

별첨 1

자료추출 및 비뚤림위험 평가

1. 비뚤림위험 평가

Quality In Prognosis Studies (QUIPS) 도구

연번(Ref ID)	#4	
1저자(출판연도)	Lee (2022)	
영역	비뚤림 위험	사유
1. Study Participation 연구 대상	<input type="checkbox"/> High <input checked="" type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Low	연구표본의 목표 인구집단에 대한 대표성 확보 - 적절한 참여조건, 관심 모집단에 대한 설명의 충분, 참여/배제기준의 적절성 등 - 단일병원에 입원한 환자로 대표성 확보에 제한이 있음 - 정해진 기간 내 연속적으로 진단받은 전수 환자를 후향적으로 수집 - Lacunar infarction 진단 및 검색 부위: MRI 영상판독검사 결과와 신경과 전문의 2인의 판독결과 합의된 환자로 타당성과 신뢰성을 확보하기 위한 노력을 기함 - 선정 및 배제기준에 대해 명확하게 제시함
2. Study Attrition 연구의 탈락	<input type="checkbox"/> High <input checked="" type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Low	연구에서 탈락이 없는 대상과 탈락이 있는 대상의 대표성 평가 - Supplementary data를 통해 탈락 환자의 배제사유와 인원을 제시하였으며, 자료 불충분으로 제외된 환자(15명)이며, 추적관찰 72시간 이후에 등록된 환자(25명)는 제외 - 탈락된 환자의 정보 제시는 불충분한 자료 대상자를 제외하여 특성비교가 불가할 것으로 예상되어 추가적인 비뚤림 위험을 고려하지 않음
3. Prognostic Factor Measurement 예후·요인 측정	<input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Moderate <input checked="" type="checkbox"/> Low	예후요인의 측정의 타당성 - 예후요인의 설명·정의 명백한 기술, 측정방법의 타당성과 신뢰성 확보, 예후요인에 대한 결측자료 적절한 방법 등 제시 - 혈액검사에 대해 설명·정의(DBV/SBV)에 대해 기술함. 측정방법 및 해당 검사의 측정방법과 신뢰성에 대한 reference 문헌을 제시함 - 혈액검도검사 결측자료 없음 - 증상발현에서 채혈시점이 등록된 환자마다 다양하나, 증상발현 후 72시간 이내 환자만 포함하였으며, 선형회귀분석을 통해 채혈시점과 혈액 점도에 미치는 영향이 미미함을 추가분석을 통해 제시함
4. Outcome Measurement 결과 측정	<input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Moderate <input checked="" type="checkbox"/> Low	관심결과치는 모든 대상자에게 유사하게 측정되며, 예후요인과 결과변수는 독립적으로 측정됨 - 예후요인과 결과변수는 독립적으로 측정됨 - 결과변수인 END의 발현여부는 신경과전문의에 의해 NIHSS 점수 변화에 따라, 신경학적 기능소실여부를 판정함 - 결과를 측정하는 방법과 세팅은 연구대상자가 모두에게 동일하게 적용됨
5. Study Confounding 교란 변수	<input type="checkbox"/> High <input checked="" type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Low	주요 잠재적 교란변수의 통제 적절성 - 주요 혈액학적 교란변수들을 측정하고 기저시점에 두 군간의 차이를 확인함: hemoglobin, hematocrit, white blood cell counts, erythrocyte sedimentation rate, glyated hemoglobin, creatinine, fibrinogen, d-dimer level, initial glucose - Subgroup analyses with logistic regression 분석을 통해 conducted for age, sex, premorbid disease, risk factors,

연번(Ref ID)		#4
1저자(출판연도)		Lee (2022)
영역	비뚤림 위험	사유
		<p>initial neurological deficits, location of ischemic lesion, and presence of relevant artery stenosis 확인함</p> <ul style="list-style-type: none"> - 모든 연구대상자에게 동일하게 적용됨 - 교란변수 제한점: 치료기간동안의 정맥 수액요법의 종류, 주입량을 수집하지 못해 교란변수로서 보정하지 못함
<p>6. Statistical Analysis and Reporting</p> <p>통계분석과 보고</p>	<input type="checkbox"/> High <input checked="" type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Low	<p>통계 분석방법의 적절성, 모든 일차연구결과의 보고 및 분석전략의 선택 적절성 평가</p> <ul style="list-style-type: none"> - 등록된 환자의 전수를 분석함 - 연구설계에 적절한 통계분석방법을 제시함 - 프로토콜의 사전 공개 중이나 해당 연구방법과 결과분석을 제시한 프로토콜이 아니며, 코호트 모수에 대한 프로토콜임 <p>* Yonsei Stroke Cohort (Registry Number NCT03510312)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 선택적 결과보고는 확인되지 않음

연번(Ref ID)		#18
1저자(출판연도)		Song (2021)
영역	비뚤림 위험	사유
1. Study Participation 연구 대상	<input type="checkbox"/> High <input checked="" type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Low	<p>연구표본의 목표 인구집단에 대한 대표성 확보</p> <ul style="list-style-type: none"> - 적절한 참여조건, 관심 모집단에 대한 기술, 참여/배제기준의 적절성 등 검토: 정해진 기간 내 연속적으로 진단받은 전수 환자를 후향적으로 수집함 - CT/MRI 영상판독검사의 결과와 진단 환자를 전수 등록함
2. Study Attrition 연구의 탈락	<input checked="" type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Low	<p>연구에서 탈락이 없는 대상과 탈락이 있는 대상의 대표성 평가</p> <ul style="list-style-type: none"> - 탈락된 환자에 대한 정보 제시가 불충분하며, 추적관찰, 정보불충분으로 제외된 환자수 등을 제시하지 않음 - 탈락된 대상자에 대한 정보 수집을 시도했거나 추적관찰 시 탈락 사유, 배제된 환자 등의 고려, 대표성 확보를 위한 시도가 없음
3. Prognostic Factor Measurement 예후·요인 측정	<input type="checkbox"/> High <input checked="" type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Low	<p>예후요인의 측정의 타당성</p> <ul style="list-style-type: none"> - BV의 설명·정의 등을 기술함 측정방법의 타당성과 신뢰성 확보, 예후요인에 대한 결측자료 적절한 방법 등을 제시함. 제한점에 부가적인 정보가 부족하고 변화여부에 대해 적용하지 않았다고 제시함 - 항혈전치료 및 수액요법이 진행되기 전에 채혈로 BV 측정함을 제시함
4. Outcome Measurement 결과 측정	<input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Moderate <input checked="" type="checkbox"/> Low	<p>관심결과는 모든 대상자에게 유사하게 측정되며, 예후요인과 결과변수는 독립적으로 측정됨</p> <ul style="list-style-type: none"> - 결과변수에 대한 정의가 명확하고 결과측정 방법이 타당하고 신뢰성을 확보하고자 시술관련 관련 변수를 정량적으로 제시하고 해당 결과측정과 관련된 Reference와 근거를 제시함 - 결과 측정방법과 임상세팅은 연구대상자가 모두가 동일하게 적용됨
5. Study Confounding 교란 변수	<input type="checkbox"/> High <input checked="" type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Low	<p>주요 잠재적 교란변수의 통제 적절성</p> <ul style="list-style-type: none"> - 주요 교란변수들을 측정하고 다수 교란변수들에 대해 명백하게 제시함 - 측정방법의 타당성과 신뢰성 확보, 교란변수 측정방법과 세팅은 모든 참여자에게 동일함 - 교란변수에 대한 결측자료 등은 불분명함 - 분석에서 잠재적 교란변수에 대해 제한점으로 제시하고 bias 영향에 대해 언급함
6. Statistical Analysis and Reporting 통계분석과 보고	<input type="checkbox"/> High <input checked="" type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Low	<p>통계 분석방법의 적절성, 모든 일차연구결과의 보고 및 분석전략의 선택 적절성 평가</p> <ul style="list-style-type: none"> - 프로토콜 사전 공개는 하지 않았으며, 선택적 결과보고는 불분명함 - 전반적인 통계분석방법과 결과제시는 적절함

2. 자료추출

연번(Ref ID)	#4
1저자(출판연도)	Lee (2022)
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> 연구수행국가: 한국 연구설계: 후향적 코호트 연구 연구목적: 혈액점도의 상승은 lacunar infarction 환자에서 조기 신경학적 악화(early neurological deterioration, END)의 발생과의 연관성을 확인하고 혈액점도가 lacunar infarction 환자에서 조기 신경학적 악화(early neurological deterioration, END)의 예측 마커라는 가설을 검증하고자 함 * 혈액점도는 미세혈관 관류의 주요 인자임
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> 연구대상자: 급성 허혈성 뇌졸중 환자 혹은 일과성 허혈성 발작 환자 - 대상자 정의 : 혈관조영제를 통한 CT 혹은 MRI 영상검사를 받고 급성 뇌졸중 혹은 일과성 허혈성 발작을 진단으로 신경계 뇌졸중 병동에 입원한 환자 · 선택기준: 심전도검사, 흉부 X-ray 검사, 표준혈액검사, 뇌졸중 입원에 따른 지질 프로파일 검사, 경식도 심초음파 검사*를 받은 환자 * 의식저하, 뇌 손상, 전신상태 불량, 삼킴곤란, 기관지 삽관 등 서면동의서를 받기 힘든 환자는 검사를 제외함 · 제외기준: 뇌경색 진단 소분류 중 lacunar infarction이 아닌 환자(950명), 증상 발생 후 72시간이 지난 후에 입원한 환자(25명), 데이터가 불충분한 환자(15명) · 대상자 수: 178명 - END가 있는 환자(33명), END가 없는 환자(145명) * END : early neurologic deficit · 검사법: Scanning capillary tube viscometer (Hemovister, Pharmode Inc., Seoul, Korea). - (중재/비교) 시술명(장비, cut off), 참고표준검사 등 · SBV 기준: 전단율 $300s^{-1}$ 28.8~71.0 mP (2.88~7.10 cP) · DBV 기준: 전단율 $5s^{-1}$ 84.9~558.2 mP (8.49~55.82 cP) · 주요 측정변수의 정의 - 교란변수 : hemoglobin, hematocrit, white blood cell counts, erythrocyte sedimentation rate, glycosylated hemoglobin, creatinine, fibrinogen, d-dimer level, initial glucose - Nonsignificant relevant artery stenosis was defined as <50% stenosis of artery where perforator originate or any relevant artery stenosis of infarcted area on angiography, as determined by a radiologist. - 뇌졸중 기능장애 척도: Poor pre-morbid functional status was defined as mRS 3-5 before index stroke. modified Rankin scale mRS · 결과변수의 정의 - 뇌졸중 신경학적 손상정도 측정도구: Initial neurologic severity was assessed on admission by a neurologist using the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). - Minor stroke: 초기 NIHSS score가 0-3인 경우 - END 정의 : 초기 입원시점에서 24시간 이내에 NIHSS score가 2점 이상 증가할 경우로 정의
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> · 검사 관련 부작용 및 합병증 - 결과 기술: 검체 확보(전혈)에 따른 이상반응 또는 부작용은 문헌 상에 언급이 없음 * 검사결과에 따른 치료방향 결정 등의 영향 등도 없음

연번(Ref ID)	#4
1저자(출판연도)	Lee (2022)

- **예후예측 - 후속질환 발생**
 - 결과변수: 1) Major adverse cardiovascular events (MACE): 없음
2) Total cardiovascular diseases (CVD)
3) Subsequent (i.e., recurrent) events : **END 발현 여부**
 - 추적관찰기간: 72시간
 - 보정변수: Initial NIHSS score, Nonsignificant relevant artery stenosis
 - 주요 결과: 이완기 혈액점도의 수준은 72시간 내에 조기 신경학적 결손의 발현과 유의한 관련성이 있음
 - END가 있는 환자(END 환자군)와 END 없는 환자(Non-END 환자군) 간의 기저시점 비교
 - ① 초기 NIHSS 수치가 END군이 유의하게 더 높음 (4 [IQR 3, 5] vs. 3 [IQR 1, 3]; P = 0.003)
 - ② Nonsignificant relevant artery stenosis 동맥협착증이 END군에서 유의하게 더 높음 (4 [IQR 3, 5] vs. 3 [IQR 1, 3]; P = 0.003)
 - END 환자는 END 없는 환자보다 DBV가 높았음(13.3mPa·s [IQR 11.8, 16.0] vs 12.3 mPa·s [IQR 11.0, 13.5], P = 0.023).
 - END 환자군과 END 없는 환자군 간의 SBV(3.9mPa·s [IQR 3.6, 4.2] vs 4.1mPa·s [IQR 3.7, 4.9], P = 0.189)에서는 유의한 차이를 확인할 수 없음(표 1).
 - 선형회귀분석을 통한 관련성을 확인한 결과, END가 있는 경우는 WBV가 가장 높은 사분위수를 가진 환자에서 가장 많이 발생했으며, DBV(사분위수의 경우 P = 0.016)에서 유의하지만, SBV의 경우 사분위수에서는 유의하지 않음(P = 0.189)(그림 1).
 - 다변량 로지스틱 회귀분석에서 DBV는 초기 NIHSS 점수와 유의하지 않은 관련 동맥협착의 존재에 대한 조정 후 END의 발생과 독립적으로 관련성이 있음(표 2).
 - END가 발생한 전방 부위 열공 경색 환자(lacunar infarction in anterior circulation)는 Non-END 환자군에 비해 DBV가 유의하게 더 높음(13.6mPa·s[IQR 11.8, 16.4] vs. 12.4mPa·s[IQR 11.0, 13.5]; P = 0.047). 단, END가 발생한 후방 부위 열공 경색 환자(lacunar infarction in posterior circulation)에서는 END와 DBV 간의 유의한 관련성을 확인하지 못함

연구결과-효과성

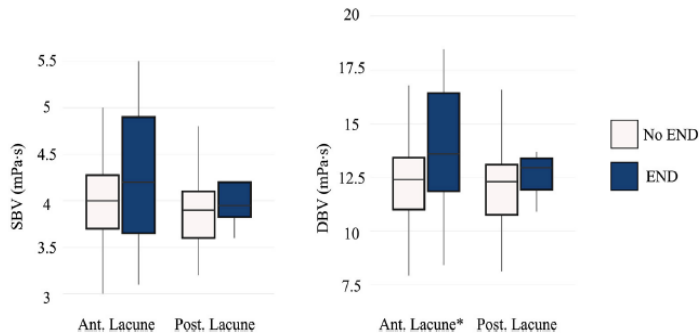


FIGURE 3
Comparison of blood viscosity between the END and non-END groups according to location of ischemic lesion. END, early neurologic deterioration; SBV, systolic blood viscosity; DBV, diastolic blood viscosity; Ant. Lacune, anterior lacunar infarction; Post. Lacune, posterior lacunar infarction. Patients with lacunar infarction in anterior circulation showed significant difference in END (P = 0.047). *p < 0.05.

- **의료결과에의 영향** : 보고 결과 없음
- **치료모니터링** : 보고 결과 없음
- **진단정확도**
 - 민감도, 특이도, 예측도 등 진단정확도 관련 결과지표는 문헌 상에 제시되지 않음

결론

이 연구에서 낮은 전단률에서의 혈액점도가 lacunar 경색증 환자에서 END의 발생과 관련이 있음을 보여 주었으며, 혈액 점도를 감소시키는 것이 경막 경색의 END를 예방하거나 치료하는 데 도움이 될 수 있다고 제안함
낮은 전단률(DBV)에서의 혈액 점도는 경막경색 환자에서 END의 발생과 관련이 있으며, 혈액 유동학적으로 lacunar 경색증 환자의 END의 병태생리학적 주요한 요인일 수 있음.

연번(Ref ID)	#4
1저자(출판연도)	Lee (2022)
비고	<ul style="list-style-type: none"> • This research was supported by a grant of Patient-Centered Clinical Research Coordinating Center (PACEN) funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant numbers: HI19C0481, HC19C0028). • The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest. • All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

* 제 1저자 기준

연번(Ref ID)	#18
1저자(출판연도)	Song (2021)
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> • 연구수행국가*: 한국 • 연구설계: 후향적 코호트 연구 • 연구목적: 대동맥 폐색(large artery occlusion, LAO)로 인해 시행하는 혈전 제거술 (Mechanical thrombectomy, MT)의 임상결과와 혈액점도(blood viscosity)의 영향을 확인 하고 관련 요인들을 분석하기 위함
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> • 연구대상자수: 238명 <ul style="list-style-type: none"> - 대상자 정의: 급성 허혈성 뇌졸중 환자 CT/MRI 영상판독을 통해 LAO 확인: occlusion of the intracranial carotid artery, middle cerebral artery, anterior cerebral artery, or posterior circulation (vertebral artery or basilar artery) - 선택/배제기준: 세부적인 상세내용에 대해 제시되지 않음 • 검사법: Scanning capillary tube viscometer (Hemovister, Pharmode Inc., Seoul, Korea). <ul style="list-style-type: none"> - (중재/비교) 시술명(장비, cut off), 참고표준검사 등 <ul style="list-style-type: none"> · SBV 기준: 전단율 300s⁻¹ · DBV 기준: 전단율 5s⁻¹ • 주요 측정변수의 정의 <ul style="list-style-type: none"> - 교란변수 : white blood cells, red blood cells, hemoglobin, hematocrit, platelets, total protein, blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), BUN/Cr ratio, fibrinogen, D-dimer, fibrin degradation products, High-sensitivity C-reactive protein, and lipoproteins - 결과변수 : <ul style="list-style-type: none"> · NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS; range, 0-42, with Higher score indicating more severe neurological deficit) · mRS ; the modified Rankin Scale (mRS) score (favorable clinical outcome was defined as mRS score of 0-2 at 3 months), · Symptomatic intracerebral hemorrhage (any hemorrhage with an increase of ≥4 points on the total NIHSS score after MT · Mortality at 3 months · Radiological outcomes: <ol style="list-style-type: none"> ① Recanalization was defined as a Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) grade of 2b or 3, ② the firstpass reperfusion (FPR) indicates achievement of modified TICI (mTICI 2b or 3) with the first pass of thrombectomy devices ③ total number of stent passages for successful recanalization ④ The length of the thrombus was measured in the patient's angiography images and was defined as the length of the lesion artery not contrasted on angiography.

연번(Ref ID)	#18
1저자(출판연도)	Song (2021)
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> • 검사 관련 부작용 및 합병증 - 결과 기술: 검체 확보(전혈)에 따른 이상반응 또는 부작용은 문헌 상에 언급이 없음 * 검사결과에 따른 치료방향 결정 등의 영향 등도 없음
연구결과-효과성	<ul style="list-style-type: none"> • 예후예측 - 기타 · 3개월 추적관찰기간동안의 첫 재관류의 여부에 따라, 뇌혈관 출혈증상 발생비율과 사망비율을 보고하였으며, FPR(First pass reperfusion) 군과 non-FPR (non-First pass reperfusion)군 간에 유의한 차이는 없음 · 혈액점도수준에 따른 뇌혈관 출혈증상 발생비율과 사망비율은 제시하지는 않음 - 수축기 및 확장기 혈액점도와 첫 재관류와의 관련성: <ul style="list-style-type: none"> · ROC (Receiver operating characteristic) 분석 결과 : the best DBV cut-off : 10.55 (cP), the best SBV cut-off : 3.65 (cP), · SBV (AUC) 0.772, 95% CI 0.710-0.833; $p < 0.001$ · DBV (AUC) 0.792, 95% CI 0.730-0.853, $p < 0.001$ - 확장기 혈액점도의 수준(cut-off:10.55)에 따른 임상적 시술 결과 비교 <ul style="list-style-type: none"> · 시술시간, Thrombus 길이, 스텐트 수, 첫 재관류여부는 유의하게 차이가 있음($p = <0.001$) - 수축기 및 확장기 혈액 점도와 첫 재관류와의 관련성: <ul style="list-style-type: none"> · 다중 로지스틱 회귀분석 결과, 높은 DBV는 FPR 실패와 관련 있음(OR 2.82, 95% CI 1.64-4.22; $p = 0.001$). · DBV의 상승은 SBV 증가, hematocrit 수치, BUN/Cr 비율과 관련이 있음($p = <0.001, 0.004, \text{ and } 0.002$). • 의료결과에의 영향 : 보고 결과 없음 • 치료모니터링 : 보고 결과 없음 • 진단정확도 <ul style="list-style-type: none"> - 민감도, 특이도, 예측도 등 진단정확도 관련 결과지표는 문헌 상에 제시되지 않음
결론	<p>동 연구에서 병원 입원 시 상승된 혈액점도는 LAO로 인해 MT를 받은 환자의 FPR 실패와 관련이 있음. 특히 높은 DBV는 FPR 실패의 예측요인이 될 수 있음</p> <p>또한 DBV가 낮은 환자에 비해 DBV가 높은 환자에서 혈전 길이가 더 길고 재관류를 위한 스텐트 수가 증가됨을 확인함</p> <p>또한 DBV의 상승은 SBV, 헤모글로빈 수치 및 BUN/Cr 비율의 증가와도 관련이 있음</p>
비고	<p>This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. All study protocols received full approval from local ethical committee.</p>

* 제 1저자 기준