [118] се пријавува значително повисока преваленција на кожни инфекции, кои се забележани кај 36% од пациентите. Зачестеноста на габичните инфекции е 28%, вирусните инфекции 5,3%, а бактериските инфекции 10,7% кај пациентите во нивниот примерок. Оваа разлика во бројките може да се должи на различни фактори како демографските карактеристики на пациентите, методологиите на студиите, и еколошките услови. Според студијата на Anees и сор. [41], бактериските инфекции се најчести кожни инфекции (18,5%), додека габичните инфекции се ретки (1%). Ниската стапка на габични инфекции може да се должи на зимските услови со ниска влажност, кои не се поволни за раст на габи, бидејќи студијата е спроведена во зимскиот период. ХД, заедно со нарушувањата на вродениот и адаптивниот имунитет, дополнително ја зголемува подложноста на пациентите кон инфекции. Во студијата на Rashpa и сор. [119], 59 (48,4%) пациенти, независно дали се на ХД или не, страдаат од бактериски, габични и вирусни инфекции на кожата. Разликите во фреквенциите на кожните инфекции во различни студии може да се должат на методолошки варијации, демографски и географски разлики, степенот на имуносупресија, хигиенските услови, пристапот до здравствена заштита, сезонските и климатските фактори, како и различните терапевтски пристапи. Овие фактори влијаат на изложеноста и чувствителноста на пациентите на различни типови на инфекции.

Промени на косата (кај еден пациент можеше да се видат една или повеќе) беа утврдени кај 41 (24,55%) од пациентите во целиот примерок и тоа кај 12 (11,11%) од мажите и кај 29 (49,15%) од жените со сигнификантна асоцираност на промените на коса со женскиот пол (Pearson Chi-square test: $X^2=29,809$; $df=1$; $p=0,00001$). Најчест наод беше изречена коса, забележана кај 22 пациенти (13,17%), следена од коса без сјај кај 18 пациенти (10,78%), ефлувиум кај 16 пациенти (9,58%), кршливост на косата кај 10 пациенти (5,99%) и алопеција кај 4 пациенти (2,40%). Во студијата од Индија од 2024 година [98], промени на косата се забележани кај 20,8% од пациентите, без значителна разлика помеѓу двете групи (22% на дијализа и 20% без дијализа). Според студијата на Rashpa и сор. [119], ретка коса на скалпот и телото се забележува кај 45 (35,2%) и 16 (13,1%) пациенти, додека коса без сјај се јавува кај 15 (12,3%) пациенти. Авторите сугерираат дека намаленото производство на себум, ниските нивоа на паратхормон, анемијата, стресот поврзан со ХББ и ХД, како и запоставувањето на негата на косата, можат да бидат потенцијални фактори. Според студијата на Anees и сор. [41], промените на косата се присутни кај 28-30% од пациентите. Најчестите промени кои ги забележуваат авторите вклучуваат дифузно опаѓање на косата на скалпот, ретка и безсјајна коса, обезбојување и сувост на косата. Овие промени се поврзани со ксерозата, пруритусот, тежината на болеста, како и со употребата на хепарин, хиполипемии и антихипертензивни средства кај овие пациенти. Според оваа студија, возраста, етиологијата на ХББ и фреквенцијата на ХД влијаат на промените на косата кај пациентите. Адекватноста на дијализата, измерена преку нејзината фреквенција (двапати или трипати неделно), исто така е значаен фактор. Неадекватната дијализа може да резултира со натрупување на уремични токсини, што неповолно влијае на квалитетот на косата и може да објасни зошто проблемите со косата се чести кај овие пациенти. Промените на косата, како што се ретка коса на скалпот и телото или дифузна алопеција, се поврзани со намалено производство на себум, анемија и стрес од хроничната болест [39].

Промени на орална слузница (кај еден пациент можеше да се видат една или повеќе) имаше кај 19 (11,38%) од пациентите во примерокот. Сувост на слузницата (ксеростомија) беше забележана кај 5 пациенти (2,99%), стоматитис кај 6 пациенти (3,59%), гингивитис/периодонтитис кај 8 пациенти (4,79%) и *angulus infectiosus oris* кај 3 пациенти (1,80%). Според Arriaga Escamilla и сор. (2024) [39], мукозната засегнатост е честа кај пациентите на ХД, зафаќајќи повеќе од 2% од популацијата. Пациентите со ХББ често се соочуваат со периодонтитис и воспаление на оралната мукоза, како и со зголемена појава на орални лезии, нарушен вкус и ксеростомија. Во студијата од Индија од 2024 година [98], промени на оралната слузница се забележани кај 14% од пациентите. А во истражувањето на Kebria и сор. [118], промени на мукозата се утврдени кај 17.3% од пациентите. Ксеростомија, глоситис, ангуларан хеилитис и гингивитис се вообичаените наоди во студиската популација.

Во студијата на Rashra и сор. [119], мукозните абнормалности се забележани кај 48 пациенти (39,3%), од кои најчести се: обложен јазик кај 18 пациенти (14,8%), ксеростомија кај 15 пациенти (12,3%), макроглосија и исцепен јазик кај 9 пациенти (7,4%), ангуларан хеилитис кај 5 пациенти (4,1%), афтозен стоматитис и црно пигментиран јазик кај 2 пациенти (1,6%). Макроглосијата со забни траги се јавува во 9–43% од случаите и е карактеристична за уремија. Нутритивните дефицити, кандидијазата, слабата орална хигиена, пушењето, консумацијата на алкохол или топла/зачинета храна, дехидрацијата и дишењето преку уста се потенцијални патогенетски предизвикувачи на промените на оралната слузница.

Кожни карциноми имаше кај 6 (3,59%) од пациентите во примерокот. Наод на ВСС имаше кај 4 (2,40%) случаи и тоа по 2 случаи од секој од половите. SCC беше утврден кај 2 (1,20%) случаи во примерокот и тоа кај испитаници од машки пол. Според Arriaga Escamilla и сор. (2024) [39], пациентите на ХД имаат 1.58 пати поголем ризик од развој на немеланомски кожен карцином споредено со генералната популација, при што најчестите видови се SCC и ВСС. Кај пациентите со ХББ, развојот на кожен карцином може да биде резултат на дејството на уремичните токсини и реактивните кислородни видови, кои предизвикуваат хронична инфламација, оштетување на геномот, дисфункција на имунолошкиот систем и нарушена поправка на ДНК [94]. Во студијата на Wang и сор. [94], се потврдува дека пациентите со ХББ пред започнување со дијализа имаат 1,14 пати поголем ризик за развој на немеланотичен карцином на кожата (NMSC) во споредба со општата популација. Пациентите во ХББ ст. 5 со анемија и уремичен пруритус имаат 1,48 и 1,38 пати поголем ризик за NMSC, соодветно. Ризикот е особено изразен кај помладите пациенти со ХББ, но се намалува со возраста. Имуносупресивните лекови дополнително го зголемуваат ризикот, особено кај помладите пациенти. Овие наоди ја нагласуваат потребата од зголемена превенција и следење на NMSC кај пациентитет со ХББ, особено кај оние во напредни стадиуми и со присуство на уремичен пруритус.

Jeswani и сор. [98] не пријавуваат случаи на кожни карциноми во своето истражување. Според студијата на Ко и сор. (2021) [156] од Тајван, која претставува национална кохортна студија, спроведена на 10,805 пациенти со напредната ХББ и просечно следење од 75 месеци, покажува дека УВБ фототерапијата не го зголемува ризикот од кожен карцином, вклучувајќи немеланомски кожен карцином или меланом. Не е забележано зголемување на ризикот од кожен карцином кај пациентите кои примаат УВБ фототерапија во споредба со оние кои не ја примаат. Стапката на кожни карциноми е слична во двете групи (0.74% наспроти 0.73%), а анализа на податоците не покажува значајна разлика во ризикот. Дополнително, повеќе третмани со УВБ фототерапија не го зголемуваат ризикот од развој на кожен карцином. Овие анализи укажуваат дека УВБ фототерапијата е безбеден третман за уремичен пруритус кај пациентите со напредната ХББ.

7.3. СПЕЦИФИЧНИ МУКО-КУТАНИ ПРОМЕНИ/СИМПТОМИ

Како дел од анализата на пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД програм беа обработени специфичните муко-кутани промени/симптоми и тоа пруритус асоциран со ХББ, псевдопорфирија, аквирирана перфорантна дерматоза, калцифилакса и нефрогена системска фиброза. Со **специфични муко-кутани промени/симптоми беа 120 (71,86%)** од пациентите во примерокот и тоа 74 (68,52%) од оние со машки и 46 (77,97%) од оние со женски пол. Немаше сигнификантна асоцираност на полот на пациентите со присуство на специфични муко-кутани промени/ симптоми (Pearson Chi-square test: $X^2=1,684$; $df=1$; $p=0,1944$).

7.3.1. ПРУРИТУС

Во целиот примерок на пациенти присуство на пруритус асоциран со ХББ имаше кај 119 (71,26%) и тоа кај 73 (67,59%) од пациентите од машки пол и кај 46 (77,97%) од пациентите од женски пол. Немаше сигнификантна асоцираност на полот на пациентите со присуството на пруритус ($X^2=2,005$; $df=1$; $p=0,1568$). Оваа констатација дека пруритусот не е поврзан со полот укажува на тоа дека овој симптом е универзален меѓу пациентите со ХББ на ХД. Според студијата на Anees и сор. (2018) [41] од Пакистан, пруритусот беше присутен кај 69% од пациентите на ХД, и исто така не е утврдена асоцираност на пруритусот со полот. Според студијата на Shirzadian Kebria и сор. (2023) [118] од Иран, пруритусот е пријавен кај 67,3% од пациентите со ХББ ст. 5 на ХД. Оваа слична зачестеност укажува на тоа дека пруритусот е чест симптом, без оглед на географските или етничките разлики. Нашите резултати се во согласност со овие студии и потврдуваат дека пруритусот е еден од најчестите кожни симптоми кај овие пациенти. Иако нема сигнификантна асоцираност на полот со присуството на пруритусот во нашата студија сепак, беше утврдено дека жените имаат повисока зачестеност на пруритус (77,97%) во споредба со мажите (67,59%). Според наодите од студијата на Schricker и Kimmel (2021) [120], жените се поподложни на пруритус, што е во согласност со нашите наоди. Овие резултати може да се објаснат со хормоналните разлики, како и со разликите во перцепцијата и пријавувањето на симптомите меѓу половите. За разлика, во студијата на Masmoudi и сор. (2014) [43], пруритусот е позначително присутен кај машките пациенти, со сооднос на пол од 1,59 и значајна статистичка корелација ($p = 0.047$).

Присуството на пруритус асоциран со ХББ од 71,26% во нашата студија е помал во споредба со студијата од Мексико (2024) на Arriaga Escamilla и сор. [39], каде што пруритусот е забележан кај 90% од пациентите на ХД. А пак според студијата на Jeswani и сор. (2024) [98] од Индија, среден до силен пруритус е присутен кај 49% од пациентите, со повисока зачестеност кај пациентите кои не се на ХД (59,2%) во споредба со оние кои се на ХД (40,2%). Авторите укажуваат на тоа дека ХД може да има позитивен ефект врз намалувањето на интензитетот на пруритусот. Во споредба со нашите резултати, студијата на Sukul и сор. (2023) [123] пријавува дека 51% од пациентите на ХД имале среден до силен уремиски пруритус, што е приближно исто во споредба со нашата студија каде што нотиравме среден пруритус кај 81 (48,50%) и силен пруритус кај 16 (9,58%) од пациентите. Во студијата на Cheng и Wong (2022) [121], уремичен пруритус е присутен кај 49,3% од пациентите со ХД. Во студијата на Masmoudi и сор. (2014) [43], уремискиот пруритус е пријавен кај 56,6% од примерокот. Ова е значително помала зачестеност во споредба со нашата студија. Во нашата студија, користевме VAS (10 степен VAS каде “0“ означува нема, а “10“ означува многу силен јадеж) за процена на интензитетот на пруритусот, при што пациентите обезбедуваа генерална субјективна проценка на овој симптом. Меѓутоа, специфичното време на појава на пруритусот, како на пример непосредно пред сесијата на дијализа, за време на хемодијализата или по нејзиното завршување, не беше детално разгледано. Четиристепената градацијата на интензитетот на пруритус беше креирана како: нема = 0; лесен > 0 - < 3; среден ≥ 3 - < 7; силен: ≥ 7 - < 9; многу силен/неподнослив ≥ 9 . Разликите во популациите, културните фактори кои влијаат на перцепцијата и пријавувањето на симптомите меѓу половите, како и варијациите во големината на примерокот и применетите методологии меѓу студиите, можат да доведат до вакви варијации во наодите. Како и да е, пруритусот најчесто варира со својата застапеност во различни студии во ранг од 50-90% [39,43,46,118,123].

Нашето истражување за **распространетоста на пруритус асоциран со ХББ** покажа дека 88 (52,69%) од пациентите во примерокот имаа локализиран пруритус, а кај 31 (18,56%) тој беше генерализиран. Пруритус асоциран со ХББ локализиран околу фистула имаше кај 44 (26,35%), локализиран на раце/нозе имаше кај 67 (40,12%), на грбот кај 41 (24,55%), и локализиран на глава имаше само кај 6 (3,59%) од пациентите. Во студијата на Masmoudi и сор., пруритусот најчесто е локализиран на грбот (22 случаи), следено со долните екстремитети (15 случаи), горните екстремитети (10 случаи), лицето (4 случаи) и скапот (2 случаи) [43]. Во вашата студија, најчеста локализација беше на рацете и нозете (40,12%), следено со локализација околу фистулата (26,35%), и грбот (24,55%). И двете студии покажуваат дека пруритусот често се локализира на различни делови од телото, со некои варијации во локацијата, но сепак најафектирани се екстремитетите и грбот.

Нашата студија покажува несигнификантна корелација меѓу полот, националната припадност, социо-економскиот статус и времетраењето на дијализата, и позитивниот наод на пруритус. Слично, истражувањето на Anees и сор. (2018) [41] исто така не утврдува значајни корелации на пруритусот со возраста, полот, времетраењето на дијализата или адекватноста на дијализата. И според студијата на Masmoudi и сор., уремискиот пруритус не покажува варијации во зависност од возраста, полот или времетраењето на дијализата [43]. Нашите анализи покажаа сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу присуство на пруритус и **возраст на пациентите** ($R(167)=-0,264$; $p=0,001$) – со растењето на возраста на пациентите сигнификантно се намалуваа и присуството на пруритус. Разликата во наодите меѓу нашата студија и двете горенаведени студии [41,43] во однос на врската помеѓу пруритусот и возраста на пациентите може да се должи на демографските (етничката припадност, начинот на живот и пристапот до здравствена нега) и методолошките разлики (во нашата студија користевме линеарни корелации, што може да открие суптилни трендови кои не би биле очигледни со поедноставна дескриптивна анализа), како и на различните клинички практики (дијализаторите што се користат, третманите за придружните заболувања, постарите пациенти можеби имаат помала биолошка реактивност на факторите, како што се уремичните токсини или ксерозата, со возраста телото може да развие адаптивни механизми кои го намалуваат интензитетот или зачестеноста на пруритусот), психолошки и социјални фактори (постарите пациенти можеби имаат различен праг на толеранција за пруритус или различна способност да го артикулираат овој симптом) кои влијаат на нашите пациенти. Нашите наоди сугерираат дека овие врски може да бидат специфични за нашата популација или методологија.

Нашата студија укажува на сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу присуство на пруритус и **возраст на прва дијализа** ($R(167)=-0,235$; $p=0,002$) – со растењето на возраста на прва дијализа сигнификантно се намалуваа и присуството на пруритус. Ова може да се објасни со тоа што постарите пациенти кои започнуваат дијализа можат да имаат пониска биолошка реактивност и подобра толеранција на пруритус, што резултира со поретка појава на симптомот. Исто така, возраста може да влијае на развојот на адаптивни механизми во организмот, што доведува до намален интензитет на пруритусот кај овие пациенти. Нашата студија е единствената која идентификува значајна негативна корелација меѓу возраста на првата дијализа и присуството на пруритус, што ја прави уникатна во ова истражувачко поле. До сега, нема други релевантни студии кои експлицитно ја разгледуваат оваа врска. Повеќето истражувања се фокусираат на други фактори како што се времетраењето на дијализата, биохемиските параметри, и демографските карактеристики, но не и специфично на возраста на првата дијализа. Ова ја позиционира нашата студија како важен придонес во оваа област и отвора нови перспективи за идни истражувања.

Нашата анализа не утврди сигнификантна асоцијација на наод за пруритус со етиолошкиот причинител за бубрежна инсуфициенција (Pearson Chi-square test: $X^2=3,561$; $df=6$; $p=0,7358$), иако пропорцијата на случаи со пруритус асоциран со ХББ беше најголема кај етиолошкиот причинител гломерулонефритис - 25 (83,33%). Ова се разликува од наодите на Masmoudi и сор., кои утврдија значајна корелација помеѓу пруритусот и хроничната гломеруларна нефропатија ($p = 0.028$) [43]. Овој наод сугерира дека, иако не утврдивме статистички значајна асоцијација помеѓу пруритусот и етиолошкиот причинител за бубрежна инсуфициенција, високата зачестеност на пруритус кај пациентите со гломерулонефритис може да укаже на потенцијални патофизиолошки механизми специфични за оваа состојба. Овие механизми можеби не се доволно силни за да предизвикаат значајна асоцијација во пошироката анализа, но сепак играат важна улога кај одредени групи пациенти, што сугерира потреба од понатамошно истражување за подобро разбирање на врската помеѓу гломерулонефритисот и пруритусот.

Во рамките на нашето истражување анализирана беше јачината и правецот на поврзаноста (корелацијата) помеѓу отсуство/ присуство на пруритус асоциран со ХББ и 34 лабораториски параметри. Нашата студија покажа значајни позитивни корелации меѓу пруритусот и неколку лабораториски параметри, вклучувајќи креатинин ($R_{(167)}=0,234$; $p=0,043$), албумини ($R_{(167)}=0,211$; $p=0,043$), урична киселина ($R_{(167)}=0,233$; $p=0,047$) и неоргански фосфати ($R_{(167)}=0,223$; $p=0,004$). Во иранската студија на Shirzadian Kebria и сор. (2023) [118], пруритусот е поврзан со фактори како што се уремија, хиперпаратериоидизам и повисоки нивоа на калциум и фосфор, што ги поддржува нашите резултати за корелација со овие параметри. Во студијата на Jeswani и сор. (2024) [98], беше пронајдена значајна корелација помеѓу нивото на серумски креатинин и кожните манифестации, вклучувајќи пруритус, што ги поддржува нашите наоди за значајната улога на креатининот и уричната киселина во развојот на пруритус. Нашиот наод за значајна корелација помеѓу пруритусот и нивото на неоргански фосфати е поддржан од истражувањето на Masmoudi и сор. [43], каде беше утврдена значајна корелација помеѓу присуството на уремиски пруритус и хиперфосфатемија ($p = 0.043$), како и со повисоки вредности на калциум-фосфатен продукт ($p = 0.035$). Притоа, немаше значајна асоцијација со хиперкалцемија ($p = 0.097$). Од друга страна, студијата на Anees и сор. (2018) [41] не утврди значајни корелации со хиперкалцемијата, калциум-фосфатниот продукт или адекватноста на дијализата. Во студијата на Sukul и сор. (2023) [123], не беа откриени значајни промени во лабораториските вредности, како фосфор и Kt/V , кај пациентите со пруритус. Резултатите од анализите на мултицентричната студија на Sukul и сор. покажуваат дека долгорочните промени во лабораториските вредности минимално се менуваат во зависност од промените во симптомите на пруритус.

Иако претходно се веруваше дека постои врска помеѓу пруритусот и маркерите за болест на коските, како фосфор и паратиroidен хормон, повеќето студии, вклучувајќи ја и последната анализа на DOPPS, не најдоа значајни разлики во овие параметри врз основа на тежината на пруритусот. Ова сугерира дека лабораториските вредности не секогаш го следат развојот на пруритусот во текот на времето. Исто така, студијата открива дека пациентите со перзистентен пруритус имаат значително повисок ризик од смртност ($HR = 1.29$) и кардиоваскуларни настани ($HR = 1.48$), како и повисок ризик од хоспитализација ($HR = 1.17$). Во нашата студија не беше разгледана врската помеѓу пруритусот и овие исходи, што сугерира дека овој аспект може да биде важен за понатамошно истражување [123].

Во нашата студија не беше утврдена значајна корелација меѓу **времетраењето на дијализата** и зачестеноста на пруритусот ($R=0,047$; $p=0,547$). Во мултицентричната студијата на Sukul и сор. (2023) [123], пруритусот не е значајно поврзан со должината на дијализата ($t = 0.7$), што е слично на нашите наоди каде што немаше сигнификантна корелација помеѓу овие параметри. Според Masmoudi и сор. [43], 12,7% од пациентите пријавиле појава на пруритус пред започнувањето на дијализата, 5,4% во првата година од дијализата, 40,2% во втората година и 44% по втората година. Ова укажува на значајна појава на пруритус во текот на годините на дијализата, но не е утврдена значајна корелација со бројот на години на дијализа ($t = 0.7$). Според студијата на Jeswani и сор. (2024) [98], муко-кутаните манифестации, вклучувајќи го и пруритусот, покажале значајна корелација со времетраењето на дијализата во првата година од почетокот на терапијата ($r^2=0.9556$ и 0.9910), но оваа корелација станува послаба по првата година ($r^2=0.2500$). Ова може да укаже на тоа дека во раните фази на ХД, пруритусот може да биде поизразен, но со текот на времето и адаптацијата на организмот на дијализата, неговиот интензитет се намалува.

Во нашето истражување дополнително беа анализирани корелациите меѓу присуството на ксероза и присуството на пруритус, како и меѓу степенот на ксероза и интензитетот на чешање. Сигнификантна умерена позитивна корелација беше забележана помеѓу присуството на ксероза и присуството на пруритус ($R(167)=0,44$; $p<0,001$) - присуството на ксероза значајно се поврзува со појава на пруритус. Дополнително, беше забележана сигнификантна умерена позитивна корелација помеѓу степенот на ксероза и интензитетот на чешање ($R(167)=0,45$; $p<0,001$) - повисокиот степен на ксероза значајно се поврзува со зголемен интензитет на чешање. Слично на тоа, студијата на Anees и сор. [41] исто така пријавува статистички значајна врска помеѓу ксерозата и пруритусот ($p=0.000$), што укажува дека овие кожни манифестации често се поврзани и можат меѓусебно да ја влошуваат состојбата на кожата кај овие пациенти. Во студијата на Masmoudi и сор. [43], кожните манифестации кои го придружуваа пруритусот вклучуваа линеарни стрии (54,8%), ксероза (63,7%), лихенификација (4,2%), *keratosis pilaris* (6,6%) и егзема (1,1%). Од друга страна, во нашата студија, ксерозата беше најчеста кожна манифестација и беше значајно поврзана со присуството и интензитетот на пруритус ($p<0,001$).

Утврдено е постоење на позитивна корелација помеѓу интензитетот на ксерозата и степенот на пруритус и во други студии [36,119]. Пациентите со уремиски пруритус имаат намалена хидратација на *stratum corneum* во споредба со оние кои не страдаат од пруритус. Овие наоди сугерираат директна врска помеѓу ксерозата и уремискиот пруритус.

Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) на отсуство/ присуство на пруритус асоциран со ХББ со 14 **медикаменти од основната терапија** укажа на сигнификантна линейна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на пруритус и третманот со **АРБ** (ангиотензин рецептор блокатори) ($R_{(167)}=0,173$; $p=0,049$) – третманот со АРБ сигнификантно го зголемуваше присуството на пруритус; како и на сигнификантна линейна позитивна слаба корелација помеѓу присуството на пруритус и третманот со **бета блокатори** ($R_{(167)}=0,186$; $p=0,017$) – третманот со бета блокатори сигнификантно го зголемуваше присуството на пруритус. Корелациите помеѓу останатите фармаколошки параметри и присуството на пруритус асоциран со ХББ не укажа на постоење на сигнификантност.

Во отсуство на достапни студии кои ја анализираат врската помеѓу пруритусот и хроничната антихипертензивна терапија, како што се АРБ и бета-блокаторите кај пациенти со ХББ, нашите наоди претставуваат нови и значајни информации во оваа област. Важно е да се истакне дека иако постојат докази кои ја поддржуваат улогата на различни биохемиски и клинички фактори во развојот на пруритусот, врската со хроничната терапија со антихипертензивни лекови е ретко испитувана. Во контекст на нашата студија, сигнификантните корелации помеѓу третманот со АРБ и бета-блокаторите и присуството на пруритус можат да укажат на потенцијално важен механизам кој досега не бил доволно разгледан. Постојат индикации дека АРБ терапијата може да влијае на кожата преку различни механизми кои се поврзани и со пруритус и со ксероза. Оваа врска може да се објасни преку влијанието на АРБ врз локалните ангиотензински рецептори во кожата, кои имаат улога во регулирањето на клеточната пролиферација и воспаление, што може да придонесе за развој на кожни проблеми како што се пруритус и ксероза. Во контекст на ксерозата, претходните истражувања покажуваат дека хипертензијата и нејзиниот третман со антихипертензивни лекови како АРБ може да влијаат на циркулацијата на крвта и на кожната перфузија, што доведува до нарушување на хидролипидниот баланс на кожата. Ова ја прави кожата посува и поподложна на воспалителни процеси, што може да биде еден од факторите кои го зголемуваат ризикот од пруритус [114].

Бета блокаторите можат да предизвикаат вазоконстрикција, што доведува до намалена перфузија на кожата. Ова ограничување во снабдувањето со кислород и хранливи материи може да резултира со исхемични промени, што ја прави кожата подложна на воспаление и иритација, со што се зголемува чувствителноста на пруритус. Оваа теорија е поддржана од истражувања кои покажуваат дека намалената микроциркулација може да ја наруши нормалната бариерна функција на кожата и да предизвика непријатни сензации како чешање [125].

Дополнително, бета блокаторите и АРБ можат да влијаат на автономниот нервен систем (АНС), особено преку модулирање на симпатичкиот нервен одговор. Овие лекови можат да го потиснат симпатичкиот нервен систем, што може да доведе до дисбаланс во невротрансмитерските сигнали и да ја зголеми осетливоста на кожата на надворешни и внатрешни стимули. Истражувањата покажуваат дека бета-адренергичките рецептори играат клучна улога во модулацијата на имунолошките одговори, што може дополнително да го влоши пруритусот преку сложени механизми на невро-имунолошка комуникација. Покрај влијанието врз микроциркулацијата и АНС, бета блокаторите и АРБ можат да влијаат и на имунолошкиот систем. Активирањето на адренергичните рецептори на имунолошките клетки може да потисне одредени аспекти на имунолошкиот одговор, како што е продукцијата на проинфламаторни цитокини, што може да резултира со нарушување на нормалниот имунолошки надзор. Ова може да ја зголеми веројатноста за развој на хронични воспалителни состојби, кои пак може да го предизвикаат или да го влошат пруритусот [126]. Овие механизми сугерираат дека бета блокаторите и АРБ можат да придонесат за развој на пруритус преку комплексни интеракции помеѓу васкуларниот, нервниот и имунолошкиот систем. Нашата анализа покажа дека антихипертензивните лекови, како АРБ и бета-блокаторите, имаат позитивна корелација со присуството на пруритус и ксероза во нашиот примерок на пациенти со ХББ ст. 5 на ХД. Дополнително, евидентна е позитивна врска помеѓу ксерозата и пруритусот, што сугерира дека АРБ терапијата може да придонесе кон развој и влошување на овие кожни симптоми. Во студијата на Choo и сор. [150], идентификувана е асоцијација помеѓу сувоста на устата и одредени антихипертензивни лекови, вклучувајќи АЦЕ инхибитори, диуретици, бета-блокатори и АРБ. Околу 13% од пациентите кои земаат АЦЕ инхибитори се жалат на сувост на устата. АРБ се втората група со најголем број пријавени случаи на ксеростомија. Овие наоди отвораат простор за понатамошни истражувања кои би можеле да ги разгледаат механизмите преку кои овие лекови можат да влијаат на кожните симптоми кај пациентите на дијализа. Исто така, овие резултати сугерираат дека е потребно внимателно да се следи ефектот на антихипертензивната терапија врз пруритусот и ксерозата кај пациентите со ХББ, особено со оглед на тоа дека управувањето со хроничниот пруритус е од клучно значење за подобрување на квалитетот на животот на овие пациенти.

Резултатите од студијата на Sukul и сор. укажуваат дека приспособувањето на пруритус како нов симптом може да го зголеми веќе високиот товар од симптоми кај пациентите на дијализа и може да доведе до повисока стапка на повлекување од дијализа. Пациентите со новонастанат пруритус покажуваат највисока стапка на повлекување од третманот, што укажува на потребата од редовен скрининг и навремена интервенција за ублажување на симптомите. Иако овие наоди се значајни, потребно е внимателно толкување поради широките и преклопувачки доверителни интервали (CIs) во резултатите [123]. Стапката на преваленција на уремичен пруритус кај пациенти со ХББ пред започнување на дијализа е позитивно поврзана со прогресијата на ХББ (18% и 42% во стадиуми 3 и 5 на ХББ, соодветно) [94].

Идни насоки за грижа фокусирана на пациентите со пруритус асоциран со ХББ: Во последните години, акцентот се става на примената на пациент-ориентиран пристап во управувањето со ХББ и нејзините компликации, вклучувајќи го и пруритусот поврзан со ХББ. Меѓународни иницијативи како KDIGO и SONG ја нагласуваат важноста на процената и управувањето со пруритусот поврзан со ХББ како клучни теми за идни истражувања. Иако сè уште нема универзално прифатени алгоритми за управување со пруритусот поврзан со ХББ, има многу аспекти на грижата кои би можеле да се подобрат. Лекарите треба редовно да го оценуваат присуството на пруритусот поврзан со ХББ при секоја консултација, а целосен преглед на кожата треба да се спроведува почесто во дијализните клиники. Ангажирање на сестринскиот персонал и создавање на информативни ресурси за пациентите и нивните семејства би можело да ја зголеми свеста. Исто така, создавање едноставни системи за оценка на тежината на пруритусот поврзан со ХББ би помогнало во одредување на соодветните следни чекори за управување и евентуална потреба од понатамошна дерматолошка консултација. Локално прифатени упатства и соработка помеѓу нефролозите, општите лекари и дерматолозите би ја подобриле ефикасноста на грижата за пациентите со пруритус поврзан со ХББ [124].

7.3.2. АКВИРИРАНА ПЕРФОРИРАЧКА ДЕРМАТОЗА

Morbus Kyrle беше дијагностицирана кај 2 пациенти (1,20%), и тоа по еден случај од двата пола. Причината за бубрежната инсуфициенција кај пациентот од машки пол (долгогодишен дијабетичар) беше непозната, додека кај пациентката (без дијабетес) беше херeditарна нефропатија (полицистична бубрежна болест). Во студијата на Kebria и сор. [118], Morbus Kyrle е дијагностицирана кај 2 (1,3%) пациенти. Причината за терминалната бубрежна болест кај двата пациенти е дијабетична нефропатија. Други специфични кожни манифестации како нефрогена системска фиброза, калцифицирачки нарушувања и булозни дерматози не се пронајдени кај нивните пациенти.

Во ревијалниот труд на Vlaħa и сор. [92], се наведува дека стекнатите перфорирачки дерматози, како што се Morbus Kyrle, реактивна перфорирачка колагеноза и перфорирачки фоликулит, претставуваат група нарушувања кои се карактеризираат со елиминација на изменети дермални структури (колаген, кератин, и еластични влакна) преку епидермисот. Овие дерматози често се јавуваат кај пациентите на дијализа со дијабетес мелитус и кај Афроамериканците, и се забележани кај 2%-11% од пациентите на ХД. Morbus Kyrle се јавува кај 10% до 21% од пациентите со ХББ ст. 5 на ХД.

7.3.3. КАЛЦИФИЛАКСА

Во нашата студија, **калцифилакса**, и тоа дистална, беше забележана кај 1 пациент од машки пол (0,60%), додека псевдопорфирија и нефрогена системска фиброза не беа регистрирани кај ниту еден пациент. Во ревијалниот труд на Vlaħa и сор. [92], се наведува дека калцифилаксата, позната и како калцифицирачка уремична артериолопатија, е ретко и живото-загрозувачко нарушување кое најчесто се јавува кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција на ХД, како и кај оние со секундарен и терцијарен хиперпаратироидизам и по бубрежна трансплантација. Според податоците од националниот регистар во Германија, анализирани од Brandenburg и сор. [155], годишната инциденција на калцифилаксата е околу 0,04%, што е значително пониско од претходните проценки. Преваленцијата на калцифилаксата кај пациенти со ХББ ст. 5 е од 1% до 4%, со стапка на морталитет од 60% до 80%. Пациентот кој беше дијагностициран со калцифилакса за време на студијата почина шест месеци подоцна.

8. ЗАКЛУЧОК

Оваа докторска дисертација претставува придонес во полето на дерматологијата и нефрологијата, преку истражување на муко-кутаните манифестации кај пациентите со ХББ ст. 5 кои се на хронична ХД. Студијата обезбеди систематска анализа на муко-кутаните промени кај пациентите со ХББ ст. 5 на ХД, истражувајќи ја нивната поврзаност со социо-демографските, лабораториските, фармаколошките и етиолошките фактори.

- 8.1.** Муко-кутаните промени се високо застапени кај пациентите на ХД, при што 94,61% од испитаниците покажуваат неспецифични промени, а 71,86% специфични. Анализата укажува дека фактори како возраста, полот, социо-економскиот статус, лабораториските параметри и терапевтските режими играат значајна улога во појавата и тежината на овие промени.
- 8.2.** Ксерозата беше најзастапената промена (88,62%), со „средна“ тежина како најчест степен (38,92%). Промени на ноктите беа евидентирани кај 81,44%, со absent lunula (51,50%) и онихомикоза (44,91%) како најчести наоди. Пруритусот беше присутен кај 71,26% од пациентите, најчесто со „среден“ интензитет (48,50%), додека пигментните промени беа присутни кај 63,47%, главно на фотоекспонираните делови.
- 8.3.** Помладите пациенти имаат поголем ризик од пруритус ($R=-0,264$; $p=0,001$), додека постарите пациенти покажуваат поголема зачестеност на промени на ноктите. Жените имаат потешки форми на ксероза ($p=0,0142$) и поголема фотосензитивност ($p=0,0033$). Пациентите со понизок социо-економски статус почесто имаат ксероза ($p=0,049$) и пигментни промени ($p=0,001$).
- 8.4.** Ксерозата е позитивно поврзана со MCV ($R=0,234$; $p=0,002$), калциум ($R=0,224$; $p=0,004$) и триглицериди ($R=0,198$; $p=0,010$). Пруритусот е поврзан со албумини ($R=0,211$; $p=0,043$) и неоргански фосфати ($R=0,223$; $p=0,004$). Пигментните промени покажаа позитивна корелација со ALP ($R=0,213$; $p=0,006$), AST ($R=0,210$; $p=0,006$), ALT ($R=0,185$; $p=0,017$), и MPV ($R=0,219$; $p=0,004$), што укажува на поврзаност со нарушениот коскено-минерален и хепатален метаболизам, како и зголемената воспалителна активност.

- 8.5.** Ангиотензин рецептор блокаторите (АРБ) се позитивно поврзани со ксерозата ($p=0,038$), што укажува на потенцијален ефект на оваа терапија врз кожната бариера. Бета-блокаторите се асоцирани со зголемена зачестеност на пруритусот ($p=0,017$), а нивната употреба покажа негативна корелација со пигментните промени ($R=-0,158$; $p=0,042$), што укажува на потенцијален заштитен ефект, додека калциум-канал блокаторите имаат позитивна корелација со промените на ноктите ($p=0,015$). Имуносупресивите се позитивно поврзани со пигментните промени ($p=0,035$). Терапијата со витамин Д покажува гранична несигнификантна поврзаност со ксерозата, што сугерира дека оваа терапија може да има заштитен ефект. Антикоагулантите и средствата за корекција на анемија, застапени кај 99,40% од пациентите, се најчесто користените лекови, но нивното директно влијание врз кожните промени не беше значајно во оваа студија.
- 8.6.** Пруритусот е најчест кај пациенти со гломерулонефритис (83,33%) и непозната етиологија (72,73%), но анализата не покажа статистички значајна разлика помеѓу различните етиолошки групи ($p>0,05$). Возраста на првата дијализа има негативна корелација со пруритусот ($R=-0,235$; $p=0,002$), додека подолгото времетраење на ХД е поврзано со потешки форми на ксероза ($R=0,201$; $p=0,009$).
- 8.7.** Потемните фототипови по Fitzpatrick (III и IV) имаат повисока зачестеност на пигментни промени ($R=0,211$; $p=0,006$). Мал процент на пациенти редовно користи фотопротекција (14,37%), со повисока застапеност кај жените. Над три четвртини од испитаниците (76,05%) немаат дерматолошки преглед во последните 5 години, што укажува на недостаток на соодветна дерматолошка нега.
- 8.8.** Зачестеноста на муко-кутаните промени е споредлива со глобалните податоци, но силните корелации со одредени лабораториски и фармаколошки фактори се специфични за оваа студија.

Индивидуализираниот пристап е клучен за управување со дерматолошките состојби кај пациентите на дијализа. Нашите наоди укажуваат на потребата од мултидисциплинарен модел што ќе вклучува редовни дерматолошки прегледи, едукација за фотопротекција, оптимизација на ХД третманот, корекција на биохемиските дисбаланси и мониторинг на хроничната терапија.

Врз основа на добиените резултати, се препорачува воспоставување колаборативен модел на грижа, кој би вклучувал нефролози, дерматолози, нутриционисти и психолози, со цел обезбедување холистички пристап во управувањето со дерматолошките состојби кај пациентите со ХББ. Интеграцијата на дерматолошките наоди во терапевтските планови, со акцент на фармаколошките и нефармаколошките интервенции, може значително да го подобри клиничкиот исход и квалитетот на живот на пациентите. Дополнително, идентификуваните биомаркери, како креатинин, фосфати, албумини и други, треба да се вклучат во клиничките протоколи за проценка на ризикот и персонализација на третманот.

Ограничувањата на истражувањето, како малиот примерок и краткото времетраење, ја намалуваат можноста за изнесување генерални заклучоци и екстраполација на резултатите на пошироката популација при што се укажува потреба од пошироки мултицентрични истражувања за потврдување на наодите. Дисертацијата го истакнува значењето на раната дијагностика и интегрираното управување со мукутаните промени. Секој дерматолошки маркер без присуство на примарна дерматолошка патологија бара детална евалуација за исклучување на бубрежна болест.

Резултатите од оваа студија претставуваат основа за идни истражувања и развој на клинички насоки за подобро управување со дерматолошките компликации кај пациенти на ХД.

Анекс 1

Име и презиме _____

Дијализен центар _____

Базични карактеристики на пациентите

Возраст	
Пол	Машки Женски
Националност	Македонска Албанска Турска Влашка Ромска Српска Друго
Професија/хоби (изложеност на сонце)	0-не 1-да
Социо-економска состојба	лоша 1 (без примања), средна 2 (инвалидска пензија/социјална помош), добра 3 (редовна пензија, вработен), одлична 4 (високо образование-редовна пензија, вработен, сопственик на бизнис)

Коментар:

Податоци поврзани со дијализата и причината за бубрежната болест

Возраст на првата дијализа (точни години)	
Времетраење на дијализата (во години)	
Вид на дијализа	Хемодијализа 1 Перитонеална 2
Примарна бубрежна болест	DM 1, ХТА (NAS) 2, гломерулонефритис 3 (SLE, системски васкулитис - immunoglobulin A (IgA) nephropathy, Shenlein–Henoch purpura, миело и лимфопрлиферативен, focal segmental glomerulosclerosis, membranous glomerulonephritis, mesangial proliferative glomerulonephritis и др.), инфективна и опструктивна нефропатија 4, хередитарна нафропатија 5 (полицистична бубрежна болест, автосомно доминантна тубулоинтерстицијална бубрежна болест), токсична 6, останата 7 (хроничен пиелонефритис, карцином, рефлукс нефропатија, nephrotic sindrom), непозната 8

Коментар:

Фармаколошка анамнеза

Вид на медикамент		
Антитромботици (clopidogrel/synetra)	0-не	1-да
Антикоагуланси (heparin, enoxaparin/lmwh, xarelto/rivaroxaban)	0-не	1-да
Калциум-канал блокатори (амлодипин, кордипин, нифедипин, верапамил, дилтиазем, трекапин, lercanidipine)	0-не	1-да
АКЕ инхибитори (enalapril, skopryl, piramil, prenessa)	0-не	1-да
Ангиотензин II рецептор блокатори (АРБ) (lorista-losartan, valsacor, valsartan)	0-не	1-да
Бета блокатори (Bipresso, Atenolol, Bloxan, Coryol, Concor, Presolol, Carvedilol, Nebivolol, Merpinto, Nebilet)	0-не	1-да
Диуретици (тијазидни, фуросемид, спиронолактон)	0-не	1-да
Средства за корекција на анемија (еритропоетин, препарати железо)	0-не	1-да
Калциум карбонат или калциум ацетат, Севеламер карбонат	0-не	1-да
Витамин Д3 (Rocaltrol/Calcitriol)	0-не	1-да
Статини (Torvex/Atorvastatin, Roswera)	0-не	1-да
НСАИЛ	0-не	1-да
Антихистаминици	0-не	1-да
Имуносупресивна терапија	0-не	1-да
Кортикостероиди	0-не	1-да
Цитостатици/Хемотерапија	0-не	1-да
Антиретровирусна терапија	0-не	1-да
Друга терапија	0-не	1-да
Радиотерапија	0-не	1-да
Антидијабетици (таблети, инсулин)	0-не	1-да
Антиревматици (Sulfasalazine)	0-не	1-да
α_1 blocker (prazosin/vasoflex)	0-не	1-да
Levothyroxine (Euthyrox)	0-не	1-да
Allopurinol (xanthine oxidase inhibitor)	0-не	1-да
Antidepressivi, Anksiolotici (Helex, Lexillum, Diazepam), Antipsihotici, Opiodi (Buprenorphine)	0-не	1-да
Antagonist na H1-receptori i калциумови канали (Cinedil)	0-не	1-да
Proton-pump inhibitor (Lanzul, Nolpaza)	0-не	1-да
Cardiac glycoside (Digoxin)	0-не	1-да
PDE3 inhibitor (Cileso)	0-не	1-да
Pentoxifylline (хемореолошки агенци)	0-не	1-да
Aminophylline (бронходилататор)	0-не	1-да

Коментар:

Биохемиски и хематолошки анализи

Параметар	Вредност
Eritrociti x10 ¹² /L	
Leukociti x10 ⁹ /L	
Неутрофили %	
Eozinofili %	
Bazofili %	
Monociti %	
Лимфоцити %	
Trombociti x10 ⁹ /L	
MCV fl	
MCH pg	
MCHC g/L	
RDW %	
MPV fl	
PDW	
Hemoglobin g/dL ili g/L	
Hematokrit L/L	
Sedimentacija mm/h	
CRP mg/L	
Serumsko zelezo umol/l	
TIBC µg/dL	
Feritin µg/L ili ng/mL	
Paratiroiden hormon (pg/mL)	
Vкупни протеини (g/dL)	
Албумини (g/dL)	
Уреа mmol/L	
Креатинин µmol/L	
Мочна киселина µmol/L	
Alkalna fosfataza (U/L)	
Натриум mmol/L	
Калиум mmol/L	
Калциум mmol/L	
Magnezium mmol/L	
Fosfor mmol/L ili (mg/dL)	
Глукоза mmol/L	
AST (U/L)	
ALT (U/L)	
GGT (U/L)	
Vкупен bilirubin µmol/L	
Direkten bilirubin µmol/L	
Indikrechten bilirubin µmol/L	
Вк. холестерол mmol/L	
HDL holesterol mmol/l	
LDL holesterol mmol/l	
Триглицериди mmol/l	
HBs (pozitiven, negativen)	
HCV (pozitiven, negativen)	

Анекс 2

Муко-кутани лезии кај испитаниците

Фототип (Fitzpatrick)	1, 2, 3, 4, 5, 6
Фотосензитивност	0-Не 1-Да
Употреба на фотопротекција	0-Никогаш 1-Повремено 2-Редовно
Дерматолошки прегледи во последните 5 години	0-Никогаш 1- Помалку од еден годишно 2- Повеќе од еден годишно 3-Редовно
Причина за дерматолошки преглед	0-Пруритус 1-Тумори 2-Друго
Историја на карцином на кожата во последните 2 години	0-Не 1-БЦЦ 2-СЦЦ 3-Друг

НЕСПЕЦИФИЧНИ КОЖНИ ПРОМЕНИ	0-не 1-да
Ксероза	0-не 1-да
Ксерозиметар за процена на тежината на ксерозата	0-нема, 1-лесна, 2-средна, 3-тешка, 4-многу тешка
Промени на нокти (било какви)	0-не 1-да
half and half nail	0-не 1-да
half and half nail (каде)	Раце=1 Нозе=2 Раце+нозе=3
absent lunula	0-не 1-да
absent lunula (каде)	Раце=1 Нозе=2 Раце+нозе=3
onycholysis	0-не 1-да
onycholysis (каде)	Раце=1 Нозе=2 Раце+нозе=3
brittle nail	0-не 1-да
brittle nail (каде)	Раце=1 Нозе=2 Раце+нозе=3
Beau's lines	0-не 1-да
Beau's lines (каде)	Раце=1 Нозе=2 Раце+нозе=3
clubbing	0-не 1-да
clubbing (каде)	Раце=1 Нозе=2 Раце+нозе=3
longitudinal ridging	0-не 1-да
longitudinal ridging (каде)	Раце=1 Нозе=2 Раце+нозе=3
onychomycosis	0-не 1-да
onychomycosis (каде)	Раце=1 Нозе=2 Раце+нозе=3
subungual hyperkeratosis	0-не 1-да
subungual hyperkeratosis (каде)	Раце=1 Нозе=2 Раце+нозе=3
koilonychias, total leukonychia	0-не 1-да
koilonychias, total leukonychia (каде)	Раце=1 Нозе=2 Раце+нозе=3
splinter hemorrhage, pitting and pincer nail deformity	0-не 1-да
splinter hemorrhage, pitting and pincer nail deformity (каде)	Раце=1 Нозе=2 Раце+нозе=3

Пигментни промени	0-не	1-да
Пигментни промени само на фотоекспонирани регии	0-не	1-да
Пигментни промени на цело тело	0-не	1-да
Хиперпигментации	0-не	1-да
Хипопигментации	0-не	1-да
Ехимози/пурпура	0-не	1-да
Инфекции	0-не	1-да
Вирусни	0-не	1-да
Бактериски	0-не	1-да
Габични	0-не	1-да
Паразитарни	0-не	1-да
Промени на коса	0-не	1-да
Кршливост на влакното	0-не	1-да
Коса без сјај	0-не	1-да
Изретчена коса	0-не	1-да
Ефлувиум	0-не	1-да
Алопеција	0-не	1-да
Промени на орална слузница	0-не	1-да
Гингивитис/Периодонтитис	0-не	1-да
Стоматитис	0-не	1-да
Angulus infectiosus oris	0-не	1-да
Сувост на орална слузница	0-не	1-да
Присутна еластоа на вратот	0-Не 2-Средна	1-Малку 3-Многу
Кожни карциноми	0-не 2-СЦЦ	1-БЦЦ 3-друг
Други болести на кожата	0-не	1-да
Пруриго	0-не	1-да
Lichen ruber planus	0-не	1-да

Poikiloderma of Civatte	0-не	1-да
Lichen simplex chronicus	0-не	1-да
Raynaud syndrome	0-не	1-да
Xanthoma / Xanthelasma	0-не	1-да
Дерматитис околу фистула	0-не	1-да
Улцерација	0-не	1-да
Ампутација на прст/екстремитет (циркуларорна етиологија, инфективна етиологија)	0-не	1-да
Акни	0-не	1-да
Stasis dermatitis	0-не	1-да
СПЕЦИФИЧНИ КОЖНИ ПРОМЕНИ	0-не	1-да
Пруритус асоциран со ХБИ ст.5	0-не	1-локализиран 2-генерализиран
Пруритус асоциран со ХББ локализација околу фистула	0-не	1-да
Пруритус асоциран со ХББ локализација раце и нозе	0-не	1-да
Пруритус асоциран со ХББ локализација грб	0-не	1-да
Пруритус асоциран со ХББ локализација глава	0-не	1-да
Визуелна аналогна скала (VAS) за евалуација на интензитет на јадеж (1-10)	лесен јадеж ≥ 0 , но <3 - 1, среден јадеж (≥ 3 , но <7) - 2, тежок јадеж (≥ 7 , но <9) - 3, и многу тежок (≥ 9) - 4	
Псевдопорфирија	0-не	1-да
Аквирани перфорантна дерматоза	0-не	1-да
Калцифилакса	0-не	1-да
Нефрогена системска фиброза	0-не	1-да

Визуелна аналогна скала за процена на интензитет на пруритус

VAS – Visual Analog Scale

How do you rate your itch intensity today?		VAS
No itch	Worst imaginable itch	

1 до 10 – 1 нема јадеж; 10 многу тежок, неподнослив јадеж.

Ксерозиметар (xerosimeter) за процена на тежината на ксерозата

Objective signs (physician's assessment)					
	0 (none)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (very severe)
Scaling					
Fissures/rhagades					
Erythema					

0 - нема ксероза, 1 - лесна ксероза, 2 - средна ксероза, 3 - тешка ксероза, 4 - многу тешка ксероза.

Коментар:

Илустрации и фотографии



Слика 1. Примери на тешка **ксероза** кај пациенти со ХББ на ХД



Слика 2. Half-and-half nails (Lindsay's nails) со ХББ на ХД



Слика 3. а). Half-and-half nails (Lindsay's nails); б). Terry's nails кај пациенти со ХББ на ХД



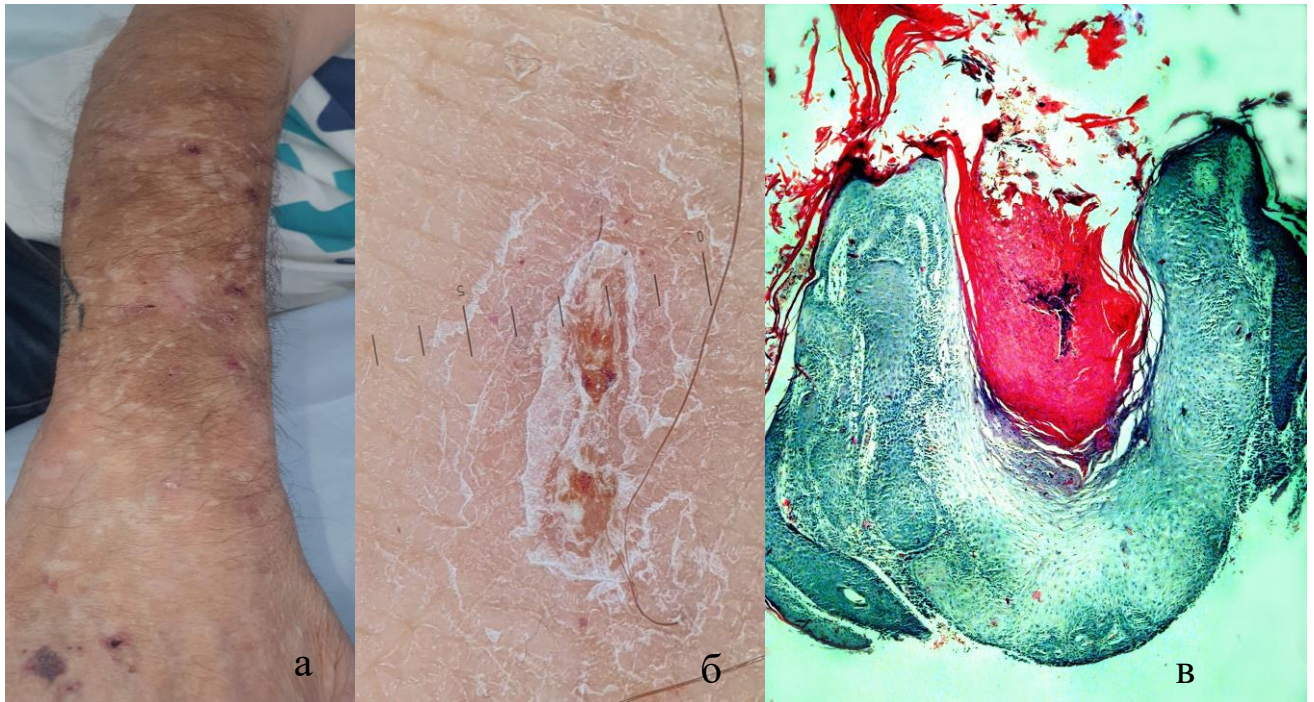
Слика 4. Отсуство на лунула (absent lunula): клиничка манифестација карактеризирана со недостапност на беличестиот полумесечест проксимален дел од ноктната плоча



Слика 5. Онихомикоза со субунгвална хиперкератоза кај пациент со ХББ на ХД



Слика 6. Аквирирана перфорантна дерматоза: мултипли папули и нодули со централен кератотичен чеп, опкружени со постинфламаторни хиперпигментирани и хипопигментирани лузни, карактеристични за хронична регресија на лезиите.



Слика 7. Morbus Kyrle кај пациент со ХББ на ХД; а). Хиперкератотични папули со централен кератотичен чеп, лоцирани на екстензорните делови на екстремитетите, типични за оваа ретка дерматоза. Ксероза, лихенификација, и еритематозни папули. Присутни се и хипер и хипопигментации, ексоријации, карактеристични за хроничен пруритус; б). Дермоскопски наод на лезија кај болеста на Кирле (Kyrle disease). Претставена е со централен кератотичен материјал опкружен со еритематозна база и периферна десквамација, промени типични за оваа ретка дерматолошка состојба; в). Хистопатолошки наод на централен кератотичен материјал во вид на фоликуларен чеп, опкружен со хиперкератоза и акантоза. Присутна е перипапиларна инфламаторна инфилтрација, карактеристична за оваа состојба.



Слика 8. Дистална калцифилакса кај пациент со ХББ на долгогодишна ХД. Видливи се некротични лезии, кожна исхемија и улцерации на прстите, што се типични за оваа ретка, но сериозна состојба.

9. РЕФЕРЕНЦИ

1. International Society of Nephrology. Chronic Kidney Disease: A Global Killer in Plain Sight [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 7]. Available from: https://www.theisn.org/wp-content/uploads/2023/03/Press-release-long-ISBN-GKHA-2023_v2.1.-1.pdf
2. National Kidney Foundation. Global Facts: About Kidney Disease [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 7]. Available from: <https://www.kidney.org/kidneydisease/global-facts-about-kidney-disease>
3. National Kidney Foundation. Global facts about kidney disease [Internet]. [cited 2024 Jul 7]. Available from: <https://www.kidney.org/kidneydisease/global-facts-about-kidney-disease>
4. Murray CJL, Callender CSKH, Kulikoff XR, Srinivasan V, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-33
5. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic kidney disease in the United States, 2021. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2021
6. United States Renal Data System. 2022 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services; 2022 [cited 2023 May 22]. Available from: <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022>
7. Boerstra BA, Boenink R, Astley ME, Bonthuis M, Abd ElHafeez S, Arribas Monzón F, et al. The ERA Registry Annual Report 2021: a summary. *Clin Kidney J*. 2024 Feb;17. Available from: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad281>
8. PHI University Clinic for Urology, Skopje. Annual Report on Renal Transplantation. Skopje: PHI University Clinic for Urology; 2024 Mar.
9. International Registry in Organ Donation and Transplantation (IRODaT). Europe Living Organ Donors 2013 (PMP). IRODaT Newsletter. 2014 Dec;8.
10. Jager KJ, Fraser SDS. The ascending rank of chronic kidney disease in the global burden of disease study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(suppl_2). doi:10.1093/ndt/gfw325
11. Forbes A, Gallagher H. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. *Clin Med (Lond)*. 2020 Mar 12;20:128–32
12. Chagnac A, Zingerman B, Rozen-Zvi B, Herman-Edelstein M. Consequences of glomerular hyperfiltration: the role of physical forces in the pathogenesis of chronic

- kidney disease in diabetes and obesity. *Nephron*. 2019;143:38-42. doi:10.1159/000499486
13. Querfeld U, Mak RH, Pries AR. Microvascular disease in chronic kidney disease: the base of the iceberg in cardiovascular comorbidity. *Clin Sci (Lond)*. 2020;134:1333-56. doi:10.1042/CS20200279
 14. Hodgkins KS, Schnaper HW. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:901-9. doi:10.1007/s00467-011-1992-9
 15. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Dec;12:2032-45. doi:10.2215/CJN.11491116
 16. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2017 Mar;389(10075):1238-52. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5
 17. Wuttke M, Li Y, Li M, et al. A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals. *Nat Genet*. 2019 Jun;51:957-72
 18. Duffield JS. Cellular and Molecular Mechanisms in Kidney Fibrosis. *J Clin Invest*. 2014 Jun;124:2299-2306. doi: 10.1172/JCI72267.
 19. Pontremoli R, Bellizzi V, Bianchi S, et al. Management of dyslipidaemia in patients with chronic kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol*. 2020;33:417-430. doi: 10.1007/s40620-020-00707-2.
 20. Tsuji K, Kitamura S, Wada J. Potential Strategies for Kidney Regeneration With Stem Cells: An Overview. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:892356. Published 2022 May 2. doi:10.3389/fcell.2022.892356.
 21. Gembillo G, Siligato R, Santoro D. Personalized Medicine in Kidney Disease. *J Pers Med*. 2023;13:1501. doi: 10.3390/jpm13101501.
 22. Dheda S, Van Eps C, Hawley C, Johnson DW. Water Treatment for Centre and Home-Based Haemodialysis [Internet]. *Updates in Hemodialysis*. InTech; 2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/59380>
 23. Vanholder R, Elloot S, Glorieux G. Future Avenues to Decrease Uremic Toxin Concentration. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:664-676.
 24. Floege J, Amann K. Primary Glomerulonephritides. *Lancet*. 2016;387(10032):2036-2048. doi:10.1016/S0140-6736(15)00295-9.
 25. Gauly A, Berner J, Birk HW, Kuhlmann U, Passlick-Deetjen J. Understanding the importance of dialysate flow in hemodialysis: Theoretical background and clinical evidence. *Blood Purif*. 2020;49:251-7. doi: 10.1159/000504712.

26. Yamamoto S, Yamamoto T, Onoda N, Takeda M, Kishimoto H, Doi K. Impact of high-efficiency hemodialysis using medium cut-off dialyzers on patients with chronic kidney disease: A pilot study. *Clin Exp Nephrol*. 2021 Jan;25:53-61. doi: 10.1007/s10157-020-01956-1.
27. Flythe JE, Assimon MM, Overman RA, Feroze U. Dialysate sodium: Rationale for evolution over time. *Semin Dial*. 2019 Nov;32:503-13. doi: 10.1111/sdi.12822.
28. Chidiac C, Chelala D, Nassar D, et al. Routine laboratory testing in hemodialysis: how frequently is it needed?. *BMC Nephrol*. 2022;23:344. doi:10.1186/s12882-022-02971-9.
29. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015 Nov;66:884–930.
30. Silver SA, Alaryni A, Alghamdi A, Digby G, Wald R, Iliescu E. Routine Laboratory Testing Every 4 Versus Every 6 Weeks for Patients on Maintenance Hemodialysis: A Quality Improvement Project. *Am J Kidney Dis*. 2019;73:496–503.
31. Wigneswaran J, St Peter WL, Nissenson AR, et al. Redefining Medication Management in Dialysis: A Kidney Pharmacy Quality Pyramid. *Kidney Med*. 2019;1:307-314. Published 2019 Aug 20. doi:10.1016/j.xkme.2019.06.008
32. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2021 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(1S1)
33. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2019: a summary. *Clin Kidney J*. 2022;15:388-424. doi:10.1093/ckj/sfac001.
34. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022 Dec;45:3075-3090. Available from: <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>.
35. Udayakumar P, Balasubramanian S, Ramalingam KS, Lakshmi C, Srinivas CR, Mathew AC. Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006;72:119-125. doi:10.4103/0378-6323.25636.
36. Picó MR, Lugo-Somolinos A, Sánchez JL, Burgos-Calderón R. Cutaneous alterations in patients with chronic renal failure. *Int J Dermatol*. 1992;31:860–863.
37. Sanai M, Aman S, Nadeem M, Kazmi AH. Dermatologic manifestations in patients of renal disease on hemodialysis. *J Pakistan Assoc Dermatol*. 2010;20:163–168.

38. Goel V, Sil A, Das A. Cutaneous Manifestations of Chronic Kidney Disease, Dialysis and Post-Renal Transplant: A Review. *Indian J Dermatol.* 2021;66:3-11. doi:10.4103/ijd.IJD_502_20
39. Arriaga Escamilla D, Lakhani A, Antony S, Salazar Villegas KN, Gupta M, Ramnath P, et al. Dermatological manifestations in patients with chronic kidney disease: A review. *Cureus.* 2024 Jan;16. DOI: 10.7759/cureus.52253.
40. Robles-Mendez JC, Vazquez-Martinez O, Ocampo-Candiani J. Skin manifestations of chronic kidney disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:609–622.
41. Anees M, Butt G, Gull S, Nazee A, Hussain I, Ibrahim M. Factors Affecting Dermatological Manifestations in Patients with End Stage Renal Disease. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28:98–102.
42. Mourad B, Hegab D, Okasha K, Rizk S. Prospective study on prevalence of dermatological changes in patients under hemodialysis in hemodialysis units in Tanta University hospitals, Egypt. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:313-319.
43. Masmoudi A, Darouiche MH, Ben Salah H, Ben Hmida M, Turki H. Cutaneous abnormalities in patients with end stage renal failure on chronic hemodialysis: A study of 458 patients. *J Dermatol Case Rep.* 2014;8:86-94. doi: 10.3315/jdcr.2014.1182.
44. Mirza R, Wahid Z, Talat H. Dermatological manifestations in chronic renal failure patients on hemodialysis, *JLliaq Univ Hel Scic.* 2012;11:22-8.
45. Sultan MM, Mansour HM, Wahby IM, Ali S Houddy. Cutaneous manifestations in Egyptian patients with chronic renal failure on regular haemodialysis. *J. Egypt Women Dermtal Soc.* 2009;7-1.
46. Manenti L, Vaglio A, Costantino E. Gabapentin in the treatment of uremic itch: An index case and a pilot evaluation. *J Nephrol.* 2005;18:86-91.
47. Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, et al. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;69:1626---32.
48. Sukul N., Speyer E., Tu C., Bieber B.A., Li Y., Lopes A.A., Asahi K., Mariani L., Laville M., Rayner H.C., et al. Pruritus and patient reported outcomes in non-dialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:673–81. doi: 10.2215/CJN.09600818.
49. Rayner H.C., Larkina M., Wang M., Graham-Brown M., van der Veer S.N., Ecdar T., Hasegawa T., Kleophas W., Bieber B.A., Tentori F., et al. International comparisons of prevalence, awareness, and treatment of pruritus in people on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:2000–7. doi: 10.2215/CJN.03280317.
50. Mettang T., Kremer A.E. Uremic pruritus. *Kidney Int.* 2015;87:685–91. doi: 10.1038/ki.2013.454.

51. Kim D., Pollock C. Epidemiology and burden of chronic kidney disease-associated pruritus. *Clin Kidney J.* 2021;14–7. doi: 10.1093/ckj/sfab142.
52. Kfoury LW, Jurdi MA. Uremic pruritus. *Internet J Nephrol.* 2012;25:644–652.
53. Lugon JR. Uremic pruritus: a review. *Hemodial Int. International Symposium on Home Hemodialysis.* 2005;9:180-188.
54. Hiroshige K, Kabashima N, Takasug, M, Kuroiwa A. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis.* 1995;25:413–419.
55. Zhai LL, Savage KT, Qiu CC, Jin A, Valdes-Rodriguez R, Mollanazar NK. Chronic pruritus responding to dupilumab - A case series. *Medicines (Basel).* 2019;6:72.
56. Layegh P, Mojahedi MJ, Malekshah PE, et al. Effect of oral granisetron in uremic pruritus. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology.* 2007;73:231-234.
57. Ada S, Sec,kin D, Budakoğlu I, Ozdemir FN. Treatment of uremic pruritus with narrowband ultraviolet B phototherapy: an open pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:149---51.
58. Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK et al. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3137–3139.
59. Naini AE, Harandi AA, Khanbabapour S et al. Gabapentin: a promising drug for the treatment of uremic pruritus. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007;18:378–381.
60. Aperis G, Paliouras C, Zervos A et al. The use of pregabalin in the treatment of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *J Ren Care.* 2010;36:180–185.
61. Lamb YN. Difelikefalin in pruritus associated with chronic kidney disease: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect.* 2022;38:423-430. doi:10.1007/s40267-022-00945-3.
62. Cara Therapeutics and Vifor Pharma announce U.S. FDA approval of KORSUVA™ (difelikefalin) injection for the treatment of moderate-to-severe pruritus in hemodialysis patients [news release]. *Globe Newswire.* 2021 Aug 23 [accessed 2021 Aug 23]. Available from: <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/08/23/2285085/0/en/Cara-Therapeutics-and-Vifor-Pharma-announce-U-S-FDA-approval-of-KORSUVA-difelikefalin-injection-for-the-treatment-of-moderate-to-severe-pruritus-in-hemodialysis-patients.html>
63. European Medicines Agency (EMA). Kaprivia EPAR. 2022 Feb 22. Available from: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1643.htm>. Archived from the original on 2022 May 6. Retrieved 2022 Apr 28. In addition, the side effects are considered manageable. Therefore, the European Medicines Agency decided that Kaprivia's benefits are greater than its risks and it can be authorised for use in the EU. Text was copied from this source which is copyright European Medicines Agency. Reproduction is authorized provided the source is acknowledged.

64. Park JS, Saeidian AH, Youssefian L, Hsu S, Vahidnezhad H, Uitto J. Acquired ichthyosis, asteatotic dermatitis or xerosis? An update on pathoetiology and drug-induced associations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:47-56. doi:10.1111/jdv.18608.
65. Gandhimohan R, Prabhakaran A. Dermatologic Manifestations in End Stage Renal Disease Patients on Maintenance Hemodialysis. *IOSR J Dent Med Sci*. 2019;18:10-15.
66. Böhme T, Heitkemper T, Mettang T. et al. Clinical characteristics and prurigo nodularis in nephrogenic pruritus. *Dermatologist* 2014;65:714.
67. Cordova KB, Oberg TJ, Malik M, Robinson-Bostom L. Dermatologic conditions seen in end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2009;22:45–55.
68. Saray Y, Seçkin D, Bilezikçi B. Acquired perforating dermatosis: clinicopathological features in twenty-two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:679–688.
69. Hari Kumar KV, Prajapati J, Pavan G, Parthasarathy A, Jha R, Modi KD. Acquired perforating dermatoses in patients with diabetic kidney disease on hemodialysis. *Hemodial Int*. 2010;14:73–77.
70. Dharmadji HP, Firdaus CP, Sugiri U, Sutedja EK, Achdiat PA, Tsaqilah L, Gunawan H. Generalized Lesions of Kyrle's Disease: A Rare Case. *Int Med Case Rep J*. 2022 Apr 12;15:187-191. doi: 10.2147/IMCRJ.S358523.
71. Schreml S, Hafner C, Eder F, Landthaler M, Burgdorf W, Babilas P. Kyrle disease and acquired perforating collagenosis secondary to chronic renal failure and diabetes mellitus. *Case Rep Dermatol*. 2011 Sep;3:209-11. doi: 10.1159/000333005. Epub 2011 Sep 29.
72. Joseph D, Papali C, Pisharody R. Kyrle's disease: a cutaneous marker of renal disorder. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1996 Jul-Aug;62:222-5.
73. Harbaoui S, Litaïem N. Acquired Perforating Dermatitis. [Updated 2023 Feb 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539715/>
74. Nair PA, Jivani NB, Diwan NG. Kyrle's disease in a patient of diabetes mellitus and chronic renal failure on dialysis. *J Family Med Prim Care*. 2015 Apr-Jun;4:284-6. doi: 10.4103/2249-4863.154678.
75. Markova A, Lester J, Wang J, Robinson-Bostom L. Diagnosis of common dermopathies in dialysis patients: a review and update. *Semin Dial*. 2012;25:408–418.
76. Ryali ME, Whittier WL. Bullous skin lesions in a patient undergoing chronic hemodialysis. *Semin Dial*. 2010;23:83–87.
77. Sarkany RP. The management of porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:225–232.

78. Shieh S, Cohen JL, Lim HW. Management of porphyria cutanea tarda in the setting of chronic renal failure: a case report and review. *JAAD Int.* 2000;42:645–652.
79. Massone C, Ambros-Rudolph CM, Di Stefani A, Müllegger RR. Successful outcome of haemodialysis-induced pseudoporphyria after short-term oral N-acetylcysteine and switch to high-flux technique dialysis. *Acta dermato-venereologica.* 2006;86:538–540.
80. Robinson-Bostom L, DiGiovanna JJ. Cutaneous manifestations of end-stage renal disease. *JAAD Int.* 2000;43:975–990.
81. Rivet J, Lebbé C, Urena P, Cordoliani F, Martinez F, Baglin AC, Aubert P, Aractingi S, Ronco P, Fournier P, Janin A. Cutaneous calcification in patients with end-stage renal disease: a regulated process associated with in situ osteopontin expression. *Archives of dermatology.* 2006;142:900–906.
82. Beus KS, Stack BC Jr. Calciphylaxis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37:941–xii.
83. Vedvyas C, Winterfield LS, Vleugels RA. Calciphylaxis: a systematic review of existing and emerging therapies. *JAAD Int.* 2012;67:e253-60.
84. Brewster UC. Dermatological disease in patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:331–344.
85. Girardi M, Kay J, Elston DM, Leboit PE, Abu-Alfa A, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: clinicopathological definition and workup recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:1095---106, e1097.
86. Attia EA, Hassan SI, Youssef NM. Cutaneous disorders in uremic patients on hemodialysis: An Egyptian case-controlled study. *Int J Dermatol.* 2010;49:1024–1030.
87. Lupi O, Sessim M, Duarte DJ, et al. Cutaneous manifestations in end-stage renal disease. *An Bras Dermatol.* 2011;86:319–326.
88. Hamilton HK, Dover JS, Arndt KA. Successful treatment of disfiguring hemosiderin-containing hyperpigmentation with the Q-switched 650-nm wavelength laser. *JAMA Dermatol.* 2014;150:1221–1222.
89. Gan S, Orringer J. Hemosiderin hyperpigmentation: Successful treatment with Q-switched 755-nm laser therapy. *Dermatol Sug.* 2015;41:1443–1444.
90. Tafazzoli A, Rostan EF, Goldman MP. Q-switched ruby laser treatment for postsclerotherapy hyperpigmentation. *Dermatol Surg.* 2000;26:653–656.
91. Galperin TA, Cronin AJ, Leslie KS. Cutaneous manifestations of ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:201–218.
92. Blaha T, Nigwekar S, Combs S, Kaw U, Krishnappa V, Raina R. Dermatologic manifestations in end stage renal disease. *Hemodial Int.* 2019;23:3-18.

93. Dyachenko P, Monelise A, Shustak A, Ziv M, Rozenman D. Nail Disorders in patients with chronic renal failure and undergoing haemodialysis treatment: a case control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;23:340-4.
94. Wang CC, Tang CH, Huang SY, Huang KC, Sue YM. Risk of non-melanoma skin cancer in patients with chronic kidney disease and its relationship to uraemic pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2017 Nov;97:1230-1234. doi: 10.2340/00015555-2762. PMID: 28795762.
95. Ghorbani A, Ghobadi A, Nasrollahzadeh D, Davoudi A. Challenges in hemodialysis patients: A descriptive study in South-East of Iran. *J Nephropharmacol*. 2021;10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7897230/>
96. Shariati A, Jahromi MK, Kazemi M, et al. The effects of hemodialysis on quality of life in Iranian patients: A systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18:366. doi:10.1186/s12955-020-01529-7
97. Hajheydari Z, Makhloogh A. Cutaneous and mucosal manifestations in patients on maintenance hemodialysis. *Iran J Kidney Dis*. 2008;2:86-90.
98. Jeswani J, Bhardwaj A, Bhatt S. Correlation of Cutaneous Manifestations with the Severity of Disease in Patients with Chronic Kidney Disease and Effect of Hemodialysis: An Observational Study. *Dermatol AMJ*. 2024;1:52-62. doi:10.33590/dermatolamj/HZSA8667.
99. Peres LA, Passarini SR, Branco MF, Kruger LA. Skin lesions in chronic renal dialysis. *J Bras Nefrol*. 2014;36:42-7.
100. Tajbakhsh R, Dehghan M, Azarhoosh R, Haghighi A, Sadani S, Zadeh S, et al. Mucocutaneous manifestations and nail changes in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013;24:36-40.
101. Adegbidi H, Akpadjan F, Houngbo O, Vigan J, Degboe B, Agbessi N, et al. Epidemiological and Clinical Profile of Dermatoses Observed in Chronic Hemodialysis Patients at the National Teaching Hospital (NTH-HKM) of Cotonou, Benin. *Dermatol Res Pract*. 2020;2020:9186309.
102. Raiesifar Z, et al. Assessment of Skin Manifestations in End-Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis in Shahid Beheshti Hospital of Abadan and Vali-e-Asr Hospital of Khorramshahr. *Jundishapur J Chronic Dis Care*. 2019;8. doi: 10.5812/jjcdc.83381.
103. Specchio F, Carboni I, Chimenti S, Tambur P, Nistico S. Cutaneous Manifestations in Patients with Chronic Renal Failure on Hemodialysis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27:1-4.

104. Jang YH, Kim SM, Eun DH, Park KD, Park GH, Kim BS, et al. Validity and reliability of itch assessment scales for chronic pruritus in adults: A prospective multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):80-86. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.043.
105. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, Kerscher M, Itschert G, Dippel M, Staubach P. Diagnosis and treatment of xerosis cutis – a position paper. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2019;17: 3-33.
106. Sławińska M, Żółkiewicz J, Behera B, et al. Dermoscopy of Inflammatory Dermatoses (Inflammoscopy) in Skin of Color - A Systematic Review by the International Dermoscopy Society "Imaging in Skin of Color" Task Force. *Dermatol Pract Concept.* 2023;13(4 S1). doi:10.5826/dpc.1304S1a297S.
107. Enechukwu NA, Behera B, Ding DD, Lallas A, Chauhan P, Khare S, et al. Dermoscopy of Cutaneous Neoplasms in Skin of Color - A Systematic review by the International Dermoscopy Society "Imaging in Skin of Color" Task Force. *Dermatol Pract Concept.* 2023;13(4 S1). doi:10.5826/dpc.1304S1a308S.
108. Starace M, Alessandrini A, Piraccini BM. Dermoscopy of the Nail Unit. *Dermatol Clin.* 2021;39(2):293-304. doi:10.1016/j.det.2020.12.008.
109. Momose A, Kudo S, Sato M, Saito H, Nagai K, Katabira Y, Funyu T. Calcium ions are abnormally distributed in the skin of haemodialysis patients with uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Aug;19(8):2061-2066. doi: 10.1093/ndt/gfh287.
110. Kim GH, Choi BS, Cha DR, Chee DH, Hwang E, Kim HW, et al. Serum calcium and phosphorus levels in patients undergoing maintenance hemodialysis: A multicentre study in Korea. *Kidney Res Clin Pract.* 2014;33(1):52–7. doi: 10.1016/j.krcp.2013.12.003. [PubMed: 26877950]. [PubMed Central: PMC4714160].
111. Yang WL, Zhu XY, Zhu N, Su CY, Han QF, et al. What's the Optimal Lipids Level for Dialysis Patients? A Cohort Study from a Chinese Dialysis Center in a University Hospital. *PLoS One.* 2016;11(12). doi: 10.1371/journal.pone.0167258.
112. Suh SH, Oh TR, Choi HS, Kim CS, Bae EH, Oh KH, Han SH, Ma SK, Kim SW. Serum triglycerides level is independently associated with renal outcomes in patients with non-dialysis chronic kidney disease: Results from KNOW-CKD study. *Front Nutr.* 2022;9:1037618. doi: 10.3389/fnut.2022.1037618.

113. Li D, Wang A, Li Y, Ruan Z, Zhao H, et al. Nonlinear relationship of red blood cell indices (MCH, MCHC, and MCV) with all-cause and cardiovascular mortality: A cohort study in U.S. adults. *PLoS One*. 2024;19(8). doi: 10.1371/journal.pone.0307609.
114. Damayanti D, Putri NSP, Triesayuningtyas DC, Firdausi H, Astindari, Indranarum T, Mappamasing H. The correlation between comorbid factors and xerosis cutis in elderly. *J Pak Assoc Dermatol*. 2023;33(2):507-512.
115. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):223-235. doi: 10.1007/s40257-017-0323-8.
116. Gimenez-Arnau AM. Xerosis Means “Dry Skin”: Mechanisms, Skin Conditions, and Its Management. In: Thyssen J, Maibach H, editors. *Filaggrin*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. p. 337-345. doi: 10.1007/978-3-642-54379-1_22.
117. Combs SA, Teixeira JP, Germain MJ. Pruritus in Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2015;35(4):383-391. doi:10.1016/j.semnephrol.2015.06.010.
118. Shirzadian Kebria A, Aryanian Z, Choobdar A, Akbari R. Dermatological manifestations in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Caspian J Intern Med*. 2023 Autumn;14(4):728-731. doi: 10.22088/cjim.14.4.728.
119. Rashpa RS, Mahajan VK, Kumar P, Mehta KS, Chauhan PS, Rawat R, Sharma V. Mucocutaneous Manifestations in Patients with Chronic Kidney Disease: A Cross-sectional Study. *Indian Dermatol Online J*. 2018;9(1):20-26. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_160_17.
120. Schricker S, Kimmel M. Unravelling the pathophysiology of chronic kidney disease-associated pruritus. *Clin Kidney J*. 2021;14(Suppl 3):i31. doi:10.1093/ckj/sfab200.
121. Cheng AY, Wong LS. Uremic Pruritus: From Diagnosis to Treatment. *Diagnostics*. 2022;12(5):1108. doi:10.3390/diagnostics12051108.
122. Dwiyanara RF, Tsaqilah L, Sukesu L, Setiawan, Avriyanti E, Suhada KU, Zahira NI. Characteristics of Xerosis, Pruritus, and Pallor in Stage 5 Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Hemodialysis at Dr. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:2613-2621. doi: 10.2147/CCID.S418776.
123. Sukul N, Zhao J, Pisoni RL, Walpen S, Schaufler T, Asgari E, et al. Pruritus in hemodialysis patients: longitudinal associations with clinical and patient-reported outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2023;82:666-676. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.04.008.

124. Wang CCY, Wu HHL, Ponnusamy A, Pye I, Woywodt A. Pruritus in Chronic Kidney Disease: An Update. *Allergies*. 2022;2:87-105. doi:10.3390/allergies2030009.
125. Eraky AM, Yerramalla Y, Khan A, Mokhtar Y, Alamrosy M, Farag A, et al. Beta-Blockers as an Immunologic and Autonomic Manipulator in Critically Ill Patients: A Review of the Recent Literature. *Int J Mol Sci*. 2024;25:8058. doi:10.3390/ijms25158058.
126. Sharma D, Farrar JD. Adrenergic regulation of immune cell function and inflammation. *Semin Immunopathol*. 2020;42:709-717. doi:10.1007/s00281-020-00829-6.
127. Kim K, Joo J, Sung HK, et al. Associations of serum liver enzyme levels and their changes over time with all-cause and cause-specific mortality in the general population: a large-scale national health screening cohort study. *BMJ Open*. 2019;9. doi:10.1136/bmjopen-2018-026965.
128. Wang Z, Li J, Jing J, Zhang Z, Xu Q, Liu T, Lin J, Jiang Y, Wang Y, Wang A, Meng X. Impact of alkaline phosphatase on clinical outcomes in patients with ischemic stroke: a nationwide registry analysis. *Front Neurol*. 2024;15. doi:10.3389/fneur.2024.1336069.
129. Lewis JL III. Hyperparathyroidism. *Merck Manual Professional Edition*. 2023 Jan. Available from: <https://www.merckmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/parathyroid-disorders/hyperparathyroidism>.
130. Liu Y, Zhao Y, Gao X, Liu J, Ji F, Hsu YC, Li Z, Nguyen MH. Recognizing skin conditions in patients with cirrhosis: a narrative review. *Ann Med*. 2022 Dec;54:3017-3029. doi: 10.1080/07853890.2022.2138961.
131. Tatu AL, Elisei AM, Chioncel V, Miulescu M, Nwabudike LC. Immunologic adverse reactions of β -blockers and the skin. *Exp Ther Med*. 2019 Aug;18:955-959. doi: 10.3892/etm.2019.7504. Epub 2019 Apr 18. PMID: 31384329; PMCID: PMC6639944.
132. Alhazmi AM, Basendwh MA, Aman AA, Dajam M, Aljuhani TS. The Role of Systemic and Topical Beta-Blockers in Dermatology: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 Jan;13:29-49. doi: 10.1007/s13555-022-00848-1. Epub 2022 Nov 22. PMID: 36414845; PMCID: PMC9823192.
133. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>

134. Bramania PK, Ruggajo P, Bramania R, et al. Prevalence of malnutrition inflammation complex syndrome among patients on maintenance haemodialysis at Muhimbili National Hospital in Tanzania: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2020;21:521. doi: 10.1186/s12882-020-02171-3.
135. Al-Jabi SW, Rajabi NS, Koni AA, et al. A multicenter descriptive analysis of anemia management in hemodialysis patients and its association with quality of life. *BMC Nephrol.* 2023;24:197. doi: 10.1186/s12882-023-03254-7.
136. Mugendi GA, Mutua FM, Natale P, Esterhuizen TM, Strippoli GFM. Calcium channel blockers for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10. doi: 10.1002/14651858.CD011064.pub2.
137. Omae K, Yoshikawa M, Sakura H, et al. Efficacy of antihistamines on mortality in patients receiving maintenance hemodialysis: an observational study using propensity score matching. *Heart Vessels.* 2017;32:1195-1201. doi: 10.1007/s00380-017-0989-0.
138. Sumida K, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Inflammation in patients with kidney function impairment. In: Berns JS, Taylor EN, editors. *UpToDate.* 2023 Aug 29 [cited 2024 Aug 28]. Available from: <https://www.uptodate.com>
139. Brzeźniakiewicz-Janus K, Rupa-Matysek J, Tukiendorf A, et al. Red Blood Cells Mean Corpuscular Volume (MCV) and Red Blood Distribution Width (RDW) Parameters as Potential Indicators of Regenerative Potential in Older Patients and Predictors of Acute Mortality – Preliminary Report. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;16:711-717. doi:10.1007/s12015-020-09977-6.
140. Mikhail A, Brown C, Williams JA, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol.* 2017;18:345. doi:10.1186/s12882-017-0688-1.
141. Chawla R, Sahu J, Punyani H, et al. Evaluation of platelet volume indices as predictive biomarkers of microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2021;41:89-93. doi:10.1007/s13410-020-00852-1.
142. Aqil N, Nassiri A, Gallouj S, Mernissi FZ. Nail Disorders in Patients with Chronic Renal Failure. *J Dermatol Res Ther.* 2019;5:065. doi:10.23937/2469-5750/1510065.
143. Vidyasagar P, Praveen B. Toe nail changes in diabetes mellitus. *IP Indian J Clin Exp Dermatol.* 2021;2021:13299. doi:10.18231/j.ijced.2021.008.

144. Tercedor J, López Hernández B, Ródenas JM. Nail diseases in haemodialysis patients: case-control study. *Br J Dermatol*. 2001;144:445-446. doi:10.1046/j.1365-2133.2001.04062.x.
145. Shemer A, Sakka N, Daniel CR. Nail Diseases Among Renal Patients. In: Nunley J, Lerma E, eds. *Dermatological Manifestations of Kidney Disease*. New York, NY: Springer; 2015. doi:10.1007/978-1-4939-2395-3_14.
146. Pradhan M, Chhetri G, Rai D, Paudel S. Cutaneous manifestations in patients with chronic kidney disease on hemodialysis and its correlation with renal function, dialysis cycle and haemoglobin. *BJHS*. 2018;3:468-74.
147. Saeedi P, Shavandi A, Meredith-Jones K. Nail properties and bone health: A review. *J Funct Biomater*. 2018 Apr 23;9:31. doi: 10.3390/jfb9020031. PMID: 29690604; PMCID: PMC6023356.
148. Brandenburg VM, Ureña Torres PA. Calciphylaxis and Vitamin D. In: Ureña Torres P, Cozzolino M, Vervloet M, editors. *Vitamin D in Chronic Kidney Disease*. Cham: Springer; 2016. p. 384-402. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-32507-1_22.
149. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7
150. Choo PJ, Taing MW, Teoh L. A retrospective study of drugs associated with xerostomia from the Australian Database of Adverse Event Notifications. *Int J Pharm Pract*. 2022 Dec;30:548-553. doi: 10.1093/ijpp/riac051.
151. Mallon E, Powell S, Mortimer PS, Ryan TJ. Human skin water content and climate. *Br J Dermatol*. 1997;137:891-899.
152. Denda M, Sato J, Masuda Y, Tsuchiya T, Koyama J, Kuramoto M, et al. Exposure to a dry environment enhances epidermal permeability barrier function. *J Invest Dermatol*. 1998;111:858-63.
153. Kim SM, Lim KM. Seasonal Variation of Skin Hydration, Sebum, Scaling, TEWL and Skin Surface Temperature in Koreans. *J Dermatol Sci*. 2013;71:79-88.
154. Firooz A, Sadr B, Babakoohi S, Sarraf-Yazdy M, Fanian F, Kazerouni-Timsar A, et al. Variation of biophysical parameters of the skin with age, gender, and body region. *Sci World J*. 2012;2012:386936.
155. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, et al. Calcific uraemic arteriolopathy (calciphylaxis): Data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:126-32.

156. Ko MJ, Huang JW, Wu HY, Tsai WC, Hsu LY, Tsai PH, et al. Risk of skin cancer among patients with chronic kidney disease treated with ultraviolet B phototherapy for uraemic pruritus: A nationwide cohort study. *Acta Derm Venereol.* 2021;101. doi: 10.2340/00015555-3758.
157. Tan ECK, Lexomboon D, Sandborgh-Englund G, Haasum Y, Johnell K. Medications that cause dry mouth as an adverse effect in older people: A systematic review and metaanalysis. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(1):76-84. doi: 10.1111/jgs.15151.
158. Fein MN, Fischer DA, O'Keefe AW, et al. CSACI position statement: Newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:61. doi: 10.1186/s13223-019-0375-9.
159. Mackensen GB. Pharmacology of anticoagulants, antithrombotics, and antiplatelet drugs. In: Farag E, Argalious M, Tetzlaff JE, Sharma D, editors. *Basic Sciences in Anesthesia.* Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 249-258. doi: 10.1007/978-3-319-62067-1_14.
160. Moon SJ, Kim DK, Chang JH, Kim CH, Kim HW, Park SY, et al. The impact of dialysis modality on skin hyperpigmentation in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2803-9. doi: 10.1093/ndt/gfp143.

КРАТКА БИОГРАФИЈА НА АВТОРОТ

Асистент д-р Ивана Дохчева Карајованов е родена на 21 декември 1984 година. Средното образование го завршува во гимназијата „Јосип Броз Тито“ во Скопје, а дипломира на Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во 2010 година, стекнувајќи се со титулата доктор по медицина. Во периодот од 2011 до 2015 година успешно завршува специјализација по дерматовенерологија, по што станува лиценциран специјалист. Од 2015 година работи на ЈЗУ Универзитетската клиника за дерматологија во Скопје, а од февруари 2016 година е асистент на Катедрата за дерматовенерологија на истиот факултет. Во академската 2016/2017 година се запишува на докторски студии во областа на клиничка медицина.

Во периодот од 2013 до 2015 година, работи за „Медикал Аутсорсинг ДООЕЛ“ Скопје, вршејќи транскрипција на медицински податоци за клиници од Калифорнија, САД. Во периодот 2017-2019 година е надворешен соработник на ЈЗУ Геронтолошки завод „13 Ноември“ во Скопје, со фокус на третман на декубити и хронични рани. Од 2018 до 2019 година соработува со младинскиот центар „Сакам да знам“ при ХЕРА, практикувајќи дијагностика и третман на сексуално преносливи инфекции.

Од ноември 2020 до мај 2022 година е координатор на Ковид центарот при Клиниката за дерматологија. Во 2022 година станува дел од тимот на „Етерна Белград – Скопје“ каде што е сертифициран практичар за естетски и ласерски процедури, вклучувајќи дермални импланти. Нејзина потесна област е доплер дијагностика на периферна циркулација, третман на хронична венска инсуфициенција, хронични рани, муко-кутана патологија кај хронична бубрежна болест, дијализни и трансплантирани пациенти, клиничка дерматологија, сексуално преносливи инфекции и естетска дерматологија.

Секретар е на Здружението на дерматовенеролози на РСМ од 2021 година, со одговорност за организација на програмски научни активности и настани. Од 2021 до 2023 година е член на Комисијата за инвалидски и семејни пензии при Министерството за труд и социјална политика, а од 2022 година членува и во Комисијата за поствакцинални компликации за вакцина против Ковид-19 при Министерството за здравство.

Во текот на својата кариера, д-р Дохчева Карајованов постојано ја надградува својата експертиза преку континуирани медицински едукации и учество на меѓународни конференции, конгреси и симпозиуми, а има објавено повеќе научни трудови во меѓународни рецензирани списанија. Како асистент и истражувач, активно учествува во развојот на наставните програми и во реализација на клинички студии и проекти.