

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİYALİZE GİREN HASTALARDA PRURİTUS SIKLIĞI ve
ŞİDDETİ İLE IL-2, IL-6, TNF- α ve LEPTİN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sadık YILMAZ

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Vahide BAYSAL AKKAYA

“BU TEZ SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA PROJELERİ YÖNETİM
BİRİMİ TARAFINDAN 1606-TU-08 PROJE NO'SU İLE DESTEKLENMİŞTİR”

2009-İSPARTA

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasını gerçekleştirmem sırasında ve tüm asistanlık eğitimim süresince bana verdikleri katkılardan dolayı, her zaman desteklerini hissettiğim değerli danışman hocam Prof. Dr. Vahide BAYSAL AKKAYA'ya,

Asistanlık eğitimim boyunca bana çok emekleri geçen, bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Pınar YÜKSEL BAŞAK, Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM, Yrd. Doç. Dr. Ali Murat CEYHAN ve Yrd. Doç. Dr. İjlal ERTURAN'a,

Asistanlığım süresince birlikte zevkle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve Dermatoloji personeline,

İntörlülüğümden beri birlikte çalışmış olmaktan zevk aldığım ve gurur duyduğum, bu tezim aracılığıyla asistanlığımda da çalışma fırsatı bulduğum değerli büyüğüm, hocam Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR'a,

Tezimin tamamlanmasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Mehmet Tuğrul SEZER'e, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi, Özel Medisparta Diyaliz Merkezi ve Özel IDC Akdeniz Diyaliz Merkezi doktor ve hemşirelerine, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı asistanlarından yol arkadaşım Dr. H.Yusuf KARA'ya,

Tüm öğrenim hayatım boyunca bana hep inanan, güvenen aileme,

Son olarak; zorlu geçen bir altı yılda bana her zaman, her konuda inanıp destekleyen ve cesaretlendiren çok sevgili eşim Emb. Aylin YILMAZ'a ve tabii ki altı yıldır yolumu gözleyen, tezimin ne zaman biteceğini soran, hayatımın anlamı, yaşam kaynağım, dünya tatlısı kızım Su YILMAZ'a,

TEŞEKKÜRÜ bir borç bilir, şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Kronik Böbrek Yetmezliği.....	3
2.1.1. Tanımı ve Evreleri.....	3
2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etyoloji.....	5
2.1.4. Tedavi Seçenekleri.....	5
2.1.4.1. Hemodiyaliz.....	6
2.1.4.2. Periton Diyalizi.....	8
2.1.4.3. Böbrek Transplantasyon.....	9
2.1.5. KBY Deri Bulguları.....	9
2.2. Üremik Pruritus.....	10
2.2.1. Tanım.....	10
2.2.2. Epidemiyoloji.....	12
2.2.3. Klinik Özellikleri.....	13
2.2.4. Etki ve Sonuçları.....	14
2.2.5. Patofizyoloji.....	15
2.2.6. Tedavi Seçenekleri.....	19
2.2.6.1. Topikal Tedaviler.....	20
2.2.6.2. Sistemik Tedaviler.....	22
2.2.6.3. Fiziksel Tedaviler.....	25
2.2.6.4. Cerrahi Tedaviler.....	26
2.2.6.5. Alternatif Tıp Yöntemleri.....	26
2.2.6.6. Etkili Diyaliz Yöntemleri.....	27
2.3-Leptin.....	28
2.3.1-Tanım.....	28
2.3.2- Sentezi ve Salınımı.....	28
2.3.3- Serum Leptin Düzeylerini Etkileyen Faktörler.....	29
2.3.4- Fonksiyonları ve Fizyolojik Etkileri.....	30
2.3.5- Leptinin İnflamasyon ve İmmünitadaki Yeri.....	31
2.3.6. Hemodiyaliz ve Leptin İlişkisi.....	32
3. MATERYAL - METOD.....	33
3.1. Olgu Seçimi.....	33
3.2. ÜP Tanı Kriterleri.....	34
3.3. Kaşıntı Şiddeti.....	34
3.4. Kserozis Şiddeti.....	34
3.5. Araştırmada Kullanılan Ölçekler.....	35
3.5.1. Vücut Kitle İndekslerinin (VKİ) Hesaplanması.....	35
3.5.2. Visüel Analog Skala (VAS) Kaşıntı Skorunun Hesaplanması.....	35
3.5.3. Kt/V Değerlerinin Hesaplanması.....	36
3.6. Örneklerin Toplanma ve Ölçüm Yöntemi.....	36
3.7. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	38
4.2. Hastaların KBY ve Hemodiyaliz ile ilgili özellikleri.....	39
4.3. Hastaların pruritus ile ilgili özellikleri.....	39
4.3.1. ÜP ile biyokimyasal tetkik sonuçlarının karşılaştırılması.....	39
4.3.2. Pruritus Süresi.....	43
4.3.3. Pruritus Lokalizasyonu.....	43
4.3.4. Pruritusun Günlük Dağılımı.....	43
4.3.5. Pruritus İle Diyaliz İlişkisi.....	43

4.3.6. Pruritus Sıklığı ve Günlük Ortaya Çıkma Süresi.....	44
4.3.7. Pruritus ile Aktiviteler Arası İlişki	44
4.3.8. Pruritus Şiddeti.....	44
4.3.9. Antipruritik Tedavi.....	47
4.3.10. ÜP'un Uykuya Etkisi	48
4.4. Hastaların Deri ve Tırnak Bulguları	48
4.4.1. Deri Bulguları	48
4.4.2. Tırnak Bulguları.....	49
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	51
ÖZET	59
SUMMARY.....	60
KAYNAKLAR	61

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığının tanımlayıcı kriterleri.....	4
Tablo 2. Kronik böbrek hastalığı evreleri.....	4
Tablo 3. Böbrek yetmezliğinde kullanılan ekstrakorporeal tedavi yöntemleri.....	7
Tablo 4. KBY'nde görülebilen dermatolojik bulgular.....	10
Tablo 5. ÜP tedavi seçenekleri.....	20
Tablo 6. Leptin düzeylerini etkileyen faktörler.....	30
Tablo 7. Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri.....	33
Tablo 8. ÜP'lu ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	38
Tablo 9. Hasta ile kontrol gruplarında biyokimyasal tetkik sonuçlarının ortalaması ve p değerleri.....	40
Tablo 10. Aktif kaşıntı varlığı ile biyokimyasal tetkik sonuçlarının karşılaştırılması..	42
Tablo 11. Pruritus şiddeti (ortalama VAS değerleri).....	44
Tablo 12. Kaşıntı şiddeti ile biyokimyasal tetkiklerin korelasyonları.....	46-47
Tablo 13. ÜP'un uykuya etkisi.....	48
Tablo 14. Hastaların kserozis şiddeti ile ilgili bulguları.....	49

KISALTMALAR

KBY	: Kronik böbrek yetmezliğine
ÜP	: Üremik pruritus
CRP	: C reaktif protein
IL	: İnterlökin
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
IFN-γ	: interferon gamma
Th	: T helper
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
RRT	: Renal replasman tedavisi
KHD	: Hemodiyaliz
PD	: Periton diyalizi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
Tx	: Böbrek transplantasyonu
SAPD	: Sürekli ayaktan periton diyalizi
OPD	: Otomatik Periton Diyalizi
NGF	: Sinir büyüme faktörü
PAR 2	: Proteinaz aktive reseptör tip 2
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
PTH	: Paratiroit hormon
5-HT3	: 5-hidroksitriptamin = serotonin
NSE	: Nöron spesifik enolaz
GLA	: Gama linoleik asit
Kt/V	: Diyaliz yeterliliğini saptamada kullanılan bir ölçüm
Ob	: Obez
kDa	: Kilodalton
LPS	: Lipopoliaskkarit
NK	: Naturel killer
G-CSF	: Granülosit koloni stimülan faktör
GF	: Growth faktör
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VAS	: Visüel analog skala
SDBK	: Serum demir bağlama kapasitesi
ELISA	: Enzim-linked immunosorbant assay
Ort	: Ortalama
SS	: Standart sapma
SPSS	: Sosyal Bilimler için İstatistik programı
β-MSH	: Beta melanosit stimülan hormon
ALT	: Alanin aminotransferaz
ve ark.	: ve arkadaşları

1. GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliğine (KBY) bağlı gelişen kaşıntı “üremik pruritus” (ÜP) olarak bilinmektedir. Çok sık görülmektedir ve prevalansı % 22 ile % 90 arasında değişmektedir (1). Generalize olabileceği gibi sırt ya da kol gibi bölgelere sınırlı olarak da görülebilir. ÜP’un şiddeti hastadan hastaya değişiklik göstermekle birlikte hastaları rahatsız etmektedir. Günümüzde ÜP etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir, birçok neden ileri sürülmüş olsa da daha çok multi-faktöriyel etmenler üzerinde durulmaktadır. Son zamanlarda inflamasyon ve proinflamatuvar faktörlerin pruritus oluşumundaki rolleri göz önüne alınarak ÜP’da da inflamatuvar mekanizmaların rolü olabileceği düşünülmektedir (2-4). Bunu destekleyen birçok çalışma vardır. Örneğin bazı çalışmalarda ÜP’lu hemodiyaliz hastalarında negatif akut faz reaktanlarından serum albumin, transferin düzeylerinin anlamlı şekilde düşük, CRP, ferritin gibi inflamatuvar proteinlerin ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ise yüksek olduğu bulunmuştur. ÜP’lu hastalarda Th1 farklılaşmasının ÜP’u olmayan hastalardan daha fazla olduğu gösterilmiştir (5,6).

Leptin helikal sitokin ailesine ait yağ hücresinden salgılanan ve negatif feedback mekanizması ile hipotalamusa etki ederek besin alımını baskılayan ve enerji harcamasını arttıran bir hormondur. Yapıca sitokinlere olan benzerliği nedeniyle sitokin olarak da sınıflandırılabilir. Hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hastalıklarda otoimmün yanıtların başlatılmasında ve modülasyonunda rol oynadığı bilinmektedir (7). Leptin doğal ve edinsel immünitede önemli rol oynamaktadır. Bir sitokin olarak timik hemostazı ve IL-1 ile Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- α) gibi akut faz reaktanlarını etkiler. Diğer proinflamatuvar sitokinler gibi lenfositlerden anti CD3 uyarımına neden olarak lenfositlerin Th1 yönünde farklılaşmasına yardımcı olur. Bilindiği gibi Th1 lenfositler pro-inflamatuvar yolları aktive eder. Leptin lenfosit proliferasyonu, aktivasyonu ve lenfositlerden sitokinlerin özellikle IL-2 ve IFN- γ salınımını sağlar ve monositlerden TNF- α ve IL-6 salınımını indükler (8-11).

Diyaliz hastalarında leptin düzeyleri değişik amaçlar için araştırılmış olmasına rağmen literatürde pruritus ile leptin arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir çalışmaya

rastlanmamıştır. Bu çalışmada, ÜP'da inflamatuvar mekanizmalar dolayısıyla proinflamatuvar sitokinlerin rolü olabileceği düşünülerek diyalize giren, prurituslu ve pruritusu olmayan hastalarda serum TNF- α , IL-2, IL-6 ve leptin düzeylerine bakılarak ÜP ile ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Böbrek Yetmezliği

2.1.1. Tanımı ve Evreleri

National Kidney Foundation (NKF) kılavuzu böbrek hasarının başlangıcından itibaren tüm hastalık spektrumunu tanımlamak için Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) ifadesini önermektedir. KBH temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60ml/dk/1,7m² nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (Tablo1). Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, ilerleyici ve geri dönüşsüz nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendromdur (12). Sıklıkla son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ile sonuçlanan ve pek çok etyolojik sebebi olan, patofizyolojik bir süreçtir. SDBY ise böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden, üremiden korunmak için hastaya sürekli olarak diyaliz ya da organ nakli gibi renal replasman tedavilerinin (RRT) uygulandığı klinik bir tablodur. Üremi, akut veya kronik böbrek yetmezliğinin sonucu oluşan ve organlardaki fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik ve biyokimyasal anormallikleri içeren bir sendromu tanımlar. Üremi; birçok kaynakta kronik böbrek yetmezliği ile eş anlamda kullanılmaktadır. Böbrek akut hasardan sonra fonksiyonlarını tekrar kazanabilirse de kronik hastalıklarının %90 ından fazlası SDBY ile sonuçlanır (13,14).

Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından üremik sendroma kadar değişen bir spektrum gösterir. Aslında böbrek yetersizliğinin evreleri birbirinin içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak, fonksiyonel değişiklik derecesine göre evreleme klinik ve tedavi planlanması açısından yararlıdır. Böbrek yetmezliğinin evreleri Tablo 2’de özetlenmiştir (12,15).

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığının tanımlayıcı kriterleri

- GFH'nda azalma olsun ya da olmasın 3 aydan uzun süren, böbreğin yapısal ya da fonksiyonel anormalliği ile tanımlanan Patolojik anormallikler ya da Böbrek hasarını gösteren belirteçler (Kan, idrar ya da görüntüleme testlerindeki anormallikler)
- Böbrek hasarı olsun ya da olmasın 3 ay veya daha uzun süren GFH azalması (60ml/dk/1,7m²)

Tablo 2 . Kronik böbrek hastalığı evreleri

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1.73 m ²)	Prevalans* (%)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥ 90	3,3
2	Hafif azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89	3
3	Orta derecede azalmış GFH	30-59	4,3
4	Ağır derecede azalmış GFH	15-29	0,2
5	Böbrek yetmezliği (son dönem)	<15 (veya diyaliz)	0,2

* National Health and Examination Survey (NHANES III) verilerine göre.

2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji

KBY günümüzde tüm dünyada sıklığı hızla artmakta olan bir hastalıktır. İki bin dört yılı sonu itibariyle tüm dünyada yaklaşık olarak 1,783,000 SDBY hastası varken bunların 1,371,000'i hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizine (PD) girmekte, 412,000'i de böbrek transplantasyonu (Tx) olarak takip edilmektedir (16). Ülkemizde ise 2007 yılı sonu itibariyle düzenli bir diyaliz (HD+PD) programında olan hasta

sayısı yaklaşık 45,000, böbrek transplantasyonu yapılan hasta sayısı da 1316 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi raporlarına göre 2007 yılında Türkiye’de RRT gerektiren SDBY nokta prevalansı milyon nüfus başına 709 olarak saptanmıştır. Bir önceki yıla göre prevalansta artma dikkati çekmektedir. KBH’nın tüm evreleri de hesaba katıldığında sıklığı toplumlararasıda büyük değişiklik göstermemektedir ve ortalama %10 dolayında olduğu bilinmektedir. Bu rakam Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) 1999-2004 döneminde %13,1 iken ülkemizde KBH’nın sıklığı bilinmemektedir. Bununla birlikte tek tedavi seçeneği RRT olan SDBY hastalarının sıklığı ülkemizde %0,06’dır. ABD’de ise % 0,1 düzeyindedir (12,17). ABD’de 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Taraması (Third National Health and Examination Survey, NHANES III) ABD’de KBH prevalansı %11 (19.2 milyon) olarak tespit edilmiştir. Bunlardan % 3.3’ü (5.9 milyon) evre 1, %3’ü (5.3 milyon) evre 2, %4.3 (7.6 milyon) evre 3, %0.2’si (400,000) evre 4 ve %0.2’si (300,000) evre 5’dir (18).

2.1.3. Etyoloji

KBY birçok nedene bağlı olarak gelişebilmektedir. Ancak bu nedenlerin sıklığı ülkeden ülkeye, ırka ve cinsiyete göre değişmektedir. Ülkemizde de Avrupa ve ABD’nde olduğu gibi KBY’nin en sık üç nedeni diabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik glomerülo nefrittir (17). Bununla birlikte hastaların yaklaşık %20’sinde etyolojik neden bilinmemektedir.

2.1.4. Tedavi Seçenekleri

SDBY olan hastalarda RRT seçenekleri olarak HD, PD ya da Tx kullanılmaktadır (13). SDBY bulunan hastalar her üç tedaviden de zaman içerisinde yararlanmak durumunda kalabilirler. Ülkemizde 2007 yılı sonu itibarıyla prevalan (mevcut) RRT uygulanan SDBY hastalarının %75,7’i HD, %10,2’si PD, %14,4’ü Tx hastasıdır (17).

Diyaliz yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini esas alan bir tedavi şeklidir. Su ve küçük molekül ağırlıklı maddeler membran deliklerinden kolayca geçerken proteinler gibi büyük molekül ağırlıklı maddeler geçemezler. Sıvı-solüt hareketi genellikle hastanın kanından diyalizata doğru olduğundan bu diyalizatın uzaklaştırılması ile hastanın sıvı-solüt dengesizliği normal değerlere yaklaştırılmış olur. Diyalizin difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Difüzyon, konsantrasyon farkına bağlı olarak solütlerin yer değiştirmesi, ultrafiltrasyon ise hidrostatik basınç ile birlikte suyun ve suyu takiben solütlerin membranın diğer tarafına hareketidir (13,14).

Deneysel olarak ilk hemodiyaliz 1913 yılında nefrektomize köpeklere uygulanmıştır. Periton diyalizi uygulaması ilk kez 1923 yılında yapılmıştır. İnsanda ilk hemodiyaliz uygulaması başlangıçta akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde 1946 yılında Willem Koff tarafından yapılmış ve 1960'lardan itibaren KBY olan hastalarda uygulanmaya başlanmıştır (14).

2.1.4.1. Hemodiyaliz

HD, hastadan alınan kanın ekstrakorporeal olarak ve bir makina yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek sıvı solüt içeriğinin yeniden düzenlenip hastaya geri verilmesi işlemidir. HD hastasının ortalama haftada üç kez ve dört saat süreyle diyalize girmesi gerekir. Bu işlem sırasında kanın ekstrakorporeal sistem içerisinde pıhtılaşmasını önlemek için antikoagülasyona ihtiyaç vardır. Son yıllarda böbrek yetmezliği tedavisinde kullanıma giren ve sayıları giderek artan ekstrakorporeal yöntemleri Tablo 3'de verilmiştir (13,19).

Tablo 3. Böbrek yetmezliğinde kullanılan ekstrakorporeal tedavi yöntemleri

<ul style="list-style-type: none"> • Hemodiyaliz <ul style="list-style-type: none"> Konvansiyonel HD Yüksek verimlilikli (high-efficiency) HD Yüksek akımlı (high-flux) HD • Hemofiltrasyon (HF) <ul style="list-style-type: none"> Aralıklı (intermittent) HF Sürekli Arteriyovenöz HF (CAVH) Sürekli Venovenöz HF (CVVH) • Hemodiyafiltrasyon (HDF) <ul style="list-style-type: none"> Aralıklı (intermittent) HDF Sürekli Arteriyovenöz HDF (CAVHD) Sürekli Venovenöz HF (CVVHD) • Hemoperfüzyon

Hemodiyaliz işleminin gerçekleştirilmesi için yeterli kan akımı sağlanması amacıyla kalıcı ve geçici vasküler giriş yolu gereklidir. Geçici vasküler giriş yolu sağlanmak için günümüzde en yaygın kullanılan yöntem çift lümenli bir kataterin femoral, subklaviyen veya internal juguler vene yerleştirilmesidir. Kalıcı vasküler giriş yolları ise arteriyovenöz greft ve arteriyovenöz fistüldür. Arteriyovenöz fistül, arter ile ven arasında bir pencere açılmasıdır. Sıklıkla distalden başlayarak ön kol ve kol kullanılır (19).

Hemodiyaliz işlemini gerçekleştiren aracın bölümleri;

1. Diyalizer (membran)
2. Diyaliz tedavisi için gerekli su ve su sistemleri
3. Diyaliz solüsyonu (diyalizat)
4. Diyaliz makinası (Kan pompası, diyaliz solüsyonunu ileten sistemler, monitörler).

Diyaliz membranının (diyalizer) bir tarafında hastanın kanı diğer tarafında ise makine tarafından hazırlanmış diyalizat bulunur. Diyalizin etkinliğini arttırmak

amacı ile diyalizat ve kan akımları ters yönlüdür. Diyalizerler hollow fiber (içi boş kapiller) veya paralel tabakalar yapısında olabilir. Membranların kimyasal içeriği selüloz, substituted selüloz, sentetik selüloz ve sentetik olabilir. HD'de klasik olarak sellüloz kuprofan membranlar kullanılmaktaydı. Yapısındaki selülozik birimler bakteri duvarındaki lipopolisakkaridlere benzediğinden en fazla immün uyarana neden olan membranlar olduğundan son zamanlarda yerlerini sentetik yapıda biyouyumlulukları daha iyi ve porları daha büyük membranlara bırakmaktadırlar. Bunlara örnek polisülfon, poliakrilonitrat ve polimetilmetakrilat yapısındaki membranlardır. Diyalizatlar da içerdikleri tampon sistemine göre asetatlı ve bikarbonatlı olmak üzere ikiye ayrılırlar. Ucuz ve eski olan asetatlı diyalizatların yerine biyouyumluluğu ve fizyolojik tampon özelliği daha iyi olan bikarbonatlı diyalizatlar kullanılmaktadır (13,19).

2.1.4.2. Periton Diyalizi

Diyaliz membranı olarak peritonun kullanıldığı, makine gereksinimi olmadan hastanın hastane dışında kendi kendine uygulayabileceği bir diyaliz yöntemidir. Diyalizat olarak vücuttan osmotik yolla atılması istenen maddeleri içermeyen ya da daha az oranda içeren, kandan uzaklaştırılması istenmeyen maddeleri ise kandaki ile aynı oranlarda içeren steril solüsyonlar kullanılır. Diyalizat periton boşluğuna doldurulduktan sonra belirli bir süre beklenir ve sonra sıvı boşaltılır. Periton diyalizi yöntemleri Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD) ve Otomatik Periton Diyalizidir (OPD). SAPD, genellikle günde dört kez diyalizat değişiminin yapıldığı en yaygın PD şeklidir. Sıvı ve tuzun yeterince atılmasından dolayı çok iyi kan basıncı kontrolü sağlar. Bu nedenle SAPD hastalarında su, tuz ve potasyum daha az tehlikelidir. OPD'nde ise 5 litrelik diyalizatlar, özel otomatik araçlar yardımı ile verilip alınması şeklinde yapılır (13).

2.1.4.3. Böbrek Transplantasyon

SDBY'nde kadavradan ya da canlı donörlerden yapılabilen böbrek transplantasyonu hastaların önceki yaşamlarına kavuşabilmeleri için uygulanacak en iyi tedavi şeklidir. O nedenle SDBY olan her hasta böbrek transplantasyon adayı olarak kabul edilmeli ve bu açıdan değerlendirilmelidir (13).

2.1.5. KBY Deri Bulguları

KBY'nden etkilenmeyen organ veya sistem hemen hemen yok gibidir. Deri etkilenen bu organlardan birisidir ve KBY'ne bağlı deri bulguları oldukça değişiktir. Kaşıntı KBY'nde en sık görülen rahatsızlık olarak dikkat çekmektedir (20,21). SDBY olan hastalarda tırnak değişikliklerine % 30 ile 50 arasında değişen oranlarda rastlanmaktadır (22). Tablo 4'de KBY'ne bağlı gelişen deri, tırnak ve oral mukoza bulguları özetlenmiştir.

Tablo 4. KBY’nde görülebilen dermatolojik bulgular (20,21).	
A) Deride görülen semptom ve bulgular	B) Tırnak lezyonları
Deri renginde değişiklik (Solukluk, deride kirli sarı-soluk renk, hiperpigmentasyon)	Tırnaklarda longitudinal çizgilenme
Kserozis	Half and half nail
Akkiz iktiyozis	Terry tırnağı
Elastozis	Tırnaklarda çabuk ve kolay kırılma
Deride peteşi, purpura, ekimoz.	Tırnak distrofisi
Deri turgorunda azalma	Beyaz tırnak
Üremik frost	Onikoliz
Pruritus	Splinter hemorajiler
Spesifik hastalıklar	Beau çizgileri
Perforan dermatozlar (Kyrle hastalığı, perforan folikülit, reaktif perforan kollagenoz)	Tırnaklarda lineer pigmentasyon
Foliküler hiperkeratoz	Pitting
Metastatik kalsifikasyon (benign nodüler kalsifikasyon, kalsiflaksi)	Koilonişi
Büllöz dermatozlar (Porfiria kutanea tarda, psödoporfiriya)	Subugual hiperkeratoz
Fototoksik reaksiyonlar	Lökonişi
Amiloid	C) Oral mukoza lezyonları
Prekanseroz ve kanseroz deri lezyonları	Kserostomi
Arterio-venöz şant dermatiti	Oral kandidiyazis
Psödokaposi sarkomu	Gingivostomatit
Enfeksiyonlar	Angüler keilitis
Nefrojenik fibrozan dermopati	D) Diğerleri
	Saçlarda seyreklik, alopesi, brittle hair,
	Red eyes (pingueculitis)

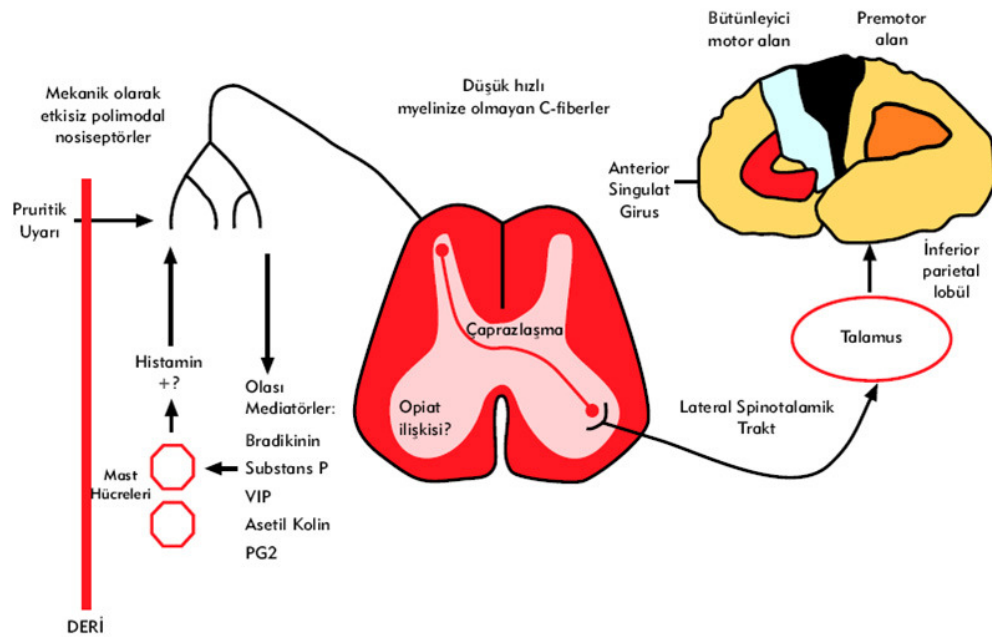
2.2. Üremik Pruritus

2.2.1. Tanım

Pruritus, altta yatan çok farklı etyolojilere bağlı olarak ortaya çıkan, oldukça sık rastlanan ve yaşla birlikte artış gösteren bir semptomdur. Birçok deri hastalığının önde gelen bulgusu olsa da pruritus hastaların %10-50’sinde sistemik bir hastalığın belirtisi olabilmektedir. Pruritusun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Daha

önceleri kaşıntının deride, intra-epidermal ve dermo-epidermal junction içinde ve etrafındaki nonspesifik, serbest sinir sonlanmaları tarafından taşındığına özel reseptörlerinin olmadığına inanılıyordu. Ancak son çalışmalarda epidermin özellikle keratinositlerin kaşıntı reseptörleri içerdiği gösterilmiştir. Keratinositler bir takım nöropeptid yapıda mediatörler salarlar ve pruritusta etkili; opioidler, sinir büyüme faktörü (Nerve growth faktör=NGF), substans-P ve reseptörleri (vanilloid reseptörler), proteinaz aktive reseptör tip 2 (PAR 2) ile voltaj-geçişli ATP kanalları gibi değişik reseptörler ihtiva ederler. Bu nedenle epidermis ve onunla bağlantılı intra-epidermal ince C-nöron lif dallanmaları “kaşıntı reseptörü” olarak görülmektedir (23). Kaşıntının taşınması ise, serbest sinir uçlarından başlayıp miyelinsiz C-sinir lifleri ile spinal kord dorsal köklerine, oradan da kontralateral spinotalamik yol boyunca talamusa, son olarak da serebral kortekse (postsentral gyrus) ulaşmak şeklinde olmaktadır (Şekil1) (24-26).

Şekil 1. Deri Kaynaklı Kaşıntının Fizyönöroanatomi (24)



KBY'ne bağlı gelişen kaşıntı ÜP olarak bilinmektedir. ÜP denmesine rağmen akut böbrek yetmezliğine bağlı üremide görülmez. Sadece KBY olan hastalarda görülmektedir (27). Hayatı tehdit edici bir semptom olmasa da hastaların yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir (28). ÜP terimi uzun zamandır kullanılmasına rağmen pruritusun özellikle KBH olanlarda görülmesi, tipik olarak akut böbrek yetmezliğinde görülmemesi ve primer olarak gerçek bir neden-sonuç ilişkisi olmaması nedeniyle bazı yazarlar ÜP teriminin yanıltıcı olacağını belirtmektedirler. Onun yerine "KBH ile ilişkili pruritus" ya da "KBH kaşıntısı" terimlerinin daha doğru bir bilimsel adlandırma olacağı savunmaktadırlar (3,29,30).

2.2.2. Epidemiyoloji

ÜP'un sıklığı çalışmalarda %22 ile 90 arasında değişen oranlarda tespit edilmiştir (1,31-35). Son zamanlarda diyalize girmeyen, konservatif yöntemlerle tedavi edilen evre 4-5 KBH olan hastalarda kaşıntı %56 oranında tespit edilmiştir (36). Pauli-Magnus ve ark.'nın 2000 yılında yaptığı çalışmada ÜP sıklığı %22 olarak bulunmuş ve önceki çalışmalara nazaran ÜP sıklığının daha az olması son 10 yılda Almanya'da hastalarda diyaliz tedavilerinin daha etkili olarak yapılmasına bağlanmıştır (31). Bununla birlikte daha sonra yapılan çalışmalarda pruritus sıklığı daha yüksek ve oldukça değişik oranlarda tespit edilmiştir.

ÜP çocuklarda daha nadir olarak görülmektedir ve şiddeti erişkinlere göre daha hafif olmaktadır (4). SAPD ile HD tedavisi alan hastalar arasında ÜP sıklığı ve şiddetinde fark tespit edilmemiştir (37). Bazı çalışmalarda ise ÜP sıklığı HD hastalarında SAPD hastalarından daha fazladır (29,33,38). Karşıt birkaç yayın olmasına rağmen çalışmaların çoğunda ÜP sıklığı ile hastaların yaşı, cinsi, ırkı, diyalizin türü, HD'de kullanılan diyalizatın türü (asetat ya da selüloz esaslı), altta yatan böbrek hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak yine karşıt görüş olsa da geçirgenliği ve biyouyumluluğu yüksek diyaliz membranları (kuprofen) ile yapılan HD'de daha az geçirgen polisülfon membranlı HD'e nazaran kaşıntıya daha az rastlanmaktadır (3,33,39). Yeni, kontrolsüz bir çalışmada

polimetilmetakrilat high-flux (yüksek akımlı) diyaliz membranı kullanılmasının kaşıntı skorunda anlamlı bir düşüğe neden olduğu tespit edilmiştir (40).

2.2.3. Klinik Özellikleri

ÜP'u KBH ile çok sık birlikteliği olan ve pruritusu neden olan karaciğer hastalıkları (hepatit B ve C enfeksiyonları), endokrin hastalıklar (hipertiroidizm) gibi diğer hastalıklardan ayırt etmek her zaman kolay olmayabilir. Buna bağlı olarak ÜP'un gerçek nedenlerini araştırmak zor olabilir. Ayrıca prevalans, patofizyoloji ve tedaviye yönelik araştırmalarda karşılaştırma yapabilmek için bu kompleks semptomun tek bir standardize tanımlanmasının yapılması ve geçerli bir ölçüm yöntemi kullanılması zorunluluğu da vardır (3). Pruritusun değerlendirilmesi ve ölçümü amacıyla ilk kez Yosipovitch ve ark. tarafından 2000 yılında bir anket formu geliştirilmiştir (41). Bu anket formları McGill Ağrı Anketi (McGill Pain Questionnaire) esas alınarak hazırlanmış ve psoriasis hastalarında uygulanmıştır. Daha sonra ÜP'lu hastalarda geçerliliği denenmiş ve birçok çalışmada kullanılmıştır (1,32,41,42).

ÜP'un klinik özellikleri kişiden kişiye ve aynı kişide zaman içerisinde değişiklik gösterebilir. Bazı hastalar kaşıntının gün içinde sadece birkaç dakika gibi kısa sürelerde olduğundan yakınırken bazıları ise gün boyunca devam eden sürekli bir kaşıntıdan şikayet ederler. Kaşıntı sıklığı günlük, haftalık ya da aylık aralarla olabilirken şiddeti genellikle geceleri artmaktadır (1,32,43). En çok sırt bölgesi etkilenirken kollar, baş ve karın bölgesi de sık etkilenen vücut bölgeleridir (43). ÜP'un yoğunluğu, Görsel Analog skorlaması (Visual Analog Scale=VAS) kullanılarak değerlendirildiğinde ise anlamlı değişiklikler göstermektedir (44). VAS, özellikle ağrının değerlendirilmesi için ortaya atılan ve oldukça yaygın olarak kullanılan subjektif bir ölçüm yöntemi olmuştur. VAS ile hastalara kaşıntının şiddeti sorulur ya da daha önceden hazırlanmış bir cetvel üzerinde işaretlemesi istenir. Bu cetvel, bir ucu hiç kaşıntı yok, diğer ucu çok şiddetli kaşıntı var şeklinde olmak üzere 10 cm uzunluğunda düz bir çizgidir. Böylelikle kaşıntının şiddeti için 0'dan 10'a kadar rakamsal bir değer elde edilmiş olur (45). ÜP'un yoğunluğu seyrek olarak

ortaya çıkan sıkıntıdan kişiyi son derece rahatsız eden tam bir huzursuzluğa kadar değişen düzeylerde olmaktadır (4).

ÜP'da histopatolojik olarak tipik mikroanjiyopatik değişiklikler görülmesine rağmen deri bulguları tamamen normal olabileceği gibi kaşıntıya bağlı olarak prurigo nodularis, liken simpleks, keratoz papüller gibi bulgular gözlenebilir (37).

2.2.4. Etki ve Sonuçları

ÜP, hastalara fiziksel ve zihinsel olarak sıkıntı ve rahatsızlık verici bir semptomdur. Gün boyu halsizlik, ajitasyon ve depresyona sebep olabilir (1,32,46). Ayrıca ÜP uykuyu derinden etkilemektedir (1,43,46). Orta-ileri düzeyde kaşıntısı olan HD hastalarında geceleri uykusuzluk, gündüzleri ise uyuklama haline ve yeterli uyku uyuyamama durumuna sık rastlanmaktadır. Ayrıca geceleyin uyanıklık ile uykuya dalmada zorluk çekme hali ÜP'a bağlanmaktadır (1,43).

Diyaliz hastalarında kaşıntıya bağlı uyku bozukluğu hastaların yaşam kalitesini ve uyku kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Uluslararası Diyaliz Sonuçları ve Seyri Çalışması (DOPPS) adlı çalışmada 18,000'den fazla hasta değerlendirilmiş ve kaşıntı %17 hastada yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu gözlem, ÜP'da uyku bozukluğunun daha büyük mortalite oranlarına yol açabileceğini ve diyaliz tedavisi alan hastaların kaliteli uyku uyumasının sağlanmasına önem verilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (46).

Elli dört HD hastası ile yapılan bir çalışmada bağımsız bir prognostik faktör olmasına rağmen kaşıntı skoru ile 3 yıllık hayatta kalım oranları araştırılmış ve yüksek kaşıntı skoru ile ölüm oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (47). Benzer şekilde Balaskas ve ark. kaşıntıyı hem HD hem de PD'inde kötü prognostik markır olarak değerlendirmişlerdir (48). Japonya'da yapılan ve toplam 1773 erişkin HD hastasının katıldığı daha geniş popülasyonlu bir çalışmada, diğer risk faktörleri ekarte edildiğinde ciddi ÜP ölüm için öngörü imkanı veren bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur (44).

2.2.5. Patofizyoloji

KBY ile kaşıntı arasındaki ilişki yüzyılı aşkın bir süredir bilinmesine rağmen ÜP patofizyolojik mekanizmalar hala açıklığa kavuşmamıştır. Üremik ya da non-üremik birçok etmen ileri sürülmüş olsa da hiçbirisi ÜP mekanizmasını tek başına açıklayamadığından daha çok multi-faktöriyel etmenler üzerinde durulmaktadır. Son zamanlarda immünohipotez ve opioid hipotez olmak üzere iki hipotez ortaya atılmıştır. Bunları destekleyen birçok kanıt da vardır (3,21,37).

Son çalışmalarda ÜP patogenezinde immünolojik ve inflamatuvar mekanizmaların önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Özellikle Th1 ve Th2 lenfositlerin etkileşimi üzerinde durulmaktadır (49). Çok merkezli bir çalışmada ÜP'lu hastalarda Th1 farklılaşmasının ÜP'u olmayan hastalardan daha fazla olduğu gösterilmiştir (6). Th1 lenfositler ÜP'da rolü olabilecek IL-2 ve diğer bazı sitokinleri üretirler. IL-2'nin intravenöz olarak verilmesi kaşıntı ve eriteme, intradermal verilmesi ise şiddetli kaşıntıya yol açmaktadır. Ultraviyole B (UVB), Talidomid ve Takrolimus krem ÜP tedavisinde etkili olduğu bilinen ajanlardır ve Th1 hücrelerinin süpresyonu ile Th2 lenfositlerin farklılaşmasına yol açarlar (31,50-53). Bazı çalışmalarda ÜP'lu hemodiyaliz hastalarında negatif akut faz reaktanlarından serum albumin, transferin düzeylerinin anlamlı şekilde düşük, CRP, ferritin gibi inflamatuvar proteinlerin ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ise yüksek olduğu bulunmuştur (5,6). HD süresince, kanın diyaliz membranlarına teması sonucunda değişik sitokinler salınmaktadır. Potansiyel olarak pruritojenik inflamatuvar maddeler IL-1 tarafından salınabilmektedir. Deri biyopsi örneklerinde epidermal CD1+ hücrelerin ÜP'lu hastalarda kaşıntısı olmayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu CD1+ hücreler ÜP'da rol alan pruritojenik maddelerin salınımı ile ilişkilidir (54).

Yeni çalışmalarda opioid sistemin kaşıntı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. μ -opioid sistem kaşıntı arttırıcı, κ -opioid sistem ise kaşıntı süprese edici olarak düşünülmektedir. Opioid μ -reseptörler agonistleri (morfin gibi) kaşıntıya neden olurken μ -reseptör antagonistleri (naltrekson gibi) ÜP da dahil kaşıntıyı süprese edebilmektedir (54). ÜP patogenezinde düşünülen opioid hipotezde, opioid μ -reseptörlerinin dermal hücreler ve lenfositlerde aşırı ekspresyonu ile birlikte kısmen endojen opioid sistem değişikliklerinin bir sonucu olarak ÜP'un ortaya

çıkacağı öne sürülmektedir. KBH'ında opioid μ -reseptörlerinin aşırı aktivitesi eşzamanlı olarak opioid κ -reseptörlerin down-regülasyonu ÜP gelişimine neden olmaktadır (21). Kumagai ve ark. tarafından serum β -endorfinin dinorfin A'ya oranının, hemodiyaliz hastalarında kontrollere göre ve kaşıntının şiddeti ile artmış olduğu bildirilmiştir. β -endorfin bir opioid μ -reseptör agonisti, dinorfin A ise bir opioid κ -reseptör agonistidir (3). Yapılan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada bir opioid κ -reseptör agonisti olan nalfurafine ÜP tedavisinde etkili ve güvenilir olarak bulunmuştur (55). Yine bir opioid μ -reseptör antagonisti olan naltreksonun ÜP tedavisinde etkisiz olduğunu bildiren çalışmalar vardır (31).

Kserozis ya da deri kuruluğu klinik olarak diyaliz hastalarında en sık rastlanan dermatolojik bulgudur. Kserozis, olasılıkla epidermal atrofi ile birlikte ter ve yağ bezlerinin atrofisi sonucu bu bezlerin fonksiyonlarındaki bozukluğa bağlı olarak gelişmektedir. Objektif veriler RRT alan hastalarda ter sekresyonunun ve stratum korneum hidrasyonunun azaldığını göstermiştir (37,54). Bazı çalışmalarda diyaliz (HD ya da PD) hastalarında kserozis ile ÜP arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiş (39,56-58), ancak diğer bazı çalışmalarda derinin hidrasyonu ile ÜP arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (27,59-61). Diyaliz hastalarında transdermal su kaybı normal olarak değerlendirilmiş ve ÜP ile kutanöz permeabilite arasında bir ilişki bulunamamıştır (62).

Teorik olarak diyaliz yolu ile uzaklaştırılmayan pruritojenik ajanların deride birikimleri kaşıntı merkezleri ve reseptörleri üzerine etki edebilirler. Pruritojenik substratlar olarak birçok ajan bildirilmiştir. Kalsiyum, fosfat, magnezyum gibi divalen iyonlar, A vitamini, paratiroit hormon (PTH), histamin ÜP patogeneğinde potansiyel rol alabilirler. Ancak bunların ÜP'da sorumlu olduklarını kanıtlayacak yeterli veri yoktur (37). Kalsiyum, fosfat, magnezyum gibi divalen iyonlar ÜP'lu hastaların deri biyopsilerinde yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Deride bu divalen iyonların artışının mikropresipitasyona neden olarak kaşıntı oluşturabileceği düşünülmektedir. Ancak bunu destekleyecek çok az sayıda çalışma vardır. Magnezyum mast hücrelerinden histamin salınımına neden olabilir ve sinir iletiminin düzenlenmesinde yer alabilir. Aynı şekilde kalsiyum da mast hücre degranülasyonuna neden olabilir. Bazı çalışmalarda diyaliz sırasında magnezyum ya da kalsiyumdan fakir ($\leq 2,5$ mEq/L) diyalizat kullanılması ile ÜP'da iyileşme

sağlandığı bildirilmiştir (54,63,64). Serum kalsiyum x fosfor (Ca x P) değeri ile kaşıntı şiddeti arasında ve alüminyum seviyeleri ile hem kaşıntı varlığı hem de şiddeti arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (65).

HD hastalarında serum A vitamini seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiş ve bunun ÜP'da rolü olabileceği ileri sürülmüştür (66). A hipervitaminozunun kaşıntı, kserozis, saçlarda dökülme gibi etkileri olması bu hipotezi destekler niteliktedir. Ancak HD hastalarında ÜP ile serum A vitamini seviyeleri arasında bir ilişki bulunmayan çalışmalar da bildirilmiştir (27,67).

Sekonder hiperparatiroidizme bağlı olarak geliştiği düşünülen ÜP'un paratiroidektomi sonrası iyileştiği bildirilmiştir (54,68) Hiperparatiroidizm mast hücrelerinden histamin salınmasını stimüle ederken kalsiyum ve magnezyum tuzlarının deride mikropresipitasyonlar oluşturmaya neden olabilir. Diğer taraftan şiddetli hiperparatiroidili hastaların hepsinde kaşıntı görülmez. Plazma PTH seviyeleri ile dermal hücre proliferasyonu arasında bir ilişki yoktur. Ayrıca mast hücre sayıları ya da PTH seviyeleri değerlendirildiğinde kaşıntısı olan ile kaşıntısı olmayan hastalar arasında bir fark yoktur (37,62). PTH'un intradermal enjeksiyonu kaşıntı oluşturmamaktadır. Sonuç olarak PTH'un ÜP patogenezindeki önemli bir rolü olmadığı düşünülebilir (36).

Histamin kaşıntıda rol alan önemli bir mediyatördür ve plazma histamin seviyelerinin ÜP'lu hastalarda yüksek olduğu bildirilmiştir (69). Ancak yapılan birçok çalışmada plazma histamin seviyelerinin yüksekliği ile ÜP arasındaki ilişkisi gösterilememiştir (70,71). Birçok antihistaminik ilacın ÜP tedavisinde etkisiz olması da bunu desteklemektedir (29). ÜP'lu hastaların derilerinde mast hücrelerinin arttığı buna bağlı olarak histamin artışı olduğu düşünülerek yapılan bazı çalışmalar bunu desteklemesine rağmen günümüzde mast hücrelerinin sayısı ile kaşıntı arasında bir ilişki gösterilememiştir. Dolayısıyla mast hücre proliferasyonu ÜP'un nedeni olarak gösterilmemektedir (20,72).

Serotonin (5-hidroksitriptamin=5-HT₃), 5-HT₃ reseptörlerini etkileyerek kaşıntı regülasyonunda etkili olur (73). Diyalize giren hastalarda serotonin düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (69). Potent, selektif 5-HT₃ inhibitörleri olan ondansetronun (69) ve granisetronun (38) ÜP tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak ondansetron ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada

ondansetronun plasebo ile benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (74). Serotoninin ÜP patogenezindeki rolü tam olarak belirlenememiştir.

İleri derece KBY olan hastalarda serum safra asitlerinin kontrollere göre oldukça yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. ÜP ve kaşıntının şiddeti ile serum safra asitlerinin seviyeleri arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur (54,75). Safra asitlerinin retansiyonu ve deriye sekestrasyonu kolestaza bağlı kaşıntının nedeni olarak düşünölmektedir. ÜP'lu hastalarda kolestimamin tedavisi ile iyileşme tespit edilmesi de bunu destekler niteliktedir. Bazı safra asitleri mastositlere sitotoksik etki yaparak sekonder olarak histamin salınımına neden olabilmektedir (76).

Substans-P afferent duysal sinirlerde geniş olarak dağılan bir nörotransmitterdir. Ağrı ve kaşıntının bazı duyularını periferik sinirlerden merkezi sinir sistemine taşınmasında etkilidir. Kapsaisin periferik sinirlerde substans-P birikimini engelleyerek ağrı ve kaşıntının iletimini bloke eder. Buradan yola çıkılarak yapılan çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda topikal kapsaisinin ÜP'da etkili olduğu tespit edildiğinden ÜP patogenezinde substans-P'nin rolü üzerinde durulmaktadır (77-79). Kimaz, substans-P degranölasyonuna, substans-P ise mast hücrelerinden doğrudan histamin salınımına neden olur. Kimaz içeriği ÜP'lu hastalarda kaşıntısı olmayan üremik hastalardan daha az bulunmuştur (54).

HD hastalarında anormal bir inervasyon yapısı olduğu tespit edilmesi ile birlikte ÜP patogenezi nörojenik hipotez ile açıklanmaya çalışılmıştır. Stahle-Backdahl'in çalışmasında üremik hastalarda indirek immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak nöron spesifik enolaz (NSE) immünreaktif sinir liflerinin epidermis boyunca dağıldığı tespit edilmiştir. Bu yapılara normal kişilerde rastlanmamıştır (80). Ancak benzer bir çalışmada HD hastaları ile sağlıklı kişiler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (81). Başka bir çalışmada kutanöz liflerin sayı ve fonksiyonel aktivitesinde bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Diyabeti olmayan, ÜP'lu HD hastaların büyük çoğunluğunda periferik nöropati vardır (82). ÜP tedavisinde, kutanöz sinir sonlanmalarından substans P azalmasına yol açan kapsaisin ve bir antikonvülzan olup nöropatik ağrıda kullanılan gabapentin ile belirgin bir düzelme elde edilmesi ÜP patogenezinde nörojenik hipotezi desteklemektedir (3,37,54).

ÜP ile diyalizin etkinliği karşılaştırıldığında diyaliz etkinliğinin kaşıntıyı azalttığını bildiren çalışmalar (83,84) olduğu gibi etkili olmadığını belirtenler de vardır (1,42).

ÜP'un HD sırasında artması kullanılan diyaliz membranı, diyalizata, setlere veya sterilizasyon maddelerine (etilen oksit, formaldehit gibi) karşı gelişen bir sensitizasyonu akla getirmektedir. Ayrıca dezenfektan solüsyonlar, nikel içeren iğneler, epoksi resin, kolofan, formol, tiuram gibi diğer bazı alerjik maddelerin de ÜP'da etken olabilecekleri düşünülmektedir (20).

2.2.6. Tedavi Seçenekleri

ÜP tedavisine başlamadan önce etyolojisinin araştırılması gereklidir, HD hastalarında başka hastalıklara bağlı olarak gelişebilecek kaşıntının tedavisi de etkene bağlı olarak farklı olacaktır. Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen diğer hastalıklarda olduğu gibi ÜP da kesin etkili bir tedavi seçeneği yoktur. Tedavide birçok ajan kullanılmasına rağmen günümüzde en etkili tedavi yöntemi böbrek transplantasyonudur (20). ÜP tedavisinde kullanılan seçenekler Tablo 5'de verilmiştir (3).

Tablo 5. ÜP tedavi seçenekleri (3)

Topikal tedavi	Sistemik tedavi	Diyaliz teknikleri
Yumuşatıcı ve nemlendiriciler Kapsaisin Polidakanol içeren balneoterapi Takrolimus Nonanyonik asid vanilamid Topikal steroidler Gama linoleik asit Pramoksin losyon	Gabapentin Nalfurafine Antihistaminikler Naltrekson Ondansetron Oral aktif kömür Kolestiramin Eritropoietin Ketotifen Nisergolin Talidomid İntravenöz lidokain Düşük proteinli diyet Montelukast Esansiyel yağ asitleri	Yoğun etkili diyaliz Magnezyumsuz diyaliz Düşük kalsiyumlu HD Düşük potasyumlu HD Polimetilmetakrilat membranlı HD
Cerrahi tedaviler	Fiziksel tedaviler	Alternatif tedaviler
Paratiroidektomi	UVB tedavisi	Akupunktur ve Elektriksel akupunktur

2.2.6.1. Topikal Tedaviler

Üre, gliserin, alfa hidroksi asitler, mineral ya da bitki yağı içeren deriyi yumuşatan, nemlendiren ajanlar genellikle birinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılırlar. (2). Kserozis derecesi ile kaşıntı arasında ilişkiye bakıldığında karşı görüşler olsa da nemlendirici kullandıktan sonra stratum korneum yapısındaki su miktarının artışı ÜP'lu hastalarda klinik olarak oldukça önemlidir. O nedenle yüksek su içeriği olan, parfüm ve/veya başka katkı maddesi içermeyen emolyenler kullanılması önerilmektedir (3,21).

Topikal bir lokal anestezi olan pramoksinin laktik asid ile birlikte veya yalnız olarak kaşıntıda etkili olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Pramoksin hidroklorid %1'lik losyonu randomize, çift-kör, kontrollü bir çalışmada, 28 ÜP'lu hastada kullanılmış ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde etkili olduğu gösterilmiştir (85). Başlangıçta uzun etkili bir lokal anestezi olarak geliştirilmiş halen lokal sklerozan ajan olarak kullanılan polidokanol (1-hydroxypolyethoxydodecane) içeren banyo yağları ile balneoterapi muhtemelen kserozisi düzelterek ve polidokanolun lokal anestezi etkileri ile ÜP tedavisinde etki göstermektedir. ÜP tedavisinde saunanın da yararlı olabileceği bildirilmiştir (54).

Topikal steroidler, diğer kaşıntılı durumlarda etkili olmaları göz önüne alınarak ÜP'da kullanılmıştır. ÜP'un kronik sistemik bir inflamasyona bağlı olarak ortaya çıkığı düşünöldüğünde bu ilaçların etkili olmaları beklenebilir, ancak, kontrollü çalışmaların olmaması ve ciddi yan etkilerinin olabilmesi bu ilaçların ÜP'da anti pruritojenik olarak kullanılmalarını sınırlamaktadır (2).

Kırmızıbiber bitkisinde bulunan doğal bir alkaloid olan kapsaisin (trans-8-metil-N-vanillil-6-nonenanmid), kutanöz C tipi duyuşal sinir sonlanmalarında ağrı ve kaşıntının iletilmesinde rolü olan substans P yi azaltarak etkisini gösterir. Klinik çalışmalarda %0,025'lik topikal kapsaisin kremin ÜP'da plaseboya göre etkili olduğu ve ciddi yan etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (77-79). Ancak kapsaisin lokalize kaşıntıda etkili olmasına rağmen geniş alanlarda kullanımı çok pratik değildir. Bir çalışmada %0,005'lik nonanyonik asid vanilamid (NVA) içeren hipoirritan ürünler ÜP tedavisinde kullanılmış ve kaşıntı skorunda belirgin bir azalma, stratum korneumun su içeriğinde ise belirgin bir artış tespit edilmiştir. Kırk hastanın sadece ikisinde yan etkiye rastlanmıştır (54).

Takrolimus, Th-1 lenfositlerin diferansiyasyonunu ve IL-2 üretimini engelleyen bir kalsinörin inhibitörüdür. PD tedavisi alan 3 şiddetli ÜP'lu olguda %0,3 takrolimus merhem kullanılmış ve kısa dönem tedavide etkili bir seçenek olabileceği bildirilmiştir (86). Kuypers ve ark. nın yaptığı çalışmada ÜP'lu 25 olguda, önce 3 hafta %0,03'lük ardından %0,01'lik takrolimus merhem kullanılmış ve etkili olduğu belirtilmiştir (52). Ancak Duque ve ark.'nın 22 ÜP'lu diyaliz hastasında yaptığı randomize, çift-kör, taşıyıcı kontrollü çalışmada % 0,01'lik takrolimus merhem ÜP tedavisindeki etkisinin taşıyıcı ile benzer olduğu ve bunun

muhtemelen ilacın plasebo etkisine bağı olabileceği bildirilmiştir (87). Takrolimus krem ya da merhem in etkinliğini daha net ortaya koyabilmek için daha geniş, plasebo kontrollü çalışmalara gereksinim varsa da takrolimus gerek maliyetinin yüksek olması gerekse malignite şüphesi nedeniyle uzun dönem tedavide ve birinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir (21). Çalışmalarda immünsüpresyon amacıyla sistemik takrolimus kullanımının non-melanoma deri kanserleri ve lenfoma gelişimini anlamlı şekilde arttırdığı bildirilmiş olmasına rağmen topikal takrolimus kullanımı ile kanser gelişimi riskinin arttığına dair kesin bulgular yoktur (88).

Esansiyel yağ asitleri ve onların deriveleri derinin normal fonksiyonlarının yerine getirilebilmesi için gereklidir. Gama linoleik asit (GLA) önemli bir esansiyel yağ asitidir. GLA gibi esansiyel yağ asitlerinden zengin çuha çiçeği yağı (evening primrose oil) ile yapılan çalışmalarda GLA'nın ÜP'da etkili olduğu gösterilmiş, adjuvan ya da alternatif tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir (89).

2.2.6.2. Sistemik Tedaviler

Antihistaminikler ÜP tedavisinde sıklıkla kullanılmalarına rağmen genellikle etkisiz oldukları gözlenmiştir (2). Bir mast hücre stabilizatörü olan ketotifen, 5 ÜP'lu hastada 2-4 mg/gün dozunda, 8 hafta süreyle kullanılmış ve etkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada mast hücrelerinin ÜP patogeneğinde etkili olabileceği bildirilmiştir (90). Başka bir mast hücre stabilizatörü olan kromolin sodyum da ÜP'lu 2 olguda kullanılmış ve etkili olduğu bildirilmiştir (91).

Gabapentin, bir gama amino butirik asit analogudur ve antikonvülzan olarak kullanılmaktadır. ÜP tedavisinde ilk kez Günal ve ark. tarafından kullanılmış ve randomize, plasebo kontrollü, çift-kör çalışma ile de etkinliği kanıtlanmıştır. Bu çalışmada gabapentin haftada 3 gün, diyaliz sonrası ve 300 mg dozunda kullanılmıştır (92). Daha sonraki çalışmalarda gabapentin haftada 3 gün, diyaliz sonrası ve 100 ile 400 mg arasında değişen dozlarda kullanılmıştır. Bütün çalışmalarda oldukça etkili ve yan etki profili düşük olarak değerlendirilmiştir. Optimal dozun tespit edilebilmesi için geniş serilerle çalışmalar yapılması gereklidir (93-95).

Yapılan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada opioid κ -reseptörleri agonisti olan nalfurafine ÜP'lu 144 hastanın tedavisinde etkili ve güvenilir olarak bulunmuştur. Bu çalışmada kaşıntı şiddeti, ekskoriasyonlar ve uyku bozukluğunun anlamlı ancak ılımlı şekilde azaldığı bildirilmiştir. Nalfurafinin dezavantajı sadece intravenöz yolla kullanılıyor olması ve santral sinir sistemini ile ilgili yan etkileridir (55). Opioid μ -reseptör antagonisti olan naltreksonun ÜP tedavisinde etkili olduğunu (96) bildiren çalışmaların yanı sıra etkisiz bulan çalışmalar da vardır (31). Naltrekson ile loratadinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 2 hafta süreyle 26 hastaya naltrekson (50mg/gün), 26 hastaya ise loratadin (10mg/gün) verilmiş ve etkinlik açısından aralarında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada naltreksonun yan etkilerinin sık olması nedeni ile ÜP tedavisinde sadece ikinci basamak tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir (97).

ÜP'lu küçük bir PD hasta grubunda 1-5 hafta (ortalama 3 hafta) süreyle ve günde 2 kez 4 mg oral olarak verilen selektif 5-HT₃ inhibitörü ondansetronun etkili olduğu bildirilmiştir (69). Ancak plasebo kontrollü daha geniş hasta grubu ile yapılan başka bir çalışmada günde 3 kez 8 mg uygulanan ondansetronun plasebo ile benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (74). Granisetron diğer selektif 5-HT₃ inhibitörüdür ve kontrolsüz, küçük bir hasta grubunda ÜP tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (38).

Kolestiramin non-absorbable anyon değiştirici bir reçinedir, randomize, plasebo kontrollü, çift-kör bir çalışmada 10 ÜP'lu hastada günde iki kez 5 g kullanılmış ve etkili bulunmuştur (76).

Oral aktif kömür, ucuz, iyi tolere edilebilen diyaliz hastalarında ÜP tedavisinde etkili bir ajandır. Günde 6 g oral olarak verilen aktif kömür ile 21 haftaya kadar devam eden iyilik hali elde edilebilmektedir. Gıda ya da ilaç alımından 2 saat önce ya da 1 saat sonra verilmesi önerilmektedir. Kaşıntıya neden olabilecek maddelerin enterik olarak adsorbsiyonunu sağlayarak etki ettiği düşünülmektedir. Diğer ilaçların adsorbsiyonuna neden olabileceği için dikkatle kullanılmalıdır (21).

Eritropoietin bir çalışmada plazma histamin düzeylerini düşürerek ÜP tedavisinde etkili olduğu bildirilmiş olsa da başka bir çalışmada bu doğrulanmamıştır (54).

Alfa adrenerjik blokör etkili bir dopamin reseptör agonisti olan nisergolin ÜP tedavisinde çift-kör plasebo kontrollü bir çalışma ile değerlendirilmiş ve 15 hastanın 13'ünde düzelme tespit edilmiştir. Etki mekanizması tam olarak bilinmeyen nisergolin ile tedavi bırakıldıktan 24-48 saat sonra kaşıntının tekrarladığı bildirilmiştir (2).

Talidomid, TNF- α üretimini azaltan, IL-2 üreten Th1 hücrelerinin süpresyonu ile Th2 lenfositlerin farklılaşmasına yol açan immünmodülatör bir ajandır. Talidomidin pruritusdaki etki mekanizması tam olarak bilinmese de inflamatuvar mediatörlerin salınımını ya da üretimini azalttığı düşünülmektedir. Yatarken oral olarak verilen talidomidin ÜP tedavisinde oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak teratojenik etkilerinden dolayı ülkemizde kullanımı yasaklanmıştır (2,51).

Çift-kör bir çalışmada, diyaliz sırasında 200mg lidokain infüzyonu yapılan ÜP'lu hastaların hepsinde de bir iyileşme tespit edilmiştir. Bu çalışmada hastaların 2/3'ünde bir gün ya da biraz daha uzun süre rahatlama tespit edilmiştir (54).

Yatzidis ve ark.'nın yaptığı çalışmada, ÜP'lu bazı hastalarda diyaliz sırasında kullanılan heparine bağlı olarak kaşıntının azaldığı düşünülerek hastalara 2-3 hafta süreyle günde 75-100mg IV olarak sodyum heparin uygulanmasıyla 5 hastanın 3'ünde kaşıntının kaybolduğu gösterilmiştir. Heparinin etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte detoksifiye edici bir ajan olması nedeniyle, üremiye bağlı toksinler üzerinde etkili olduğu düşünülmüştür (98).

Montelukast bir lökotren reseptör antogonistidir. Randomize, tek-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 16 ÜP'lu hastada günde tek doz 10 mg oral olarak 20 gün süreyle kullanılmış, plaseboya göre anlamlı şekilde etkili bulunmuştur. Bu çalışmada, günde tek doz yeterli olması, renal doz ayarlamasına gerek olmaması, hasta uyumunun iyi olması, KBY'nde kullanılan diğer ilaçlarla etkileşmesinin olmaması ve ciddi yan etkilerinin olmaması avantajları olarak sıralanabilirken, pahalı olması dezavantajı olarak bildirilmiştir (99).

Siklosporin, ÜP patogeneğinde proinflamatuvar mekanizmaların etkili olabileceği hipotezinden yola çıkılarak şiddetli kaşıntısı olan 78 yaşında bir kadın olguya günlük 200mg dozunda başlanmıştır. Doz daha sonra yanıtı göre 130-160 mg arasında değişik dozlarda devam edilmiş ve siklosporin verildiği sürece hastanın kaşıntı şikayetinin tamamen gerilediği bildirilmiştir. Geleneksel tedavilere dirençli,

şiddetli ÜP tedavisinde siklosporinin etkili bir alternatif olacağı ancak plasebo kontrollü, çift-kör çalışmalarla bunun kanıtlanması gerektiği bildirilmiştir (100). Böbrek transplantasyonu yapılan hastalardaki ÜP azlığı transplantasyonda siklosporin kullanımına bağlı olduğu da öne sürülmüştür (4).

Balık yağı, zeytinyağı ve safran yağı kullanılarak yapılan çalışmada, hepsinin etkili olduğu ancak balık yağının diğerlerine göre daha fazla etkili olduğu bildirilmiştir. Balık yağı n-3 esansiyel yağ asidi içerirken diğerleri n-6 esansiyel yağ asidi içermektedir. Farkın bu majör yağ asidi komponentinden kaynaklandığı düşünülmektedir (54).

2.2.6.3. Fiziksel Tedaviler

UVB fototerapisi, böbrek nakli yapılmayan hastalarda ÜP'un en etkili tedavi yöntemi olarak bilinmektedir. Genellikle 6-8 seanslık UVB tedavisinden sonra remisyon elde edilmekte ve ortalama 18 aylık bir sürede nüks gözlenmemektedir (20). Yapılan çalışmalarda UVB'nin ultraviyole A'ya (UVA) oranla daha etkili olduğu gösterilmiştir (2). UVB'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte Th1 hücrelerinin süpresyonu ile Th2 lenfositlerin farklılaşmasına yol açarak etki ettiği düşünülmektedir (51). Ayrıca ÜP'lu hastalarda dermal mast hücrelerinin apoptozuna yol açarak, substans P gibi nöropeptitlerin salınımını azaltarak, nitrik oksit ve pruritojenik IL-2 yapımını azaltarak ÜP tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir (101). ÜP tedavisinde genellikle geniş bant UVB kullanılmaktadır. Ancak dar bant UVB'nin daha derinlere penetre olma yeteneği olması ve mast hücrelerine ulaşarak onların apoptozuna yol açabilme yeteneğinin ÜP tedavisinde dar bant UVB'nin daha etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca daha az eritemogenik etkisi nedeniyle de tercih edilebilir (39,101).

2.2.6.4. Cerrahi Tedaviler

ÜP'lu hastalara paratiroidektomi sonrası kaşıntının kaybolması PTH veya iki değerli iyonların ÜP patogenezindeki rolü üzerinde durulmasına yol açmıştır (20). Hiperparatiroidizm mast hücrelerinden histamin salınışını stimüle edebilir. Ayrıca kalsiyum ve magnezyum tuzlarının deride mikropresipitasyonlar yapmasına neden olabilir. (2). Sekonder hiperparatiroidizme bağlı olarak geliştiği düşünülen ÜP'un bazı çalışmalarda paratiroidektomi sonrası iyileştiği bildirilmiştir (54, 68). Chou ve ark.'nın yaptıkları çalışmada sekonder paratiroidili 37 diyaliz hastasına paratiroidektomi yapılmıştır. Hastaların post operatif kaşıntı skorları değerlendirildiğinde anlamlı bir düzelme ve post operatif kaşıntıyı etkileyen tek faktörün serum Ca x P düzeyleri olduğu tespit edilmiştir (68).

SDBY ile böbrek transplantant hastalarının değerlendirildiği bir dermatolojik anket çalışmasında, kaşıntı prevalansı SDBY hastalarında %60, böbrek transplantant hastalarında ise %10 olarak tespit edilmiştir (2).

2.2.6.5. Alternatif Tıp Yöntemleri

Bazı çalışmalarda akupunkturun ÜP tedavisinde etkili olduğu bildirilmiş, Che-yi ve ark. randomize kontrollü bir çalışma ile bunu desteklemiştir (102). Modifiye bir akupunktur tekniği olan akupunktur-elektriksel iğne stimülasyonunun da ÜP'da etkili olduğu bildirilmiştir (20).

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada homeopatik tedavi ÜP'lu 21 hastada uygulanmış ve yazarlar tarafından ÜP tedavisinde alternatif bir yöntem olarak değerlendirilmiştir (2).

2.2.6.6. Etkili Diyaliz Yöntemleri

Düşük kalsiyumlu ($<2,5\text{mEq/L}$) diyalizat ile tedavi edilen ÜP'lu hastalarda düzelme elde edildiği bildirilmiştir (2). Magnezyumun ÜP patogenezinde rolü olabileceği düşünüldüğünden magnezyumsuz diyaliz ile ÜP tedavisinde düzelme beklenebilir, bazı çalışmalarda düzelme bildirilirken bunun aksini de bildiren çalışmalar da vardır (20).

Orta ya da büyük moleküllü toksinlerin temizlenmesini sağlayan bir diyaliz yöntemi olan yüksek permeabiliteli hemodiyaliz ile geleneksel HD yöntemlerinin karşılaştırıldığı çok yeni bir çalışmada, $\beta 2$ -mikroglobulin gibi orta ya da PTH gibi büyük moleküllü toksinlerin ÜP patogenezinde rolü olabileceği bildirilmiş ve kaşıntının yüksek permeabiliteli hemodiyaliz yönteminde anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir (103)

Kato ve ark. nın yaptığı çalışmada polimetimetakrilat membran kullanılarak yapılan HD'de 3 ay içinde ÜP'un azaldığı tespit edilmiştir (104). Duque ve ark. nın yaptığı çalışmada ÜP prevalansı ve şiddeti ile diyaliz membranı arasında ilişki bulunamamıştır (42). Ancak yeni, kontrolsüz bir çalışmada polimetilmetakrilat high-flux (yüksek akımlı) diyaliz membranı kullanılmasının kaşıntı skorunda anlamlı bir düşüşe neden olduğu tespit edilmiştir (40).

Karşıt birkaç yayın olmasına rağmen çalışmaların çoğunda ÜP sıklığı ile HD'de kullanılan diyalizatın türü (asetat ya da selüloz esaslı), arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (39).

Diyaliz etkinliği ile ÜP arasındaki ilişki bazı çalışmalarla araştırılmıştır. Diyalizin etkinliğini tespit etmek için kullanılan yöntemlerden biri olan Kt/V oranları ile ÜP arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Burada Kt/V diyalizde üre gibi küçük üremik toksinlerin temizlenmesini ifade ettiği için orta ya da büyük moleküllü toksinlerin birikimine bağlı olarak kaşıntı oluştuğu düşünülmektedir (1). Duque ve ark. nın yaptığı çalışmada ise yüksek Kt/V oranları ile ÜP sıklığının arttığı bildirilmiştir (42).

2.3-Leptin

2.3.1-Tanım

Leptin, 1994 yılında Zhang ve ark. tarafından keşfedilen, 16 kDa ağırlığında olan ve 167 aminoasit içeren, protein yapılı bir hormondur. Biyolojik aktiviteden N-terminal bölgesi sorumludur. Yapısal olarak sitokinlere (IL-6 ve IL-11) benzeyen leptin, büyük oranda adipoz dokudan salındığı için bir adiponektin olarak da tanımlanır. İlk kez ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak tespit edilmiştir. Leptin geni sıçanlarda 6. kromozomda insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır (105,106).

Leptin reseptörü, 1996 yılında, leptine rezistans olduğu gösterilen db/db farelerde db gen ürünü olarak keşfedilmiştir. Yapısı sınıf I sitokin reseptörleri gibidir. Leptinin ikisi major olmak üzere 6 reseptörü vardır. Major reseptörler Ob-Ra (kısa reseptörler), Ob-Rb (uzun reseptörler) dir. Ob-Rb reseptörleri en çok hipotalamusta arkuat nukleusta bulunur ve leptin etkisini bu reseptör aracılığı ile gösterir. Kısa reseptörler vücutta yaygın olarak bulunur. Ob-Ra reseptörlerinin plexus koroideus ve beyin kapillerlerinde bol miktarda bulunurlar. Kısa reseptörler muhtemelen leptinin merkezi sinir sistemine transportunda önemli görevler almaktadırlar (107).

Leptinin keşfi ile klinikte üç önemli gelişme kaydedilmiştir (108);

- 1-Adipoz dokunun bir endokrin organ olarak incelenmesi,
- 2-Kemiricilerde ve insanlarda obezitenin monogenik formunun keşfi ve
- 3-Leptin gen mutasyonlu ve lipodistrofili hastaların tedavisi.

2.3.2- Sentezi ve Salınımı

Esas olarak yağ dokusundan salınan leptinin mide fundus epiteli, iskelet kası, karaciğer ve plasental trofoblastlar, kalp, kemik, saç follikülü gibi fetal doku hücrelerinden de üretildiği bilinmektedir (109). Miktarı hücrelerin yağ içeriği ile korelasyon gösterir. Kanda serbest ve solubl reseptör proteine bağlı olarak iki formda bulunan leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir

(110). Leptin sekresyonu sempatik sinir sistemi ve hipotalamo-pituiter-adrenal aks tarafından düzenlenmektedir. Her iki sistem de stresle aktive olmaktadır. Sempatik sinir sistemi leptin sekresyonunu inhibe, hipotalamo-pituiter-adrenal sistemi ise aktive etmektedir (111).

Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık olarak 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Sirkadiyen bir ritmi vardır ve kan düzeyleri gece ortalama saat 02:00 gibi ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner (112). Özellikle standardizasyon için sabah ya da öğlene kadarki sürede kan örneği alınmalıdır. Genellikle tek leptin ölçümü bilgi vericidir. Leptin – 20 °C’de 2 yıl, + 4 °C’de 2 ay ve 5 donma-çözünme siklusunda stabil kalabilen bir yapıya sahiptir (110).

2.3.3- Serum Leptin Düzeylerini Etkileyen Faktörler

Fizyolojik şartlarda adipositlerde eksprese edilen leptinin miktarı, hücrelerin yağ içeriği ile korelasyon gösterir. Bundan başka serum leptin düzeylerinin her iki cinsten de yaşla birlikte azaldığı, obezlerde vücut kitle indeksinde (VKİ) arttıkça serum leptin düzeyinin arttığı ancak normal kilolularda VKİ ile leptin düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (110). İştahı ve enerji harcamasını arttırdığı için leptin serum düzeyleri obezlerde daha az olması beklenirken bazı çalışmalarda yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak leptinin hipotalamik reseptörlerine karşı bir duyarsızlık olduğu düşünülmektedir (113). Leptin plazmada ve diğer dokularda radioimmünoassey yöntemiyle ölçülebilirken günümüzde yaygın olarak Enzim-linked immunosorbant assay (ELISA) kitleri kullanılmaktadır ve normal sağlıklı erişkinlerde plazma leptininin fizyolojik sınırları 5-20 ng/ml düzeyindedir (114,115). Serum leptin düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve cilt altı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (116). Tablo 6’da leptin düzeylerini etkileyen faktörler verilmiştir (107).

Leptin çalışmalarında serum leptin düzeylerinin VKİ ve cinsiyet ile değiştiği, erkeklerde testosteron kullanılmasıyla azaldığı ve kadınlarda menstrual siklusun

luteal fazı sırasında arttığı, ayrıca leptin sekresyonunun diurnal ritmi nedeniyle saat 00:00-04:00 arasında pik yapıp saat 08:00-12:00 en düşük olduğu, uzamış açlıkta azalıp aşırı beslenmede arttığı akılda tutulmalıdır (115).

Tablo 6. Leptin düzeylerini etkileyen faktörler (107)

Adipoz doku	Aşırı yeme, obezite, insülin, glukokortikoidler, akut enfeksiyon, proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1, LPS) artırır. Açlık, soğuk, β -adrenerjikagonist, testosteron azaltır.
İskelet kası (ratlarda)	Glukoz, glukozamin, lipidler artırır.
Mide (ratlarda)	Beslenme, kolesistokinin azaltır.
Plasenta	İnsülin, glukokortikoidler, hipoksi artırır. Sigara ve düşük doğum ağırlığı azaltır.

2.3.4- Fonksiyonları ve Fizyolojik Etkileri

Temel rolü hipotalamus üzerine negatif feedback etki ile gıda alımının düzenmesi (iştahı azaltır, metabolizmayı hızlandırır) olan leptin iskelet kası, karaciğer ve pankreatik β hücrelerini etkileyerek insülin duyarlılığını artırır, hücre içine yağ asidi girişini artırır, karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerine etkilidir, açlıkta düzeyi azalarak açlık sinyali olarak etki eder, glukokortikoidleri artırır. Böylelikle metabolizmanın düzenlenmesinde rol alır. Tiroksini (T4) azaltır, immün sistemi uyararak inflamatuvar faktörleri yükseltir. Ayrıca cinsel gelişim, üreme, hematopoez, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiyogenez, osteogenezisde ve immünitede de rol almaktadır (113,117).

2.3.5- Leptinin İnflamasyon ve İmmünitedeki Yeri

Leptinin sitokin ve inflamatuvar markırların salınmasında, T hücreleri, monositler, makrofajlar ve naturel killer (NK) hücrelerin fonksiyonlarında önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Bunlar aracılığı ile enerji dengesini, insülin sensitivitesini ve kardiyovasküler fonksiyonları etkileyebilmektedir. Yeni veriler leptinin sadece vücut ağırlığı ve iştahı düzeltici etkisi olmadığını enerji depolanması ile immünite arasında moleküler bir bağlantı sağladığını da kanıtlamaktadır (106).

Leptin 4 alfa heliks yapısı karakterize uzun zincirli helikal sitokinler ailesinin bir üyesidir. Yapısal olarak IL-6, IL-12, IL-15, onkostatin M, prolaktin, growth faktör (GF) ve granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) ile benzerlik gösterir. Leptin reseptörü IL-6, IL-12 ve onkostatin M gibi klas I sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir. Bu benzerlikler nedeni ile leptin bir proinflamatuvar sitokin olarak etki etmektedir. Leptin ve leptin reseptörlerinin doğal ve edinsel immünitede, otoimmün yanıtların başlatılmasında ve modülasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir (8).

Doğal immünitede; leptin monosit ve makrofajları aktive edip makrofajlardan TNF- α , IL-6 ve IL-12 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonuna neden olur ve onların fagositik aktivitelerini artırır (10). Leptin kemotaksisi ve oksijen radikallerini (hidrojen peroksit, H₂O₂, süperoksit gibi) artırarak nötrofillerin aktivitesini ve fonksiyonlarını direk ya da indirek olarak düzenler (118). Farelerde direk, insanlarda monositlerden TNF sekresyonuna yol açarak indirek etkili olduğu düşünülmektedir (119). NK hücrelerin sitotoksitesini artırır, perforin ve IL-2 salınımına yol açar (118).

Edinsel immünitede, timik hücrelerin sayısını artırıp apoptozunu azaltarak timik homeostazı düzenler. Leptin CD4+ T hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır (9,118). Naif T hücrelerinin proliferasyonu ve IL-2 sekresyonlarını artırır. Bellek T hücrelerinde Th1 yönünde farklılaşmasına yardımcı olur. İmmün yanıt IF γ ve TNF salınımının artışı, B hücrelerinden salınan IgG2a ve gecikmiş tip hipersensitivite ile ortaya çıkar. Leptin matür T hücrelerinde ve hometopoietik prokürsörlerde anti apoptotik etkiye sahiptir (118). Leptin ayrıca IL-4 ve IL-10 Th2 hücre inhibisyonuna neden olur (8). Leptin, T hücre kaynaklı sitokin üretimini düzenler ve CD4+ ve CD8+ hücrelerindeki CD25 ve CD71 aktivasyon

markırlarının ekspresyonunu arttırır. Endotelyel hücrelerde adhezyon moleküllerinin ekspresyonu ve oksidatif strese neden olur (120).

Leptinin inflamasyondaki rolü tam olarak tanımlanamamıştır. Endojen leptin TNF aracılı toksisiteye karşı koruma sağlar. Leptin reseptör antagonisti ile tedavi edilen ob/ob fareleri ve db/db fareleri TNF'nin letal etkilerine karşı artan bir sensitiviteye sahiptirler. Ekzojen leptin uygulanması ob/ob mutant fareleri TNF aracılı toksisiteye karşı koruma sağladığı halde mutant olmayan farelerde endojen leptinin koruyucu etkisi artmamıştır. Ayrıca değişik fare modelleriyle oluşturulan inflamasyonda leptin eksikliğinin Th1 proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak ve immün yanıtı Th2 yönüne çevirerek koruyucu bir etkiye sebep olduğu gösterilmiştir (106). Deneysel hayvan çalışmalarında inflamatuvar stimulus akut olarak serum leptin düzeylerini arttırmıştır. Ancak bu insan çalışmalarında doğrulanamamıştır (120). Pelvik endometriozis, Behçet sendromu, Tip I diabet, romatoid artrit gibi bazı kronik inflamatuvar durumlarda veya deneysel modellerde periferik leptin düzeyleri yüksek bulunurken diğer bazı inflamatuvar durumlarda normal ya da fizyolojik sınırlarda bulunmuştur. Bulguların çelişkili olması, olasılıkla farklı inflamasyon modellerinin kullanılmasından ve inflamasyonların farklı dönemlerinin araştırılmasından kaynaklanmaktadır (118).

2.3.6. Hemodiyaliz ve Leptin İlişkisi

Leptinin primer olarak yağ dokusundan üretilip böbrekler yoluyla atıldığı için sağlıklı kişilerdeki düzeyleri bu ilişkiye bağlı olarak değişir (113). Yapılan çalışmalarda diyaliz tedavisi alan ya da almayan KBY olan hastalarda, VKİ'nde bir artış olmaksızın leptin düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (121). Bazı çalışmalarda serum serbest leptin düzeylerinde yükseklik (122) tespit edilirken diğer bazı çalışmalarda serumda bağlı leptin düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (123). KBY'li hastalarda leptin yüksekliğinin, leptin klirensinde azalma, fonksiyonel böbrek kitlesinde azalma, kronik inflamasyon, diyaliz şekli, diyalizerin tipi ya da hiperinsülinemiye bağlı olabileceği düşünülmektedir (121,122,124,125).

3. MATERYAL - METOD

3.1. Olgu Seçimi

Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi ile Özel Medisparta Diyaliz Merkezi ve Özel IDC Akdeniz Diyaliz Merkezi'nde Mart 2008 ile Haziran 2008 tarihleri arasında SDBY nedeni ile haftada 3 kez hemodiyaliz tedavisi alan tümünde diyaliz materyali olarak low-flux (düşük akımlı) selülozik membran ve diyalizat olarak bikarbonat kullanılan toplam 80 hastanın prospektif olarak değerlendirilmesi ile gerçekleştirildi. Hastaların 39'unun kaşıntı şikayeti vardı, 41 hastanın kaşıntısı yoktu. SDBY nedeni ile HD tedavisi alan ancak son 6 aydır kaşıntısı olmayan hastalar kontrol grubu olarak alındı. Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri Tablo 7'de özetlendi. Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi "Etik Kurul" onayını takiben Bilimsel Araştırma Fonu desteği ile yürütüldü (proje no: 1606-TU-08).

Tablo 7. Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri

-
1. Akut veya subakut viral/bakteriyel enfeksiyonu olanlar,
 2. Sekonder kaşıntı yapabilen sistemik (Diabetes mellitus, hepatit B ya da C, hipo veya hipertiroidi gibi) ya da dermatolojik (psoriasis, atopik dermatit gibi) hastalığı olanlar,
 3. Eşlik eden inflamatuvar hastalığı olanlar
-

3.2. ÜP Tanı Kriterleri

Hastaların ÜP'lu olarak kabul edebilmek için aşağıdaki kriterler göz önünde tutuldu (1,43);

- I- Kaşıntı, diyalize başlamadan kısa süre önce ya da herhangi bir zamanda başlamalı ancak kaşıntıya neden olabilecek sistemik ya da dermatolojik bir hastalık belirtisi olmamalı,
- II- Kaşıntının iki hafta ya da daha az sürede en az 3 atak halinde ortaya çıkması (*günde birkaç kez ortaya çıkıp birkaç dakika süren ve hastayı rahatsız eden semptomların varlığı*),
- III- Yukarıdakinden daha az sıklıkla olsa da kaşıntının 6 aylık süre içinde düzenli şekilde ortaya çıkması,
- IV- Eğer pruritus 6 aydan önce olmuş ise “geçmişte görülen pruritus” olarak değerlendirilmiştir.

ÜP'lu hastaların biyokimyasal tetkikler için kanlarının alındığı sırada kaşıntılarının olması “aktif kaşıntı” olarak değerlendirildi.

3.3. Kaşıntı Şiddeti

Kaşıntı şiddeti subjektif olarak hafif, orta, şiddetli şeklinde sınıflandırılmıştır (35).

Hafif: Epizodik ve lokalize, genel iş ve uykuya etkisi yok.

Orta: Generalize ve sürekli ancak uyku bozukluğu yok.

Şiddetli: Generalize, sürekli ve uyku problemi var.

Hastalarda kaşıntı şiddetini sayısal olarak değerlendirebilmek için 10 cm ölçekli Visüel Analog Skala (VAS) kullanıldı.

3.4. Kserozis Şiddeti

Hastalarda kserozis şiddeti aşağıdaki gibi değerlendirildi (35).

0: Yok, 1: Hafif (sadece bacakta), 2: Orta (tüm ekstremitelerde), 3:Şiddetli (generalize)

3.5. Araştırmada Kullanılan Ölçekler

Her bir hasta için kilo, boy, VKİ hesaplandı. Kaşıntının objektif değerlendirilebilmesi için VAS kullanıldı. HD tedavisinin etkinliğinin tespit edilmesi için Kt/V oranları hesaplandı.

3.5.1. Vücut Kitle İndekslerinin (VKİ) Hesaplanması

Bir kilo ve obezite değerlendirme yöntemi olan VKİ, boy ve kilodan hesaplanan, cinsiyete göre değişmeyen bir değerdir. Direkt olarak vücudun yağ yüzdesini ölçmez, ama fazla kilo ve obezitenin değerlendirilmesinde sadece kiloya göre çok daha doğru ve güvenilir bir belirleyicidir. VKİ, kişinin ağırlığının, boyunun karesine bölünmesiyle hesaplanır [$VKİ (kg/m^2) = Ağırlık (kg) / Boyun karesi (m^2)$]. Bunun için otomatik hesaplayıcılar da geliştirilmiştir. Uluslar arası sınıflandırmada VKİ değerleri 18,5'in altı düşük kilolu, 18,5-24,9 arası normal, 25-29,9 arası fazla kilolu, 30-34,9 arası obez sınıf I ve 35-39,9 arası obez sınıf II, 40'dan fazla olması obez sınıf III olarak kabul edilir (126,127). Çalışmamızda HD hastalarının vücut ağırlığı olarak kuru ağırlıkları alınmıştır.

3.5.2. Visüel Analog Skala (VAS) Kaşıntı Skorunun Hesaplanması

Hastalardan en hafif zamandaki (VAS en iyi), en şiddetli zamandaki (VAS en kötü) ve kan alındığı sıradaki (VAS aktif) hissettikleri kaşıntı şiddetlerini 10 cm'lik düz bir çizgi şeklinde tasarlanmış gösterge çizelgesi üzerinden işaretlemeleri istendi. İşaretlenen noktadaki sayısal değer kılavuz cetvel yardımı ile hesaplanarak 0 ile 10 arasında rakamlar tespit edildi. Bu değerler hastaların en hafif, en şiddetli ve aktif VAS kaşıntı skorları olarak kaydedildi. Buna göre; "0" değeri kaşıntının hiç olmadığını gösterirken, "10" değeri dayanılmayacak kadar şiddetli kaşıntıyı göstermekteydi (Şekil 2).

Şekil 2. VAS (visüel analog skala) kaşıntı skoru



3.5.3. Kt/V Değerlerinin Hesaplanması

Kt/V fraksiyonel üre klerensini temsil eden boyutsuz bir orandır ve diyaliz etkinliğini değerlendirebilmek için kullanılmaktadır. Hastaların Kt/V değerleri Daugirdas standard formülü ile $[Kt/V = -\ln(R - 0.008 \times t) + (4-3.5 \times R) \times UF/W]$: (R = post-diyaliz / prediyaliz BUN, t= HD süresi, UF=prediyaliz – postdiyaliz vücut ağırlığı değişimi ve W=post diyaliz vücut ağırlığı) hesaplandı (128).

3.6. Örneklerin Toplanma ve Ölçüm Yöntemi

Hastalardan hafta ortası seansta, diyaliz başlamadan önce, sabah 07:00 ile 09:00 saatleri arasında ve 12 saatlik açlık sonrası fistül, HD katateri ya da greftten uygun şekilde periferik venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde leptin, TNF- α , IL-6, IL-2, hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi, PTH, rutin biyokimyasal tetkikler (glukoz, BUN, kreatinin, ALT, magnezyum, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asid, total protein, albumin, total kolesterol, HDL, LDL, ferritin, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi (SDBK) düzeyleri) ölçüldü, Ca x P ve transferin saturasyonu değerleri hesaplandı.

Leptin analizi için kan örnekleri jelli tüplere alındı. 3500 rpm'de 4 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar ayrı plastik eppendorf tüplere ayrıldı. Örnekler, -80 derecede derin dondurucuda çalışma sonlanana kadar saklandı. Leptin ölçümü, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda Biosource kiti ile (Biosource Europe S.A, Belgium) EL_x 808 IU

Ultra Microplate cihazında ELISA yöntemi ile çalışıldı. Plazma leptin seviyesi ölçümü için tüm örnekler aynı anda çalışıldı. Ölçüm öncesi tüm örnekler oda ısısında erimeye bırakıldı. Kitin normal değer aralığı erkeklerde 2.4 +/- 1.1 ng/ml, kadınlarda 6.6 +/- 3.0 ng/ml'dir.

TNF- α , IL-6 ölçümü Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda Biosource kiti (Biosource Europe S.A, Belgium) ile EL_x 808 IU Ultra Microplate cihazında ELISA yöntemi ile çalışıldı.

IL-2 ölçümü Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda Coyman kiti (Coyman Chemical Company, USA) ile EL_x 808 IU Ultra Microplate cihazında ELISA yöntemi ile çalışıldı.

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde istatistik paket programlarından SPSS 15.0 (Statistical Package of Social Science) kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunda kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi, bağımsız örneklerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar içerisinde korelasyonlar Pearson ve Spearman testleri ile analiz edildi. İstatistiksel analizler $p < 0.05$ ise anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm SS olarak belirtildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya katılan toplam 80 hastanın 52'si (%65,0) erkek, 28'i (%35) kadın idi. ÜP'u olan hasta grubunda 25 (%64,1) erkek, 14 (%35,9) kadın ve ÜP'u olmayan kontrol grubunda ise 27 (%65,9) erkek, 14 (%34,1) kadın hasta vardı. Hastaların 21'inde (%53,8) aktif kaşıntı varken 18'inde (%46,2) aktif kaşıntı şikayeti yoktu. Çalışmaya katılanların yaş ortalamaları 58,72±16,05 yıl (ÜP'u olanların 59,49±14,24, ÜP'u olmayanların 58,00±17,74 yıl) olarak tespit edildi. VKİ ortalamaları ÜP'lu hasta grubunda 24,95±4,76 kg/m², ÜP'u olmayan kontrol grubunda 23,46±4,24 kg/m² olarak tespit edildi. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, boy, kilo, VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 8).

Tablo 8. ÜP'lu hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	ÜP'lu hasta (n=39) Ort ± SS	Kontrol (n=41) Ort ± SS	p değeri
Cinsiyet	Erkek	25 (%64,1)	0,528*
	Kadın	14 (%35,9)	
Yaş (yıl)	59,49±14,24	58,00±17,74	0,680**
Boy (cm)	165,43±8,57	162,49±10,60	0,174**
Kilo (kg)	68,99±15,29	62,29±13,71	0,053**
VKİ (kg/m²)	24,94±4,76	23,47±4,27	0,147**

p*= Fisher ki kare testi.

p**= Bağımsız gruplarda t-testi

4.2. Hastaların KBY ve Hemodiyaliz ile ilgili özellikleri

Çalışmaya katılan hastalarda primer hastalık olarak hipertansiyon 19 (%23,8), kronik glomerülonefrit 14 (%17,5), idiyopatik 14 (%17,5), obstrüktif üropati 12 (%15,1), polikistik böbrek 7 (%8,8), vaskülit 4 (%5,0) ve diğer hastalıklar 10 (%12,6) hastada tespit edildi. Çalışmamızın dışlama kriterlerinde diyabetli hastalar da olduğundan diyabetik nefropatili hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Primer hastalık tanı zamanı ÜP'lu hasta grubunda 164,89±89,17 ay, kontrol grubunda 123,61±96,55 ay olarak tespit edildi. KBY'nin ilk tanı zamanı ÜP'lu hasta grubunda 70,43±66,20 ay kontrol grubunda 66,63±52,62 ay olarak tespit edildi. İlk diyaliz başlangıç zamanı ÜP'lu hastalarda 52,66±57,81 ay, kontrol grubunda 57,68±49,26 ay olarak tespit edildi. HD hastalarında ÜP varlığı ile primer hastalık tanı zamanı, KBY ilk tanı zamanı ve diyalize ilk başlama zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,554$, $p=0,778$, $p=0,678$). ÜP'lu hastalarda kaşıntı şiddeti (ortalama en kötü VAS değerleri) ile primer hastalık tanı zamanı, KBY ilk tanı zamanı ve diyalize ilk başlama zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (sırasıyla Pearson korelasyon, $p=0,647$, K.K= 0,076; $p=0,799$, K.K= 0,042; $p=0,319$, K.K= 0,164). ÜP'lu hastalarda aktif kaşıntı varlığı ile primer hastalık tanı zamanı, KBY ilk tanı zamanı ve diyalize ilk başlama zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,593$, $p=0,408$, $p=0,209$).

4.3. Hastaların pruritus ile ilgili özellikleri

4.3.1. ÜP ile biyokimyasal tetkik sonuçlarının karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunda biyokimyasal tetkik sonuçlarının ortalaması ve p değerleri Tablo 9'da verilmiştir. ÜP'lu hastalarda leptin, TNF- α , IL-2 ve IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ayrıca diğer tüm biyokimyasal tetkiklerde de ÜP varlığı ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Tablo 9. Hasta ile kontrol gruplarında biyokimyasal tetkik sonuçlarının ortalaması ve p değerleri

Tetkik (birimi)	ÜP'lu hasta (n=39)	Kontrol (n=41)	p değeri
	Ort ±SS	Ort±SS	
Leptin (ng/ml)	22,15±32,60	20,91±34,41	0,870
IL-6 (pg/ml)	59,18±94,88	26,83±54,23	0,068
TNF-α (pg/ml)	93,64±155,68	58,46±64,32	0,197
IL-2 (pg/ml)	7,46±14,50	5,53±8,23	0,464
Magnezyum (mEg/dL)	2,55±0,46	2,52±0,53	0,794
Glukoz (mg/dL)	98,36±23,35	97,24±19,57	0,817
BUN (mg/dL)	60,17±19,14	60,94±16,89	0,848
Kreatin (mg/dL)	5,79±2,39	5,25±2,07	0,279
Sodyum (mmol/L)	136,64±3,05	136,41±2,87	0,728
Potasyum (mmol/L)	5,07±0,76	4,95±0,74	0,457
Kalsiyum (mg/dL)	8,75±0,658	8,57±0,62	0,206
Fosfor (mg/dL)	5,15±1,38	5,09±1,51	0,849
Ca x P (mg ² /dL ²)	45,20±13,28	43,59±12,97	0,584
Ürik asid (mg/dL)	6,47±1,38	6,64±1,28	0,569
Total protein (g/dL)	6,82±0,75	6,81±0,94	0,962
Albumin (g/dL)	4,00±0,39	4,02±0,46	0,871
ALT (U/L)	14,28±9,54	17,73±10,49	0,128
PTH (pg/mL)	477,25±465,89	415,32±326,71	0,492
Trigliserid (mg/dL)	167,77±116,48	185,46±100,39	0,468
Total kolesterol (mg/dL)	159,22±51,38	157,58±44,45	0,879
HDL kolesterol (mg/dL)	37,03±7,04	39,86±12,61	0,218
LDL kolesterol (mg/dL)	94,12±34,67	88,58±30,74	0,452
Hemoglobin (g/dL)	11,19±1,53	13,88±18,31	0,363
Hemotokrit (%)	32,71±5,66	31,98±5,29	0,552
Beyaz küre (10 ³ /μL)	8,03±2,87	7,77±3,42	0,709
Sedimentasyon (mm/saat)	43,95±25,29	51,83±30,12	0,210
CRP (mg/l)	13,90±13,25	11,61±22,59	0,583
Ferritin (ng/ml)	622,37±420,44	629,29±380,66	0,939
Serum demiri (Mg/dL)	66,22±27,43	60,52±28,59	0,365
SDBK (ug/dL)	183,00±79,30	205,05±58,61	0,160
Transferin satürasyonu (%)	41,36±23,55	34,29±21,48	0,164
KtV	1,32±0,23	1,36±0,19	0,432

Tablo 10’da ÜP’lu hastalardaki aktif kaşıntı varlığına göre biyokimyasal tetkik sonuçlarının ortalamaları ve p değerleri verilmiştir. ÜP’lu hastalarda, aktif kaşıntısı olanlarda leptin, TNF- α , IL-2 ve IL-6 düzeylerinin aktif kaşıntısı olmayanlara göre daha yüksek olduğu belirlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Diğer tüm biyokimyasal tetkiklere bakıldığında da, ÜP’lu hastalarda, aktif kaşıntısı olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Çalışmaya katılan tüm hastaların leptin düzeyleri ile VKİ değerleri arasında pozitif yönde ve çok güçlü düzeyde korelasyon tespit edildi (Pearson korelasyon, $p=0,000$, $K.K=0,797$). Aynı şekilde VKİ değerleri ile TNF- α arasında çok zayıf düzeyde ve pozitif yönde bir korelasyon belirlendi (Pearson korelasyon, $p=0,032$, $K.K=0,239$). Ayrıca leptin düzeylerinin kadınlarda istatistiksel olarak erkeklerden daha fazla olduğu bulundu (Mann-Whitney U testi, $p=0,001$).

Tüm hastaların leptin ile TNF- α düzeyleri arasında orta-zayıf düzeyde ve pozitif yönde korelasyon saptandı (Pearson korelasyon, $p=0,023$, $K.K=0,255$). Leptin ile Ca x P düzeyleri arasında çok zayıf düzeyde ve negatif yönde korelasyon tespit edildi (Pearson korelasyon, $p=0,045$, $K.K= - 0,225$). Yine leptin ile LDL kolesterol arasında orta zayıf düzeyde ve pozitif yönde korelasyon tespit edildi (Pearson korelasyon, $p=0,006$, $K.K=0,305$). IL-2 ile IL-6 arasında orta zayıf düzeyde ve pozitif yönde korelasyon bulundu (Pearson korelasyon, $p=0,002$, $K.K=0,347$).

Tablo 10. Aktif kaşıntı varlığı ile biyokimyasal tetkik sonuçlarının karşılaştırılması

Tetkik (birimi)	Aktif kaşıntı var (n=21) Ort ±SS	Aktif kaşıntı yok (n=18) Ort±SS	p değeri
Leptin (ng/ml)	26,96±41,22	16,54±17,75	0,844
IL-6 (pg/ml)	66,83±103,92	50,25±85,19	0,822
TNF-α (pg/ml)	100,96±160,26	85,09±154,34	0,652
IL-2 (pg/ml)	10,69±19,18	3,69±3,10	0,612
Magnezyum (mEg/dL)	2,50±0,45	2,62±0,48	0,414
Glukoz (mg/dL)	98,19±18,36	98,55±28,67	0,672
BUN (mg/dL)	54,03±14,31	67,33±21,84	0,061
Kreatin (mg/dL)	5,41±1,97	6,24±2,81	0,573
Sodyum (mmol/L)	136,96±3,27	136,28±2,82	0,522
Potasyum (mmol/L)	4,98±0,78	5,17±0,73	0,398
Kalsiyum (mg/dL)	8,80±0,69	8,68±0,63	0,463
Fosfor (mg/dL)	4,86±1,36	5,64±1,31	0,790
Ca x P (mg ² /dL ²)	42,92±13,46	49,21±12,86	0,146
Ürik asid (mg/dL)	6,23±1,27	6,74±1,49	0,414
Total protein (g/dL)	6,91±0,69	6,71±0,81	0,545
Albumin (g/dL)	3,94±0,45	4,07±0,30	0,271
ALT (U/L)	11,71±8,96	16,17±7,89	0,111
PTH (pg/mL)	475,88±381,45	478,84±560,35	0,612
Trigliserid (mg/dL)	167,52±119,57	168,05±116,21	0,662
Total kolesterol (mg/dL)	158,43±38,75	160,14±64,29	0,844
HDL kolesterol (mg/dL)	37,71±6,63	36,24±7,61	0,422
LDL kolesterol (mg/dL)	92,78±26,00	95,68±43,43	0,811
Hemoglobin (g/dL)	11,08±1,66	11,32±1,40	0,481
Hemotokrit (%)	32,65±5,92	32,78±5,53	0,933
Lökosit (10 ³ /μL)	7,81±2,09	8,30±3,63	0,955
Sedimentasyon (mm/saat)	39,04±23,49	49,66±26,76	0,265
CRP (mg/l)	13,65±13,86	14,19±12,89	0,735
Ferritin (ng/ml)	581,04±323,16	670,58±517,39	0,933
Serum demiri (Mg/dL)	65,28±29,35	67,32±25,80	0,602
SDBK (ug/dL)	186,19±88,80	179,27±68,93	0,966
Transferin satürasyonu (%)	40,71±24,68	42,11±22,84	0,811
KtV	1,26±0,22	1,39±0,23	0,155

4.3.2. Pruritus Süresi

Hastaların ortalama kaşıntı süresi $29,10 \pm 26,14$ ay olarak tespit edildi. Hastaların %15,4'ünde 6 aydan az süredir, %30,8'inde 6-12 ay süredir, %53'ünde ise 12 aydan daha uzun süredir kaşıntı olduğu tespit edildi. Hastaların ortalama kaşıntı süreleri ile en kötü VAS skorları arasında korelasyonlara bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Pearson korelasyon, $p= 0,089$, K.K= 276).

4.3.3. Pruritus Lokalizasyonu

Vücut lokalizasyonuna göre 3 (%7,7) hastada üst ekstremitelerde, 8 (%20,5) hastada alt ekstremitelerde, 8 (%20,5) hastada gövdede, 6 (%15,4) hastada birden çok bölgede ve 14 (%35,9) hastada diffüz pruritus olduğu tespit edildi. Hastaların 1/3'ünden fazlasında diffüz pruritus vardı.

4.3.4. Pruritusun Günlük Dağılımı

ÜP'lu hastaların 1'inde (%2,6) daha çok sabahları, 7'sinde (%17,9) daha çok geceleri, 18'inde (%46,2) her zaman kaşıntı olduğu tespit edildi. Onüç (%33,3) hastada ise kaşıntı varlığı ile gece gündüz arasında bir fark olmadığı belirlendi.

4.3.5. Pruritus İle Diyaliz İlişkisi

ÜP'lu hastaların 8'inde (%20,5) diyaliz öncesinde, 2'sinde (%5,1) diyaliz sonrasında, 3'ünde (%7,7) diyaliz sırasında kaşıntı olduğu saptandı. Bununla birlikte 10 (%25,6) hastada kaşıntının her zaman, 16 (%41,0) hastada ise diyalizden bağımsız olarak ortaya çıktığı bulundu.

4.3.6. Pruritus Sıklığı ve Günlük Ortaya Çıkma Süresi

ÜP'lu hastaların pruritus sıklığı 1 (%2,6) hastada ayda bir, 1 (%2,6) hastada 2 haftada bir, 13 (%33,3) hastada haftada bir, 24 (%61,5) hastada ise hergün olduğu tespit edildi. Gün içerisinde pruritus hastaların 9'unda (%23,1) 10 dakikadan az, 19 (%48,7) hastada ise 10 dakikadan fazla, 6'sında (%15,4) saatlerce, 5'inde (%12,8) gün boyu sürdüğü tespit edildi.

4.3.7. Pruritus ile Aktiviteler Arası İlişki

Hastaların yaklaşık 2/3'ünde (%64,1) pruritus ile aktiviteler arasında ilişki tespit edilemedi. Bununla birlikte terlemeyle pruritus artışı 8 (%20,5) hastada, sıcakla artışı 3 (%7,7) hastada, stresle artışı 2 (%5,1) hastada, yemek yemekle artışı 1 (%2,6) hastada tespit edildi.

4.3.8. Pruritus Şiddeti

Hastaların 16'sında (%41,0) hafif, 7'sinde (%17,9) orta ve 16'sında (%41,0) şiddetli pruritus olduğu tespit edildi. Hastaların VAS ile elde edilen pruritus şiddet skorları Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Pruritus şiddeti (ortalama VAS değerleri)

Değerlendirildiği durum	VAS (Ort±SS)
En iyi	1,65±1,55
En şiddetli	6,09±2,69
Aktif	2,86±3,1

Hastaların biyokimyasal tetkikleri ile pruritus şiddet skorları (VAS en iyi, en kötü ve aktif) ile kaşıntı şiddeti arasındaki ilişki Tablo12'de verilmiştir.

Glukoz düzeyleri ile VAS en kötü ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta zayıf düzeyde ve negatif yönde korelasyon tespit edildi.

LDL kolesterol düzeyleri ile VAS en kötü ve kaşını şiddeti ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta zayıf düzeyde ve negatif yönde korelasyon tespit edildi.

Transferin saturasyonu düzeyleri ile kaşını şiddeti ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta zayıf düzeyde ve negatif yönde korelasyon tespit edildi.

Tablo 12. Kaşıntı şiddeti ile biyokimyasal tetkiklerin korelasyonları

Tetkik (birimi)		VAS (en iyi)	VAS (en kötü)	VAS (aktif)	Kaşıntı şiddeti
Leptin (ng/ml)	K.K	0,019	-0,046	0,068	0,111
	p	0,716	0,780	0,682	0,502
IL-6 (pg/ml)	K.K	-0,134	-0,164	-0,56	-0,244
	p	0,250	0,319	0,736	0,134
TNF- α (pg/ml)	K.K	0,024	-0,007	0,075	-0,098
	p	0,884	0,967	0,651	0,552
IL-2 (pg/ml)	K.K	-0,209	-0,244	0,041	-0,243
	p	0,202	0,135	0,806	0,136
Magnezyum (mEg/dL)	K.K	-0,029	-0,133	-0,120	-0,096
	p	0,859	0,419	0,468	0,563
Glukoz (mg/dL)	K.K	-0,252	-0,340	-0,087	-0,365
	p	0,122	0,034(*)	0,600	0,022(*)
BUN (mg/dL)	K.K	0,030	0,097	-0,255	0,107
	p	0,855	0,556	0,116	0,517
Kreatin (mg/dL)	K.K	0,014	-0,009	-0,161	-0,029
	p	0,931	0,956	0,327	0,861
Sodyum (mmol/L)	K.K	0,145	0,034	0,060	-0,037
	p	0,380	0,837	0,715	0,824
Potasyum (mmol/L)	K.K	0,123	0,198	-0,072	0,253
	p	0,456	0,228	0,663	0,120
Kalsiyum (mg/dL)	K.K	0,132	0,074	0,154	-0,063
	p	0,422	0,654	0,350	0,703
Fosfor (mg/dL)	K.K	-0,009	0,047	-0,255	0,117
	p	0,956	0,778	0,117	0,478
Ca x P (mg ² /dL ²)	K.K	0,025	0,060	-0,193	0,103
	p	0,879	0,719	0,240	0,532
Total protein (g/dL)	K.K	0,108	-0,057	0,017	-0,086
	p	0,513	0,731	0,917	0,605
Albumin (g/dL)	K.K	-0,007	-0,004	-0,126	-0,071
	p	0,967	0,980	0,445	0,670
ALT (U/L)	K.K	0,119	0,126	-0,072	0,076
	p	0,471	0,444	0,661	0,647
PTH (pg/mL)	K.K	0,136	0,079	0,124	0,211
	p	0,411	0,634	0,452	0,197
Trigliserid (mg/dL)	K.K	0,031	-0,037	-0,085	-0,067
	p	0,851	0,822	0,606	0,687
Total kolesterol (mg/dL)	K.K	-0,087	-0,201	-0,159	-0,155
	p	0,596	0,220	0,335	0,347

*Pearson korelasyon.
**Spearman korelasyon
(*) Korelasyon 0,05 oranında anlamlıdır (p<0,05)
K.K= Korelasyon katsayısı.

(Devam) Tablo 12. Kaşıntı şiddeti ile biyokimyasal tetkiklerin korelasyonları

Tetkik (birimi)		VAS* (en iyi)	VAS* (en kötü)	VAS* (aktif)	Kaşıntı** şiddeti
HDL kolesterol (mg/dL)	K.K	-0,156	-0,142	0,048	-0,107
	p	0,342	0,389	0,774	0,517
LDL kolesterol (mg/dL)	K.K	-0,222	-0,328	-0,166	-0,269
	p	0,174	0,041(*)	0,312	0,098
Hemogloblin (g/dL)	K.K	-0,094	-0,056	-0,122	-0,063
	p	0,570	0,734	0,461	0,703
Hemotokrit (%)	K.K	0,024	0,093	0,007	0,098
	p	0,882	0,574	0,965	0,552
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	K.K	0,182	0,213	-0,040	0,142
	p	0,269	0,193	0,808	0,388
Sedimentasyon (mm/saat)	K.K	0,139	-0,032	-0,137	-0,087
	p	0,398	0,848	0,407	0,599
CRP (mg/l)	K.K	0,123	0,053	0,024	-0,072
	p	0,455	0,748	0,883	0,665
Ferritin (ng/ml)	K.K	0,154	0,256	0,038	0,279
	p	0,349	0,116	0,820	0,085
Serum demiri (Mg/dL)	K.K	-0,088	-0,155	-0,052	-0,170
	p	0,595	0,345	0,753	0,301
SDBK (ug/dL)	K.K	0,142	0,113	-0,034	0,099
	p	0,388	0,492	0,838	0,547
Transferin saturasyonu (%)	K.K	-0,231	-0,303	-0,012	-0,340
	p	0,158	0,061	0,943	0,034(*)
KtV	K.K	-0,022	0,014	-0,201	0,031
	p	0,896	0,932	0,220	0,849

*Pearson korelasyon.
**Spearman korelasyon
(*) Korelasyon 0,05 oranında anlamlıdır (p<0,05)
K.K= Korelasyon katsayısı.

4.3.9. Antipruritik Tedavi

ÜP'lu hastaların 30'unun (%76,9) topikal ya da sistemik tedavi seçeneklerinden herhangi birisini kullandığı, 9'unun (%23,1) ise hiçbir tedavi yöntemi kullanmadığı tespit edildi. Hastaların 23'ünün (%59,0) herhangi topikal tedavi kullanmadığı, 11'inin (%28,2) sadece nemlendiriciler kullandığı, 2'sinin (%5,1) topikal kortikosteroid kremler kullandığı, 3'ünün (%7,7) değişik nemlendirici ve kortikosteroid kremler kullandığı belirlendi. Hastaların %38,5'inin (15 hasta) herhangi sistemik tedavi almadığı bununla birlikte 20'sinin (%51,3) antihistaminik, 1'inin (%2,6) gabapentin ve 3'ünün (%7,7) ise çoklu sistemik tedavi kullandığı

bulundu. ÜP nedeniyle tedavi uygulanan 30 hastanın 8'inde (%26,7) yanıt alınmazken, 12'sinde (%40,0) 24 saatten kısa süren yanıt alındığı, 10'unda (%33,3) uzun süreli yanıt alındığı saptandı.

4.3.10. ÜP'un Uykuya Etkisi

Son bir ay içerisinde hastaların ÜP nedeni ile uyku bozukluğuna ait bulgular Tablo13'de verilmiştir. Hastaların 22'sinin (%56,4) gece uykudan uyanmadıkları, 6'sının (%15,4) en az bir kez, 7'sinin (%17,9) en az iki kez, 4'ünün (%10,2) üçten fazla uyandıkları tespit edildi.

Tablo 13. ÜP'un uykuya etkisi

Özellik	Hiç	Bazen	Neredeyse her zaman
ÜP'a bağlı uyku bozukluğu	22 (%56,4)	13 (%33,3)	4 (%10,3)
Uykuya dalmada zorluk	25(%64,1)	11 (%28,2)	3 (%7,7)
Uyku ilacına ihtiyaç	33 (%84,6)	4(%10,3)	2(%5,1)
Gün boyu uyanık kalmada zorluk	31 (%79,5)	6 (%15,4)	2(%5,1)

4.4. Hastaların Deri ve Tırnak Bulguları

4.4.1. Deri Bulguları

ÜP'lu hasta grubunda 21 hastada (%53,9), kontrol grubunda 17 hastada (%41,5) kserozis olduğu tespit edildi. Hasta ve kontrol grubunun kserozis şiddetleri Tablo 14'de verilmiştir. Hastalarda ÜP varlığı ile kserozis varlığı ve kserozis şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Ki-Kare testi, sırasıyla $p=0,371$, $p=0,683$). Ayrıca kaşıntı şiddeti ile kserozis varlığı ve kserozis şiddeti arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (bağımsız gruplarda t-testi, sırasıyla $p=0,371$, $p=0,683$). Kontrol grubundan 6, hasta grubundan 4 hasta

olmak üzere toplam 10 hastada (%12,5) diyaliz öncesinde kserozis olduğu tespit edildi.

Tablo 14. Hastaların kserozis şiddeti ile ilgili bulguları

Kserozis şiddeti	ÜP'lu Hasta (%)	Kontrol (%)	Toplam (%)
Yok	18 (%46,2)	24 (%58,8)	42 (%52,5)
Hafif	13 (%33,3)	10 (%24,4)	23 (%28,8)
Orta	4 (%10,3)	5 (%12,2)	9 (%11,3)
Şiddetli	4 (%10,3)	2 (%4,9)	6 (%7,5)
Toplam	39 (%100,0)	41 (%100,0)	80 (%100,0)

Çalışmaya katılan tüm hemodiyaliz hastalarının 13'ünde (%16,3) solukluk, 8'inde (%10,0) gri-sarı renk değişikliği, 5'inde (%6,3) diffüz hiperpigmentasyon olmak üzere toplam 26 (%32,5) hastada deri renk değişikliği tespit edildi. İki (%2,5) hastada psödokaposi, 1 (%1,3) hastada deri nekrozu 2 (%2,5) hastada mikroanjiyopati olmak üzere toplam 5 (%6,3) hastada vasküler değişiklikler belirlendi. On beş (%18,8) hastada tinea pedis bulundu. Bu hastaların 9'unda (%11,3) ayak parmak arasında, 6'sında ise hiperkeratotik tinea pedis vardı.

Lokalizasyonuna göre 5 (%6,3) hastada alt ekstremitelerde, 6 (%7,5) üst ve alt ekstremitelerde, 2 (%2,5) hastada gövdede, 1 (%1,3) hastada diffüz olmak üzere toplam 14 (%17,5) hastada ekzoriyasyon izleri saptandı. Lokalizasyonlarına göre 2 (%2,5) hastada alt ekstremitelerde, 2 (%2,5) hastada gövdede, 1 (%1,3) hastada üst ve alt ekstremitelerde olmak üzere toplam 5 (%6,3) hastada hiperlikenifikasyon tespit edildi. Dört hastada (%5) saçlarda seyreklik ve kuruluk tespit edildi. İki hastada (%2,5) pigmente purprurik dermatoz belirlendi. Ayrıca, 2 hastada (%2,5) perforan folikülit, 2 hastada (%2,5) purpura, 1 hastada (%1,3) prurigo vardı.

4.4.2. Tırnak Bulguları

Hemodiyaliz hastalarının 51'inde (63,8) onikomikoz hariç, en az bir tane tırnak değişikliği tespit edildi. Onbeş hastada (%18,8) onikomikoz saptandı, bu hastaların

5'inde (%6,3) distal lateral, 10'unda (%12,5) total distrofik onikomikoz vardı. Bir hastada (%1,3) unguis incarnatus, 5 hastada (%6,3) diskolorasyon, 1 hastada (%1,3) kahverengi renk değişikliği, 8 hastada (%10) yarı yarıya tırnak deformitesi, 8 hastada (%10) koilonişi, 1 hastada (%1,3) lökonişi punktata, 2 hastada (%2,5) lökonişi striata, 3 hastada (%3,8) lunula yokluğu, 2 hastada (%2,5) median tırnak distrofişi, 1 hastada (%1,3) melanonişi, 1 hastada (%1,3) Muerchke tırnağı, 1 hastada (%1,3) onikogrifoz, 3 hastada (%3,8) distal onikolizis, 3 hastada (%3,6) pitting, 2 hastada (%2,5) kerpeten tırnak, 6 hastada (%7,5) transvers çizgilenme, 16 hastada (%20) longitudinal çizgilenme, 5 hastada (%6,3) splinter hemoraji, 11 hastada (%13,8) subungual hiperkeratoz, 3 hastada (%3,6) Terry tırnağı, 1 hastada (%1,3) trakionişi tespit edildi.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Pruritus nedenleri arasında böbrek hastalıkları ilk kez Crocker tarafından 1893 yılında tartışılmıştır. Üremi ile ilişkilendirme ise ilk kez Chargin ve Keil tarafından 1932 yılında yapılmıştır. Azotemi ile pruritus birlikteliği ciddi prognostik belirteç olarak değerlendirilmiştir. KBY tedavisinde 1960'lardan sonra HD yönteminin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte ÜP prevalansında anlamlı bir artış görülmektedir (33).

Karşıt birkaç yayın olmasına rağmen çalışmaların çoğunda ÜP prevalansı ile hastaların yaşı, cinsi, primer böbrek hastalığı arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (3,29,39). HD başlama zamanı ile ÜP arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (39,54). Ancak HD süresi ile ÜP arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (29,35) ve bizim çalışmamızda bunlarla uyumlu olarak hem ÜP varlığı hem de kaşıntı şiddeti ile primer hastalık tanı zamanı, KBY'nin ilk başlama zamanı ve diyalize başlama zamanı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Çalışmamızda hastaların ortalama kaşıntı süreleri ile kaşıntının şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

ÜP, HD hastalarında oldukça sık rastlanmasına rağmen etyolojisi tam olarak bilinmemektedir (29). Üremik ya da non-üremik birçok neden ileri sürülmüştür ancak hiçbirisi ÜP mekanizmasını tek başına açıklayamadığından daha çok multi-faktöriyel sebepler üzerinde durulmaktadır. Son zamanlarda immün-inflamatuvar hipotez ortaya atılmıştır ve üreminin inflamatuvar bir durum olduğundan yola çıkarak ÜP'un da kronik inflamasyonun deri belirtisi olduğu öne sürülmektedir (4,42). Özellikle Th1 ve Th2 lenfositlerin etkileşimi üzerinde durulmaktadır (49). Çok merkezli bir çalışmada ÜP'lu hastalarda Th1 farklılaşmasının ÜP'u olmayan hastalardan daha fazla olduğu gösterilmiştir (6). Ayrıca ÜP tedavisinde kullanılan UVB, Talidomid ve Takrolimus krem gibi ajanların Th1 hücrelerinin süpresyonu ile Th2 lenfositlerin farklılaşmasına yol açarak etki etmeleri ÜP patogenezinde immün-inflamatuvar hipotezi destekler niteliktedir (31,50-53). HD hastalarında oksidatif stres, biyouyumlu olmayan diyalizerler, vasküler geçişli infeksiyonlar ve daha az steril diyalizerler gibi inflamasyonu arttıracak birçok etmen vardır (6).

Tüm bu gözlemlerin ışığında ÜP patogeneğinde immünolojik mekanizmaların temel rolü olduğu görülmektedir. Burada birkaç faktör rol alırken asıl sorumlunun aktive Th1 lenfositlerden salınan IL-2 olduğu düşünülmektedir (49). Th1 lenfositler ÜP'da rolü olabilecek IL-2 ve diğer bazı sitokinleri üretirler. IL-2'nin intravenöz olarak verilmesi kaşıntı ve eriteme, intradermal verilmesi ise şiddetli kaşıntıya yol açmaktadır (129). Bu bilgilerden yola çıkarak bizim çalışmamızda HD hastalarında IL-2 düzeyleri ile pruritus varlığı araştırıldığında hem ÜP'u olan hem de aktif kaşıntısı olanlarda kontrol grubuna göre IL-2 düzeylerinin yüksek olduğu, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Kaşıntı şiddeti ve VAS skorları ile IL-2 düzeyleri arasında korelasyonlara bakıldığında ise anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Leptin, yağ hücresinden salgılanan ve yapıcı sitokinlere benzerliği nedeniyle sitokin olarak da sınıflandırılabilen bir hormondur. Değişik fare modelleriyle oluşturulan inflamasyonda leptinin Th1 sitokin üretimini arttırdığı, Th2 sitokin üretimini baskıladığı gösterilmiştir (106). Çalışmamızda leptinin immüno-inflamatuar etkileri ile ÜP patogeneğinde rol alabileceği düşünülerek HD hastalarında serum leptin değerleri araştırılmıştır. Normal sağlıklı erişkinlerde plazma leptininin fizyolojik sınırları 5-20 ng/ml düzeylerindedir (114,115). Çalışmamızda HD hastalarında genel olarak ortalama serum leptin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Plazma leptin düzeyleri, vücut kitle indeksi, vücut yağ miktarı, cinsiyet (kadınlarda daha fazla) ve puberte evresine göre değişiklik gösterir. Diyaliz tedavisi alan ya da almayan KBY hastalarında da plazma leptin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Leptin böbrekler yoluyla atılmaktadır ve KBY'de glomerul filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak serum değerlerinin yükseldiği düşünülür. Ayrıca üremide kronik inflamasyon ve plazma insülin düzeyleri serum leptin düzeylerini belirleyen önemli faktörlerdir (121,130,131). Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak çalışmaya dahil edilen tüm hastaların serum leptin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif yönde bir korelasyon tespit edilmiştir. Serum leptin düzeyleri genel olarak kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur. Leptinin ÜP ile ilişkisi değerlendirildiğinde; Leptin düzeylerinin ÜP'lu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek, aktif kaşıntısı olanlarda olmayanlara göre daha yüksek tespit edilmiştir. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kaşıntı şiddeti ile

karşılaştırıldığında VAS skoru ile serum leptin düzeyleri arasında bir korelasyon tespit edilmemiştir. Diyaliz hastalarında leptin düzeyleri ile trigliserid, total ve LDL kolesterol arasında bir korelasyon vardır (132,133). Bizim çalışmamızda da leptin ile LDL kolesterol arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edildi. Ancak leptin ile trigliserid ve total kolesterol arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

Leptinin insan monositlerinden TNF- α , IL-6 salınımını arttırdığı bilinmektedir (134). Ayrıca leptin, TNF- α indüksiyonu yoluyla insan nötrofillerini aktive etmektedir (119). Çalışmamızda tüm hastaların leptin ile TNF- α düzeyleri arasında orta zayıf düzeyde ve pozitif yönde korelasyon tespit edildi. Leptin ile TNF- α arasındaki bu ilişkinin leptinin TNF- α 'yı arttırmasına bağlanabilir.

Bazı çalışmalarda ÜP'u olan hemodiyaliz hastalarında TNF- α ve IL-6 düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuş ve ÜP patogenezinde mikroinflamasyonun temel rolü olabileceği öne sürülmüştür (5,6). Ancak karşıt olarak, Kato ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise TNF- α düzeyleri ile ÜP varlığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiş ve TNF- α 'nın ÜP patogenezinde etkili rolü olmadığı bildirilmiştir (104). Bizim çalışmamızda ise ÜP'lu ve aktif kaşıntısı olan hastalarda hem TNF- α hem de IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulunmuştur. Kaşıntı şiddeti ile ise anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Önceki çalışmalarda HD hastalarında leptin, TNF- α , IL-2 ve IL-6 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (135-137). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak tüm HD hastalarında leptin, TNF- α , IL-2 ve IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Dolaşımdaki sitokin düzeylerini etkileyen birçok neden vardır. Bunlar arasında, diyalizden temizlenme oranları, rezidüel böbrek fonksiyonları, değişik diyaliz materyallerine bağlı olarak değişik oranlarda sitokin absorpsiyonları, değişik ultrafiltrasyon oranları, çok değişik ilaç kullanılmak zorunda kalınan değişik böbrek hastalıkları veya komorbid hastalıklar gibi birçok parametre sayılabilir. Ayrıca, diyaliz komplikasyonlarına ya da sekonder enfeksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkan endotoksinler diyaliz hastalarında proinflamatuvar sitokinlerin yüksek olmasına neden olabilir (135).

Böbrek fonksiyonlarının yetersiz olmasının pruritojenik etkili değişik substansların birikimine neden olabileceği düşünülerek etkili diyaliz yapıldığında pruritus sıklığının az olacağı öne sürülmüştür (83). Diyaliz etkinliğinin değerlendirilme yöntemlerinden biri olan ve fraksiyonel üre klerensini temsil eden Kt/V oranları geniş epidemiyolojik çalışmalarda değerlendirilmiş ve ÜP varlığı ile aralarında bir ilişki tespit edilememiştir (44,46). Bu teoriye karşıt olarak Duque ve ark.'nın yaptığı çalışmada hem ÜP varlığı hem de şiddeti ile Kt/V oranları arasında pozitif yönde bir korelasyon bulunmuştur (42). Zucker ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise şiddetli kaşıntısı olanlar ile hafif-orta şiddetli kaşıntısı olanlar karşılaştırılmış ve kaşıntı şiddeti ile Kt/V oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Aynı çalışmada aktif kaşıntı ile Kt/V oranları arasında da anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Kt/V özellikle üre gibi küçük üremik toksinlerin diyaliz yoluyla temizlenmesini ölçer. Bu nedenle ÜP'lu hastalarda daha büyük moleküllerin biriktiği ve pruritusu neden olduğu düşünülmektedir (1). Bizim çalışmamızda da kaşıntı varlığı, aktif kaşıntı ve kaşıntı şiddeti ile Kt/V oranları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Diyaliz yolu ile uzaklaştırılmayan kalsiyum, fosfat, magnezyum gibi divalen iyonların deride birikmesi kaşıntı merkezleri ve reseptörleri üzerine etki ederek ÜP patogenezinde potansiyel rol alabileceği düşünülmüştür (37). Özellikle geniş hasta popülasyonlarına uygulandığında yüksek serum kalsiyum ($>10,2\text{mg/dl}$), yüksek serum fosfor ($>5,5\text{ mg/dl}$) ve yüksek serum Ca x P ($>80\text{mg}^2/\text{dl}^2$) seviyeleri ile ÜP arasında sıkı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (46). Ancak, bunu destekleyen çalışmalar (64,138) olduğu gibi desteklemeyen çalışmalar da vardır (5,35). Friga ve ark. yaptığı çalışmada Ca x P düzeyleri ile kaşıntı şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (65). Bizim çalışmamızda serum kalsiyum, fosfor, Ca x P ve magnezyum düzeyleri ile ÜP varlığı ve aktif kaşıntı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış, kaşıntı şiddeti ile de bir ilişki tespit edilmemiştir.

Bazı yazarlar tarafından ÜP'un sekonder hiperparatiroidizme bağlı olarak geliştiği düşünülerek paratiroidektomi sonrası iyileştiği bildirilmiştir (54,68) Diğer taraftan şiddetli hiperparatiroidili hastaların hepsinde kaşıntı görülmez. Plazma PTH seviyeleri ile dermal hücre proliferasyonu arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca

PTH seviyeleri değerlendirildiğinde kaşıntısı olan ile kaşıntısı olmayan hastalar arasında bir fark yoktur ve PTH'un intradermal enjeksiyonu ile kaşıntı oluşmamaktadır (29,37,62). Bizim çalışmamızda da serum PTH düzeyleri ile ÜP ve aktif kaşıntı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Virga ve ark.'nın yaptığı çalışmada, hemodiyaliz hastalarında hem ÜP hem de kaşıntı şiddeti ile negatif akut faz reaktanlarından serum albumin, transferin düzeylerinin anlamlı şekilde düşük, CRP, ferritin gibi inflamatuvar proteinlerin ise yüksek olduğu bulunmuştur. Transferin saturasyonu ile anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (5). Kimmel ve ark.'nın çalışmasında ise ÜP'lu hastalarda yüksek serum CRP düzeyleri ile düşük albumin düzeyleri tespit edilmesine rağmen ferritin ve transferin düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (6). Karşıt olarak Pisoni ve ark.'nın yüksek serum ferritin (>800 ng/ml) seviyelerine sahip hastalarda ÜP daha az gözlenmiştir (46). Çalışmamızda HD hastalarının serum albumin, transferin saturasyonu, CRP, ferritin düzeyleri ile ÜP, aktif kaşıntı ve kaşıntı şiddeti arasında bir ilişki tespit edilememiştir.

Çalışmamızda birçok çalışmada olduğu gibi, ÜP patogenezinde rol alabileceği düşünülen hemoglobin, hematokrit, serum demiri ve SDBK gibi parametrelerle ÜP arasında anlamlı bir ilişki bulamadık (5,6,35). Ayrıca yine diğer birçok çalışmayla benzer şekilde çalışmamızda serum BUN, kreatin, elektrolit düzeyleri ile ÜP, aktif kaşıntı varlığı ve kaşıntı şiddeti arasında anlamlı bir ilişki tespit edemedik (1,5,35,54, 139).

Kserozis klinik olarak diyaliz hastalarında en sık rastlanan dermatolojik bulgudur. Objektif veriler RRT alan hastalarda ter sekresyonunun ve stratum korneum hidrasyonunun azaldığını göstermiştir (37,54). Bazı çalışmalarda diyaliz (HD ya da PD) hastalarında kserozis ile ÜP arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiş (39,56-58) ancak diğer bazı çalışmalarda derinin hidrasyonu ya da kserozis ile ÜP arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (27,35,59). Bir çalışmada transdermal su kaybı diyaliz hastalarında normal olarak değerlendirilmiş ve objektif olarak ÜP ile kutanöz permeabilite arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (62). Bir çalışmada kserozis ile kaşıntı şiddeti arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (42). Bizim çalışmamızda HD hastalarında hem kaşıntı varlığı hem de

kaşıntı şiddeti ile kserozis varlığı ve kserozis şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edemedik.

KBY'ne bağlı gelişen kaşıntı günlük, haftalık ya da aylık olarak ortaya çıkabilir. Genellikle geceleri şiddetlenir (1,32,43). En sık etkilenen vücut bölgesi sırttır ancak kollar, baş ve karın da sıklıkla kaşınan bölgelerdir (32). Hastaların yaklaşık 1/3'ünde diffüz kaşıntı gözlenmektedir (1). Çalışmamızda kaşıntının, hastaların %61,5'inde her gün, %33,3'ünde ise en az haftada bir kez görüldüğü tespit edildi. Hastaların yaklaşık yarısında 10 dakikadan fazla sürdüğü tespit edildi. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kaşıntının daha çok gövde ve ekstremitelerde ortaya çıktığı, hastaların 1/3'ünden fazlasında ise diffüz olduğu tespit edildi. Bizim çalışmamızda hastaların yaklaşık yarısında gün içerisinde sürekli kaşıntı olabildiği tespit edilmiştir.

Değişik çalışmalarda kaşıntının günlük aktivitelerden etkilendiği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda kaşıntıyı arttıran en sık nedenler arasında dinlenme, kserozis, sıcak, terleme ve stres gösterilmiştir. En önemli hafifletici etkenler ise aktivite, soğuk ortam ısı ve sıcak ya da soğuk duş olarak bildirilmiştir (1,32,43). Çalışmamızda hastaların yaklaşık 2/3'ünde kaşıntı ile aktiviteler arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Ancak terlemenin kaşıntıyı arttıran en sık neden olduğu bulunmuştur.

Kaşıntının diyalizden hemen önce arttığı ve üre, safra asitleri ve diğer üremik toksinlerin diyalizle uzaklaştırılmasına bağlı olarak diyaliz sonrasında azaldığı bildirilmiştir (32). Ancak başka çalışmalarda kaşıntının diyaliz sırasında ya da sonrasında arttığı bildirilmiştir. Bu artışın; diyaliz kateterine, nikel içerikli iğnelere, bantlara bağlı gelişen hipersensitiviteye bağlı olabileceği düşünülmüştür (42). Bizim çalışmamızda ise hastaların %41'inde kaşıntının diyalizden bağımsız olarak, %25'inde de her zaman ortaya çıktığı tespit edilmiştir.

ÜP şiddetini değerlendirmek için değişik yöntemler kullanılmasına rağmen Yosipovitch ve ark.'nın geliştirdiği hastaları kişisel olarak değerlendirmeye ve sayısal bir sonuç alınmasına yarayan VAS yöntemi en sık kullanılan yöntemdir (1,32,43,45). Önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında çalışmamızda en şiddetli hissedilen kaşıntının daha az düzeyde, buna karşılık en hafif ve aktif kaşıntı düzeylerinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (1,32,140). Çalışmamızda aktif kaşıntı skorlarını gösteren VAS (aktif) ortalamaları $2,86 \pm 3,1$ tespit edilmiştir ve

hastalardan tetkikleri için kan alındığı andaki kaşıntı değerlerini vermektedir. Çalışmaya katıldıkları sırada hastaların hafif düzeyde kaşıntıları vardı.

Çalışmamızda kaşıntısı olan hastaların %23,1'i herhangi bir tedavi yöntemi kullanmamakta, yaklaşık % 60'ı herhangi bir topikal tedavi yöntemi ve yaklaşık %40'ı ise sistemik tedavi kullanmamaktaydı. Çalışmalarda ÜP tedavisinde etkinliğinin az olduğu bildirilmesine rağmen en yaygın kullanılan ilaçlar antihistaminiklerdir (2). Çalışmamızda hastaların yaklaşık yarısının, sistemik tedavi alanların ise neredeyse tamamının antihistaminik kullandığı görülmektedir. Çalışmamızda antihistaminik kullanan 20 hastanın sadece 4'ünde (%20) yanıt alınmazken 8'inde (%40) kısa süreli etkili, 8'inde (%40) ise uzun süreli etkili olduğu öğrenilmiştir. Bu değerlendirme hastaların verdiği yanıtla dayanılarak yapıldığından objektif olarak değerlendirebilmek için kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

ÜP, hastaların büyük çoğunluğunda uyku bozukluğuna neden olmakta ve yaşam kalitesini önemli düzeyde etkilemektedir. Uyku bozuklukları arasında hastaların %61'inde uykuya dalmada zorluk, %44'ünde ise gece sık sık uykudan uyanma tespit edilmiştir (1). Bizim çalışmamızda ÜP'a bağlı olarak hastaların %56,4'ünde uyku bozukluğu olduğu, yaklaşık %43'ünde gecede bir veya daha çok kez uykudan uyanma, %36'sında uykuya dalmada zorluk, yaklaşık %20'sinde uyku ilacına ihtiyaç olduğu tespit edildi.

KBY olan hastaların %50'den fazlasında en az bir deri bulgusu gözlenmektedir. En sık karşılaşılan deri bulguları; pruritus ve kserozisten sonra hiperpigmentasyon, solukluk, sarımsı renk gibi deri rengindeki değişikliklerdir (141). Solukluk, kronik hastalık anemisine bağlı olarak gelişmektedir. Sarımsı renk değişikliği sıklıkla ürokrom ve karotenoid birikimine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Hiperpigmentasyon ise KBY hastalarında genellikle güneşe maruz kalan bölgelerde ve beta melanosit stimulan hormonun (β -MSH) atılım bozukluğuna bağlı olarak deride bazal tabaka ile üst dermisteki melanin artması sonucunda ortaya çıkmaktadır (142). Diffüz hiperpigmentasyon görülme oranını Amatya ve ark. %20 olarak bildirmişlerdir (141). Pico ve ark. hastaların %70'inde deri renk değişikliği olduğunu, bunların %22'sinin diffüz hiperpigmentasyon, %40'ının sarımsı renk değişikliği, %8'inin ise solukluk olduğunu bildirmişlerdir (143). Bizim çalışmamızda

ise diffüz hiperpigmentasyon % 6,3, genel olarak ise 26 (%32,5) hastada renk değişiklikleri bulunmuştur.

Hemodiyaliz hastalarında tırnak değişiklikleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur (144). Çoğu çalışmada hemodiyaliz hastalarının %52 ile 71'inde en az bir çeşit tırnak patolojisinin görüldüğü bildirilmiştir (143,145,146). En sık rastlanan patolojiler arasında yarı yarıya tırnak deformitesi, lunula yokluğu, splinter hemoraji, lökonişi gelmektedir (143,145-148) Bizim çalışmamızda ise hastaların %63,8'inde onikomikoz dışında en az bir tırnak patolojisi olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda, en sık longitudinal çizgilenme (%20 hastada), onikomikoz olmaksızın subungual hiperkeratoz (%13,8 hastada), yarı yarıya tırnak deformitesi (%10 hastada), koilonişi (%10 hastada), splinter hemoraji (%6,3 hastada) tespit edilmiştir.

Sonuç olarak önceki çalışmalarda HD hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olarak tespit edilen TNF- α , IL-2 ve IL-6 gibi sitokinler ile bir proinflamatuvar sitokin olan leptinin serum düzeyleri bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda ayrıca kaşıntı patogenezinde rolü olduğu düşünölen bu sitokinlerin ÜP'lu hastalarda ve aktif kaşıntısı olanlarda kontrol gruplarına göre daha yüksek oldukları tespit edilmiştir. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmamızdaki ÜP'u ve aktif kaşıntısı olan hastaların TNF- α , IL-2, IL-6 ve leptin değerleri kontrol gruplarına göre oldukça yüksek olmasına rağmen aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmamasını, elde edilen değerlerin standart sapmalarının çok yüksek olmasına bağlayabiliriz. Bunun nedeni olarak da yukarıda izah edildiği gibi sitokin düzeylerini etkileyen birçok etkenin olması gösterilebilir.

Günümüzde ÜP patogenezinde üremik ya da non-üremik birçok etmen ileri sürölmüş olmasına rağmen hiçbirisi tek başına ÜP mekanizmasını açıklayamamaktadır. Bu nedenle daha çok multi-faktöriyel etmenler üzerinde durulmaktadır. Çalışmamızın sonuçları ÜP patogenezini tek başına açıklamaya yetmemektedir. Ancak ÜP patogenezini açık şekilde ortaya koyabilmek için daha ileri çalışmalar planlanması gerekmektedir.

ÖZET

Diyalize giren hastalarda pruritus sıklığı ve şiddeti ile IL-2, IL-6, TNF- α ve Leptin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması

Üremik pruritus (ÜP) kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda görülen en yaygın sorunlardan birisidir. Etyoloji ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Son çalışmalarda ÜP patogenezinde serum sitokin düzeylerinin yüksekliği ile immünhipotezin rolü olduğu gösterilmiştir.

Multifonksiyonel bir peptid hormon olan leptin önemli immünmodülatuar role sahiptir. Literatürde diyaliz hastalarında leptin ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen serum leptin düzeyleri ile ÜP arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, hemodiyaliz hastalarında serum leptin, IL-2, IL-6 ve TNF- α düzeyleri ile ÜP sıklığı ve şiddeti arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Pruritusu değerlendirmek için 3 merkezde, ÜP'u olan 39 ve kaşıntısı olmayan 41 hemodiyaliz hastasına bir anket formu uygulandı. Kaşıntı ile ilişkili kserozis gibi faktörlerle değişik parametreler değerlendirildi ve rutin laboratuvar analizleri, serum leptin, IL-2, IL-6, TNF- α , paratiroid hormon düzeyleri, Kt/V oranları ve ESR, CRP gibi inflamatuvar markırlar ölçüldü. Kaşıntı şiddetinin subjektif olarak değerlendirilmesi için visüel analog skala (VAS) kullanıldı.

ÜP'lu hastalarda leptin, TNF- α , IL-2 ve IL-6 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p değerleri sırasıyla 0,870, 0,197, 0,464, 0,068). ÜP varlığı ile tüm biyokimyasal tetkikler, paratiroid hormon, inflamatuvar markırlar ya da Kt/V oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Kaşıntı şiddeti ile leptin, TNF- α , IL-2 ve IL-6, paratiroid hormon, inflamatuvar markırlar ya da Kt/V düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Sonuç olarak ÜP'lu hastalarda serum leptin düzeylerinin yüksek tespit edilmesinden dolayı leptin ÜP patogenezinde sorumlu bir faktör olabilir. Ancak, çalışmamızın sonuçları bu hipotezi tek başına açıklamaya yetmemektedir. ÜP patogenezinin açık şekilde ortaya koyabilmek için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Üremik pruritus, leptin, immünhipotez, sitokinler

SUMMARY

Investigation of association between frequency and intensity of pruritus and serum IL-2, IL-6, TNF- α and leptin levels in dialysis patients

Uremic pruritus (UP) is one of the most common problems in patients with chronic renal failure. The etiology and pathogenesis of uremic pruritus are not clearly understood. Recent studies suggest that immunohypothesis with increased serum level of cytokines could be the cause of UP.

A multifunctional peptide hormone Leptin has a significant immunomodulatory role. To our knowledge although there are many studies with serum leptin levels in dialysis patients there is no published report documenting the relationship between serum leptin levels and UP.

The aim of this study was to define a relationship between frequency and intensity of pruritus and serum leptin, IL-2, IL-6, and TNF- α levels in patients who are undergoing hemodialysis. A questionnaire was used to evaluate pruritus in 39 patients with UP and 41 patients without pruritus in three hemodialysis units. The relationship of various factors including xerosis and medical parameters to pruritus was examined the routine laboratory analyses were carried out in the examined patients and serum leptin, IL-2, IL-6, TNF- α , parathyroid hormone levels, Kt/V rates and inflammatory markers such as ESR, CRP were determined. Visual analogue scale (VAS) was used to subjectively measure the severity of itching.

Although there were no statistically significant differences, the serum leptin, TNF- α , IL-2 and IL-6 levels were higher in patients with UP than in patients without pruritus (respectively p values= 0,870, 0,197, 0,464, 0,068). There were no statistically significant differences between UP and the levels of blood biochemistry values, parathyroid hormone, inflammatory markers or Kt/V. There were no statistically significant correlations between the severity of pruritus and serum leptin, TNF- α , IL-2 and IL-6, parathyroid hormone, inflammatory markers or Kt/V levels.

In conclusion, leptin may be a responsible factor in pathogenesis of UP because of its high levels in patients with UP. However, the results of our study are insufficient to explain this hypothesis. Further investigations are needed to clearly determine the pathogenesis of UP.

Key words: Uremic pruritus, leptin, immunohypothesis, cytokines.

KAYNAKLAR

1. Zucker I, Yosipovitch G, Davin M, Gafter U, Boner G. Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: Uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal failure. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:842-6.
2. Lugon JR. Uremic pruritus: a review. *Hemodial Int* 2005;9:180-8.
3. Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G, An Update on Pruritus Associated With CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:11-20.
4. Mettang T, Pauli-Magnus C, Alschler DM, Uraemic pruritus—new perspectives and insights from recent trials. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1558–1563.
5. Virga G, Visentin I, La Milia V, Bonadonna A. Inflammation and pruritus in haemodialysis patients, *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2164–2169.
6. Kimmel M, Alschler DM, Dunst R et all. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 749–755.
7. Hekimoğlu A, Leptin ve Fiziopatolojik Olaylardaki Rolü. *Dicle Tıp Dergisi*, 2006;33: 259-267.
8. Li J, Li F, Zhao A. Inflammation and leptin. *Drug Discov Today Dis Mech* 2006;3:387-393.
9. Özbalcı D, Şahin M. Leptin ve İmmün Sistem, S.D.Ü. Tıp Fak. Derg 2007;14:51-5.
10. Loffreda, S, et al., Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J*, 1998;12:57-65.
11. Fantuzzi G, Faggioni R, Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000;68:437-46.
12. Süleymanlar G. Kronik Böbrek Hastalığı ve Yetmezliği: Tanımı, Evreleri ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:1-7.
13. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliği. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (Eds.) *Temel İç Hastalıkları Kitabı* 2. Baskı 1. Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005:1298-1308.
14. Akpolat T, Utaş C. Böbrek yetmezliği: Genel bilgiler. In: Akpolat T, Utaş C, (Eds.) *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı*, 2. Baskı, Kayseri: Türk Nefroloji Derneği Yayın Organı Anadolu Yayıncılık, 2001:1-14.
15. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2)Suppl 1:S1-S266.

16. Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, Brown G. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2587-93.
17. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. ve TND registry Grubu, Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Türk Nefroloji Derneği Kayıtları 2007 <http://www.tsn.org.tr/documant>
18. Castro AF, Coresh J. CKD Surveillance Using Laboratory Data From the Population-Based National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) *Am J Kidney Dis* 53(S3):46-55.
19. Akpolat T, Utaş C. Renal replasman tedavisi, Diyaliz hakkında genel bilgiler, hemodiyaliz. In: Akpolat T, Utaş C, (Eds.) Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı, 2. Baskı, Kayseri: Türk Nefroloji Derneği Yayın Organı Anadolu Yayıncılık, 2001:306-20.
20. Utaş S, Ferahbaş A. Kronik Böbrek Yetmezliği: Dermatolojik Sorunlar, Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci* 2005, 1(21):52-62.
21. Kuypers DR. Skin problems in chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009;5:157-70.
22. Knable AL Jr. Cutaneous nephrology. *Dermatol Clin*. 2002;20(3):513-21.
23. Greaves MW. Recent advances in pathophysiology and current management of itch. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36(9):788-92.
24. Arıcan Ö. Kaşıntının patofizyolojisi ve mediyatörleri. *Dermatose* 2003;2(4):209-213.
25. Arıcan Ö. Kaşıntının patofizyolojisi, kliniği ve tedavisi *TÜRKDERM* 2005;39(2):88-97.
26. Rees JL, Laidlaw A. Pruritus: more scratch than itch. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:490-3.
27. Stahle-Backdahl M. Uremic pruritus. *Semin Dermatol* 1995; 14:297-301.
28. Wikström B. Itchy skin--a clinical problem for haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 Suppl 5:3-7.
29. Murphy M, Carmichael AJ. Renal itch. *Clin Exp Dermatol* 2000;25(2):103-6.
30. Saxena AK. "Uremic pruritus": a misnomer. *Hemodial Int* 2005;9:416-7.
31. Pauli-Magnus, C., et al., Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Am Soc Nephrol*, 2000;11:514-9.
32. Mistik S, Utaş S, Ferahbaş A, Tokgoz B, Unsal G, Sahan H, Ozturk A, Utaş C. An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(6):672-8.
33. Szepietowski JC, Schwartz RA. Uremic pruritus. *Int J Dermatol* 1998;37(4):247-53.
34. Ponticelli C, Bencini PL. Uremic pruritus: a review. *Nephron* 1992;60:1-5.

35. Akhyani M, Ganji MR, Samadi N, Khamesan B, Daneshpazhooh M. Pruritus in hemodialysis patients. *BMC Dermatol*. 2005;24;5:7.
36. Murphy EL, Murtagh FE, Carey I, Sheerin NS. Understanding symptoms in patients with advanced chronic kidney disease managed without dialysis: use of a short patient-completed assessment tool. *Nephron Clin Pract*. 2009;111(1):c74-80.
37. Narita I, Iguchi S, Omori K, Gejyo F. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol* 2008;21(2):161-5.
38. Layegh P, Mojahedi MJ, Malekshah PE, Pezeshkpour F, Vahedian M, Nazemian F et al. Effect of oral granisetron in uremic pruritus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:231-4.
39. Szepietowski JC, Sikora M, Kusztal M, Salomon J, Magott M, Szepietowski T. Uremic pruritus: a clinical study of maintenance hemodialysis patients. *J Dermatol* 2002;29(10):621-7.
40. Lin HH, Liu YL, Liu JH, Chou CY, Yang YF, Kuo HL et al. Uremic pruritus, cytokines, and polymethylmethacrylate artificial kidney. *Artif Organs* 2008;32:468-72.
41. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol*. 2000;143(5):969-73.
42. Duque MI, Thevarajah S, Chan YH, Tuttle AB, Freedman BI, Yosipovitch G. Uremic pruritus is associated with higher kt/V and serum calcium concentration. *Clin Nephrol* 2006;66(3):184-91.
43. Yosipovitch G, Zucker I, Boner G, Gafter U, Shapira Y, David M. A questionnaire for the assessment of pruritus: validation in uremic patients. *Acta Derm Venereol* 2001;81(2):108-11.
44. Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, Kondo D, Skatsume M, Maruyama S, Kazama JJ, Akazawa K, Gejyo F. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;69(9):1626-32.
45. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health*. 1990;13(4):227-36.
46. Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, Saran R, Mendelssohn DC, Young EW, Port FK. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(12):3495-505.
47. Carmichael AJ, McHugh MI, Martin AM. Renal itch as an indicator of poor outcome. *Lancet*. 1991 May 18;337(8751):1225-6.
48. Balaskas EV, Grapsa E. Uremic pruritus is a poor prognostic factor of outcome. *Perit Dial Int*. 1995;15(2):177.

49. Mettang T, Pauli-Magnus C. The pathophysiological puzzle of uremic pruritus--insights and speculations from therapeutic and epidemiological studies. *Perit Dial Int* 2000;20:493-4.
50. Silva SR, Viana PC, Lugon NV, Hoette M, Ruzany F, Lugon JR. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron* 1994;67(3):270-3.
51. Garssen J, Vandebriel RJ, De Gruijl FR, Wolvers DA, Van Dijk M, Fluitman A, Van Loveren H. UVB exposure-induced systemic modulation of Th1- and Th2-mediated immune responses. *Immunology*. 1999;97(3):506-14.
52. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1895-1901.
53. David AN. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:17-25.
54. Urbonas A, Schwartz RA, Szepietowski JC. Uremic pruritus--an update. *Am J Nephrol*. 2001;21(5):343-50.
55. Wikstrom B, Gellert R, Ladefoged SD, Danda Y, Akai M, Ide K et al. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3742-7.
56. Morton CA, Lafferty M, Hau C, Henderson I, Jones M, G J. Lowe Pruritus and skin hydration during dialysis *Nephrol. Dial. Transplant*. 11: 2031-2036.
57. Balaskas EV, Uldall RP. Erythropoietin treatment does not improve uremic pruritus. *Perit Dial Int* 1992;12:330-1.
58. Goicoechea M, de Sequera P, Ochando A, Andrea C , Caramelo C. Uremic pruritus: an unresolved problem in hemodialysis patients. *Nephron* 1999;82:73-4.
59. Yosipovitch G, Tur E, Morduchowicz G, Boner G. Skin surface pH, moisture, and pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(10):1129-32.
60. Stahle-Backdahl M. Stratum corneum hydration in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Acta Derm Venereol* 1988;68:531-4.
61. Stahle-Backdahl M. Uremic pruritus. Clinical and experimental studies. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;145:1-38.
62. Ostlere LS, Taylor C, Baillod R, Wright S. Relationship between pruritus, transepidermal water loss, and biochemical markers of renal itch in haemodialysis patients *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1302-1304.
63. Kyriazis J, Glotsos J. Dialysate calcium concentration of ≤ 1.25 mmol/l: is it effective in suppressing uremic pruritus? *Nephron* 2000;84:85-6.

64. 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;19(8):2061-6.
65. Friga V, Linos A, Linos DA. Is Aluminum Toxicity Responsible for Uremic Pruritus in Chronic Hemodialysis Patients? *Nephron* 1997;75:48-53.
66. Berne B, Vahlquist A, Fischer T, Danielson BG, Berne C. UV treatment of uraemic pruritus reduces the vitamin A content of the skin. *Eur J Clin Invest* 1984;14(3):203-6.
67. De Kroes S, Smeenk G. Serum vitamin A levels and pruritus in patients on hemodialysis. *Dermatologica*. 1983;166(4):199-202.
68. Chou FF. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2000;190:65-70.
69. Balaskas EV, Bamihas GI, Karamouzis M, Voyiatzis G, Tourkantonis A. Histamine and serotonin in uremic pruritus: effect of ondansetron in CAPD-pruritic patients. *Nephron* 1998;78:395-402.
70. Baysal V, Akdoğan M, Alan H, Sarı M. Pruritus in hemodialysis patient: relation to serum urea, parathormone and histamine levels. *Gazi Medical Journal*, 1997;8(1):27-31.
71. Mettang T, Fritz P, Weber J, Machleidt C, Hubel E, Kuhlmann U. Uremic pruritus in patients on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The role of plasma histamine and skin mast cells. *Clin Nephrol* 1990;34:136-41.
72. Headley CM, Wall B. ESRD-associated cutaneous manifestations in a hemodialysis population. *Nephrol Nurs J*. 2002;29(6):525-7.
73. Greaves MW, Wall PD. Pathophysiology of itching. *Lancet*. 1996;348(9032):938-40.
74. Ashmore SD, Jones CH, Newstead CG, Daly MJ, Chrystyn H. Ondansetron therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(5):827-31.
75. Mamianetti A, Tripodi V, Vescina C, Garrido D, Vizioli N, Carducci C, Agost Carreño C. Serum bile acids and pruritus in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000;53(3):194-8.
76. Silverberg DS, Iaina A, Reisin E, Rotzak R, Eliahou HE. Cholestyramine in uraemic pruritus. *Br Med J*. 1977;1(6063):752-3.
77. Cho YL, Liu HN, Huang TP, Tarng DC. Uremic pruritus: roles of parathyroid hormone and substance P. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:538-43.
78. Breneman DL, Cardone JS, Blumsack RF, et al. Topical capsaicin for treatment of hemodialysis-related pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:91-4.
79. Tarng DC, Cho YL, Liu HN, et al. Hemodialysis-related pruritus: a double-blind, placebo-controlled, crossover study of capsaicin 0.025% cream. *Nephron* 1996;72:617-22.

80. Stahle-Backdahl M, Wahlgren CF, Hagermark O. Computerized recording of itch in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Derm Venereol*, 1989;69(5):410-4.
81. Fantini F, Baraldi A, Sevignani C, Spattini A, Pincelli C, Giannetti A. Cutaneous innervation in chronic renal failure patients. An immunohistochemical study. *Acta Derm Venereol* 1992;72:102-5.
82. Jedras M, Zakrzewska-Pniewska B, Wardyn K, Switalski M. [Uremic neuropathy--II. Is pruritus in dialyzed patients related to neuropathy?]. *Pol Arch Med Wewn* 1998;99:462-9.
83. Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M, Kuroiwa A. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(3):413-9.
84. Masi CM, Cohen EP. Dialysis efficacy and itching in renal failure. *Nephron* 1992;62:257-61.
85. Young TA. et al. A pramoxine-based anti-itch lotion is more effective than a control lotion for the treatment of uremic pruritus in adult hemodialysis patients. *J Dermatolog Treat*, 2008:1-5.
86. Pauli-Magnus, C, et al. Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Perit Dial Int*, 2000;20:802-3.
87. Duque, M.I., et al., Lack of efficacy of tacrolimus ointment 0.1% for treatment of hemodialysis-related pruritus: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol*, 2005;52:519-21.
88. Remitz A, Reitamo S. Long-term safety of tacrolimus ointment in atopic dermatitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(4):501-6.
89. Chen YC, Chiu WT, Wu MS. Therapeutic effect of topical gamma-linolenic acid on refractory uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 2006;48:69-76.
90. Francos GC, Kauh YC, Gittlen SD, Schulman ES, Besarab A, Goyal S, Burke JF Jr. Elevated plasma histamine in chronic uremia. Effects of ketotifen on pruritus. *Int J Dermatol*. 1991;30:884-9.
91. Rosner MH. Cromolyn sodium: a potential therapy for uremic pruritus? *Hemodial Int* 2006;10:189-92.
92. Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK, Gunal SY, Kirciman E, Celiker H. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(12):3137-9.
93. Naini AE, Harandi AA, Khanbabapour S, Shahidi S, Seirafiyani S, Mohseni M. Gabapentin: a promising drug for the treatment of uremic pruritus. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007;18:378-81.
94. Razeghi E, Eskandari D, Ganji MR, Meysamie AP, Togha M, Khashayar P. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2009;31:85-90.

95. Manenti L, Vaglio A, Costantino E, Danisi D, Oliva B, Pini S, Prati E, Testori A. Gabapentin in the treatment of uremic itch: an index case and a pilot evaluation. *J Nephrol*. 2005;18:86-91.
96. Peer G, Kivity S, Agami O, Fireman E, Silverberg D, Blum M, Iaina A. Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet*. 1996;348(9041):1552-4.
97. Legroux-Crespel E, Clèdes J, Misery L. A comparative study on the effects of naltrexone and loratadine on uremic pruritus. *Dermatology*. 2004;208(4):326-30.
98. Yatzidis H, Digenis P, Tountas C. Heparin treatment of uremic itching. *JAMA* 1972; 222:1183-4.
99. Nasrollahi AR, Miladipour A, Ghanei E, Yavari P, Haghverdi F. Montelukast for treatment of refractory pruritus in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis*. 2007;1(2):73-7.
100. Fusaro M, Munaretto G, Spinello M, Gallieni M. Regression of uraemic pruritus by cyclosporin treatment in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(5):1338-9.
101. Ada S, Seçkin D, Budakoğlu I, Ozdemir FN. Treatment of uremic pruritus with narrowband ultraviolet B phototherapy: an open pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(1):149-51.
102. Che-Yi C, Wen CY, Min-Tsung K, Chiu-Ching H. Acupuncture in haemodialysis patients at the Quchi (LI11) acupoint for refractory uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(9):1912-5.
103. Chen ZJ, Cao G, Tang WX, Lv XY, Huang SM, Qin W, Ping F, Ye T. A randomized controlled trial of high-permeability haemodialysis against conventional haemodialysis in the treatment of uraemic pruritus. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(6):679-83.
104. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Takahashi T, Watanabe T, Maruyama Y, Hishida A. Polymethylmethacrylate efficacy in reduction of renal itching in hemodialysis patients: crossover study and role of tumor necrosis factor-alpha. *Artif Organs*. 2001;25(6):441-7.
105. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman Jm. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
106. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6(10):772-83.
107. Ahima R S, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol*. 2000; 62: 413-437.
108. Gorden P, Gavrilova O. The clinical uses of leptin. *Curr Opin Pharmacol*. 2003;3(6):655-9.
109. Ogawa Y, Masuzaki H, Sagawa N, Nakao K. Adipose and nonadipose tissue production of leptin. *Int J Obesity* 1998; 22(sup 3):20.

110. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin and Resistin. *Chinical Chemistry* 2004;50:1511-1525.
111. Sandoval DA, Davis SN. Leptin: metabolic control and regulation. *J Diabetes Complications*. 2003;17(2):108-13.
112. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest*. 1996;98(6):1277-82.
113. Gültürk S, İmir G. Leptin ve nöroendokrin düzenleme. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;7(3):49-54.
114. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351:737-42.
115. Wallace AM. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem* 2000; 37(3): 244-252.
116. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin endocrinol Metab* 1996;81:3909-13.
117. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil AH. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004;30:113-118.
118. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(5):371-9.
119. Zarkesh-Esfahani H, Pockley AG, Wu Z, Hellewell PG, Weetman AP, Ross RJ. Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF-alpha. *J Immunol*. 2004;172:1809-14.
120. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911-9.
121. Doğukan A, Utaş C. Kronik böbrek yetersizliği ve leptin. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1998;3:129-131.
122. Widjaja A, Kielstein JT, Horn R, von zur Mühlen A, Kliem V, Brabant G. Free serum leptin but not bound leptin concentrations are elevated in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(6):846-50.
123. Young GA, Woodrow G, Kendall S, Oldroyd B, Turney JH, Brownjohn AM, Smith MA. Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(11):2318-23.
124. Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, Levey AS, Sarnak MJ. Factors associated with serum leptin in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2004;61(3):163-9.
125. Kagan A, Haran N, Leschinsky L, Shuali N, Rapoport J. Leptin in CAPD patients: serum concentrations and peritoneal loss. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(2):400-5.

- 126.Kadıoğlu P. Erişkinde Nutrisyonel Durumun Değerlendirilmesi: Antropometrik, Klinik ve Biyokimyasal Yöntemler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sağlıkta ve Hastalıkta Beslenme Sempozyum Dizisi No: 41,2004; s.19-25.
- 127.WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*, 2004; 157-163.
- 128.Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993;4: 1205-13.
- 129.Darsow U, Scharein E, Bromm B, Ring J Skin testing of the pruritogenic activity of histamine and cytokines (interleukin-2 and tumour necrosis factor-alpha) at the dermal-epidermal junction. *Br J Dermatol*. 1997;137(3):415-7.
- 130.Kastarinen H, Kesäniemi YA, Ukkola O. Leptin and lipid metabolism in chronic kidney failure. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69(3):401-8.
- 131.Falorni A, Bini V, Molinari D, Papi F, Celi F, Di Stefano G, Berioli MG, Bacosi ML, Contessa G. Leptin serum levels in normal weight and obese children and adolescents: relationship with age, sex, pubertal development, body mass index and insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(10):881-90.
- 132.Nakazono H, Nagake Y, Ichikawa H, Makino H. Serum leptin concentrations in patients on hemodialysis. *Nephron* 1998;80:35-40.
- 133.Aguilera A, Bajo MA, Rebollo F, Díez JJ, Díez C, Paiva A, Codoceo R, Selgas R. Leptin as a marker of nutrition and cardiovascular risk in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2002;18:212-17.
- 134.Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol*. 1999;194(1):6-11.
- 135.Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, Cruz I, Yanovski JA, Veis JH. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1998;54(1):236-44.
- 136.Taskapan MC, Taskapan H, Sahin I, Keskin L, Atmaca H, Ozyalin F. Serum leptin, resistin, and lipid levels in patients with end stage renal failure with regard to dialysis modality. *Ren Fail*. 2007;29(2):147-54.
- 137.Rysz J, Banach M, Cialkowska-Rysz A, Stolarek R, Barylski M, Drozd J, Okonski P. Blood serum levels of IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alpha and IL-1beta in patients on maintenance hemodialysis. *Cell Mol Immunol*. 2006;3(2):151-4.
- 138.Blachley JD, Blankenship DM, Menter A, Parker TF, 3rd, Knochel JP. Uremic pruritus: skin divalent ion content and response to ultraviolet phototherapy. *Am J Kidney Dis* 1985;5:237-41.
- 139.Szepietowski JC, Reich A, Schwartz RA. Uraemic xerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(11):2709-12.

140. Subach RA, Marx MA. Evaluation of uremic pruritus at an outpatient hemodialysis unit. *Ren Fail* 2002;24:609-14.
141. Amatya B, Agrawal S, Dhali T, Sharma S, Pandey SS. Pattern of skin and nail changes in chronic renal failure in Nepal: a hospital-based study. *J Dermatol*. 2008;35(3):140-5.
142. Robinson-Bostom L, DiGiovanna JJ. Cutaneous manifestations of end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(6):975-86.
143. Picó MR, Lugo-Somolinos A, Sánchez JL, Burgos-Calderón R. Cutaneous alterations in patients with chronic renal failure. *Int J Dermatol*. 1992;31(12):860-3.
144. Salem A, Al Mokadem S, Attwa E, Abd El Raouf S, Ebrahim HM, Faheem KT. Nail changes in chronic renal failure patients under haemodialysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(11):1326-31.
145. Saray Y, Seçkin D, Güleç AT, Akgün S, Haberal M. Nail disorders in hemodialysis patients and renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(2):197-202.
146. Tercedor J, López Hernández B, Manuel Ródenas J. Nail diseases in haemodialysis patients: case-control study. *Br J Dermatol*. 2001;144(2):445-6.
147. Dyachenko P, Monselise 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;21(3):340-4.
148. Hajheydari Z, Makhloogh A. Cutaneous and mucosal manifestations in patients on maintenance hemodialysis: a study of 101 patients in Sari, Iran. *Iran J Kidney Dis*. 2008;2(2):86-90.