

**T.C**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK HASTALARINDAKİ CİLT BULGULARININ**  
**SERUM UDP GLUKOZ SERAMİD GLİKOZİLTRANSFERAZ VE**  
**SERUM IL-31 DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Beyhan GÜVERCİN**

**TRABZON-2016**

**T.C**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK HASTALARINDAKİ CİLT BULGULARININ**  
**SERUM UDP GLUKOZ SERAMİD GLİKOZİLTRANSFERAZ VE**  
**SERUM IL-31 DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Beyhan GÜVERCİN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. R. Kübra KAYNAR**

**TRABZON-2016**

## ÖZET

### **Kronik Böbrek Hastalarındaki Cilt Bulgularının Serum UDP Glukoz Seramid Glikoziltransferaz ve Serum IL-31 Düzeyi ile İlişkisi**

Kronik böbrek hastalığı seyrinde hastalığın yaygınlığı ve şiddeti ile ilişkili birçok cilt bulgusu görülebilmektedir. Çalışmamızda farklı evrelerde kronik böbrek hastalarının cilt bulgularını karşılaştırmayı ve bu bulguların T hücrelerinden salınan kaşıntı ile ilişkili sitokin olan 'IL-31' ve epidermisin nemlenmesinde önemli rolü olan seramidin metabolizmasında görev alan enzim 'UDP Glukoz Seramid GlikozilTransferaz (UGCG)' düzeyleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya hemodiyaliz grubundan (grup 1) 30 kişi (ortalama kronik hemodiyaliz programı süresi 49±44 ay olan), periton diyaliz grubundan (grup 2) 26 kişi (ortalama kronik periton diyaliz programı süresi 43±37 ay olan), nakil grubundan (grup 3) 30 kişi (ortalama 34±50 aydır nakil hastası olan) kronik böbrek hastalığı grubundan (grup 4) 29 kişi (serum kreatinin ortalama seviyeleri 4.56±2.56 mg/dl olan) kontrol grubundan (grup 5) 30 sağlıklı kişi (serum kreatinin ortalama seviyeleri 0.67±0.25 mg/dl olan) toplam 145 kişi dahil edildi. Çalışmaya katılan 145 kişinin yaş ortalaması 46±17 idi. Tüm grupların serum IL-31 ve UGCG düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Hastaların cilt muayeneleri cildiye hekimi tarafından yapıldı.

Çalışmamızda tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde kaşıntı ile glomerüler filtrasyon hızı, serum hemoglobin ve albumin düzeyleri arasında negatif ilişki izlendi. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Gruplar tek tek ele alındığında kaşıntı periton diyaliz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlenirken, nakil grubunda diğer gruplara göre (hemodiyaliz, periton diyaliz ve kronik böbrek hastalığı grubu) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük izlendi ( $p<0.05$ ). Gruplar arasında kserozis, pigmentasyon ve alopesi görülme sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p<0.005$ ).

Grupların serum IL-31 ve UGCG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmaz iken grup 4'de tırnakta dikey sırtlanması olanların serum

IL-31 düzeyleri tırnakta dikey sırtlanması olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlemlendi. Ek olarak grup 2’de kaşıntı semptomu olanların serum UGCG düzeyleri kaşıntı semptomu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ( $p<0.05$ ). Yine grup 4’de kserozisi olanların serum UGCG düzeyleri kserozisi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ( $p<0.05$ ).

Kronik böbrek hastalarında IL-31 tırnakta dikey sırtlanma gelişiminde rol oynuyor olabilirken UGCG kserozis ve kaşıntı gelişiminde koruyucu görev üstlenmiş olabilir.



## ABSTRACT

### **The Relationship Of Dermatological Findings With Serum IL-31 And Serum UDP Glucose Ceramide Glucosyltransferase Levels Among Chronic Kidney Disease Patients**

Cutaneous diseases are seen in chronic kidney disease (CKD) patients with increasing duration and severity of renal disease. The aim of this study was to study and compare dermatological manifestations in patients with various stages of CKD and relationship of these manifestations with T cell cytokine that has been known to induce severe pruritus: IL-31 and ceramide (which play an important role in moisturizing epidermis) metabolizing enzyme: UDP glucose ceramide glucosyltransferase (UGCG) .

145 patients with mean age of  $46 \pm 17$  years were recruited into this study. Study groups were Group 1, Hemodialysis group (consisting of 30 patients on chronic hemodialysis programme for  $49 \pm 44$  months), Group 2, peritoneal dialysis group (26 patients on chronic peritoneal dialysis programme for  $43 \pm 37$  months), Group 3, kidney transplant group (30 patients with functioning kidney allografts-average lifespan of which were  $34 \pm 50$  months-with mean serum creatinine levels of  $1.48 \pm 0.99$  mg/dl), Group 4 chronic kidney disease group (29 patients with chronic kidney disease stage 1 or 5-with a mean serum creatinine levels of  $4.56 \pm 2.56$  mg/dl), Group 5 control group (30 healthy individuals with serum creatinine levels of  $0.67 \pm 0.25$  mg/dl). Serum IL-31, UGCG levels of all of the groups were measured using ELISA methodology. Dermatological manifestations of the patients were evaluated by clinical dermatologists.

When all the data evaluated, it was found that itching was significantly and inversely correlated with glomerular filtration rate, serum hemoglobin and albumin levels ( $p < 0.005$ ). When groups were analyzed, presence of pruritus was significantly higher in group 2 compared to control group; while it was significantly lower in group 3 compared to group 1, 2 and 4 ( $p < 0.05$ ). The groups had differed with respect to xerosis, pigmentation and alopecia. There was no significant difference with respect to serum IL-31, UGCG levels between the groups. However, patients in group 4 with nail longitudinal ridges were observed to have significantly higher IL-

31 levels compared to those without longitudinal ridges in their nails. In addition, patients in group 2 with pruritus were found to have significantly lower UGCG levels compared to those without pruritus ( $p < 0.05$ ). Lastly patients in group 4 with xerosis were found to have levels compared to those without xerosis ( $p < 0.05$ ).

IL-31 might play a role in nail longitudinal ridges development, while UGCG might be protective from pruritus and xerosis in CKD patients.



# İÇİNDEKİLER

|   |      |
|---|------|
| ÖZET.....   | i    |
| SUMMARY .....   | iii  |
| İÇİNDEKİLER .....   | v    |
| TABLolar LİSTESİ.....                                       | viii |
| KISALTMALAR LİSTESİ.....                                    | ix   |
| 1. GİRİŞ .....  | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                     | 3    |
| 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı .....                          | 3    |
| 2.1.1. Tanım ve Evreleme .....                              | 3    |
| 2.1.2. Epidemiyoloji.....                                   | 5    |
| 2.1.3. Etiyoloji .....                                      | 6    |
| 2.1.4. Tanı Testleri .....                                  | 6    |
| 2.1.5. Klinik Özellikler .....                              | 8    |
| 2.1.6. Tedavi .....   | 8    |
| 2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Cilt Manifestasyonları..... | 9    |
| 2.2.1. Pigment Değişiklikleri .....                         | 10   |
| 2.2.2. Kserozis ve Ekskoriasyon .....                       | 10   |
| 2.2.3. Üremik Pruritus.....                                 | 11   |
| 2.2.4. Kalsifikasyon Bozuklukları .....                     | 12   |
| 2.2.5. Nefrojenik Sistemik Fibrozis .....                   | 14   |
| 2.2.6. Perforan Dermatozlar.....                            | 15   |
| 2.2.7. Büllöz Dermatozlar .....                             | 15   |
| 2.2.8. Prurigo Nodularis.....                               | 16   |
| 2.2.9. Liken Simpleks Kronikus .....                        | 16   |
| 2.2.10. Tırnak Değişiklikleri.....                          | 17   |
| 2.2.11. Kıl Değişiklikleri .....                            | 20   |
| 2.2.12. Herpes Labialis .....                               | 20   |
| 2.3. Interlökin 31 (IL-31) .....                            | 20   |
| 2.3.1. IL-31 ve Reseptörlerinin Keşfi .....                 | 20   |
| 2.3.2. IL-31'in Biyolojik Aktiviteleri .....                | 21   |

|   |    |
|---|----|
| 2.3.3. Dermatit ve IL-31 .....  | 22 |
| 2.4. UDP Glikoz Seramid Glikoziltransferaz (UGCG).....  | 22 |
| 2.4.1. UDP Glikoz Seramid Glikoziltransferaz (UGCG) ve Seramid .....  | 22 |
| 2.4.2. Hücre Polaritesinde Epitelial Glukozilseramidin Fonksiyonu.....  | 24 |
| 2.4.3. Glukozilseramidin Enerji Homeostazındaki Rolü .....  | 24 |
| 2.4.4. UGCG'nin Transkripsiyonel Regülasyonu.....   | 25 |
| 3. MATERYAL VE METOD .....  | 27 |
| 3.1.Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi .....   | 27 |
| 4.BULGULAR .....  | 29 |
| 4.1.Klinik Bulgular.....  | 29 |
| 4.2. Grup 1-4 Birlikte Değerlendirildiğinde Cilt Bulguları ve Biyokimyasal<br>Parametreler Arası Anlamlı Çıkan Karşılaştırmalar ..... | 50 |
| 5.TARTIŞMA .....  | 56 |
| 6.SONUÇ .....   | 68 |
| 7. KAYNAKLAR .....  | 71 |



## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No

|  |    |
|--|----|
| Tablo 1. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Kılavuzuna<br>Göre Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri.....                              | 3  |
| Tablo 2. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri.....   | 4  |
| Tablo 3. 2012 yılı KDIGO Kılavuzuna Göre Kronik Böbrek Hastalığında GFH<br>Ve Albüminüri Kategorileri.....   | 5  |
| Tablo 4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Görülen Deri, Tırnak ve Mukoza<br>Bulguları.....  | 9  |
| Tablo 5. Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri.....  | 29 |
| Tablo 6. Ek Hastalık Varlığı.....  | 30 |
| Tablo 7. Grupların Demografik Özellikleri.....   | 31 |
| Tablo 8. Grupların Laboratuvar Ölçüm Değerleri-1.....  | 32 |
| Tablo 9. Grupların Laboratuvar Ölçüm Değerleri-2.....  | 33 |
| Tablo 10. HBV Sıklığı.....   | 34 |
| Tablo 11. HCV Sıklığı.....   | 34 |
| Tablo 12. İlaç Kullanım Oranları.....  | 34 |
| Tablo 13. Cilt Bulguları Görülme Sıklığı.....  | 35 |
| Tablo 14. Kaşıntı Görülme Sıklığı.....   | 36 |
| Tablo 15. Kaşıntı Skoru.....   | 36 |
| Tablo 16. Tırnak Bulgularının Görülme Sıklığı-1.....   | 38 |
| Tablo 17. Tırnak Bulgularının Görülme Sıklığı-2.....   | 39 |
| Tablo 18. Grup 1, 2, 3 ve 4 Birlikte Değerlendirildiğinde Tırnak Bulgularının<br>Görülme Sıklığı.....  | 40 |
| Tablo 19. Cilt Bulguları Varlığı ve Yokluğu Durumlarında Serum IL-31<br>Düzeylerinin Karşılaştırılması.....  | 41 |
| Tablo 20. Tırnak Bulguları Varlığı ve Yokluğu Durumlarında Serum IL-31<br>Düzeylerinin Karşılaştırılması.....                                      | 43 |
| Tablo 21. Nakil Grubunda Tinea Pedisi Olan Hastalardan Siklosporin Kullanan<br>ve Kullanmayanların Serum IL-31 Düzeylerinin Karşılaştırılması..... | 45 |

|  |    |
|--|----|
| Tablo 22. Cilt Bulguları Varlığı ve Yokluğu Durumlarında Serum UGCG<br>Düzeylerinin Karşılaştırması .....                            | 46 |
| Tablo 23. Tırnak Bulguları Varlığı ve Yokluğu Durumlarında Serum UGCG<br>Düzeylerinin Karşılaştırması .....                          | 48 |
| Tablo 24. Gruplarda Kaşıntı Skorunun Serum IL-31 Ve UGCG Düzeyleri ile<br>İstatiksel Korelasyonu .....                               | 50 |
| Tablo 25. Vitamin D Tedavisi Alan ve Almayan Hastalarda Serum UGCG<br>Düzeylerinin Karşılaştırılması .....                           | 50 |
| Tablo 26. Kaşıntı ile GFR, BUN, Hgb, Htc, Albumin Arasındaki İlişki .....  | 51 |
| Tablo 27. Ekskoriasyon ile BUN Arasındaki İlişki .....   | 51 |
| Tablo 28. Kserozis ile MCV, TS, Ferritin, BUN, Kreatinin, K ve Po4 Arasındaki<br>İlişki .....  | 51 |
| Tablo 29. Follikülit ile BUN, Hgb, Htc ve Po4 Arasındaki İlişki .....  | 52 |
| Tablo 30. Alopesi ile Kronik Böbrek Hastalığı Süresi, Transplantasyon Süresi,<br>MCV, TS, Ferritin, Kreatinin Arasındaki İlişki..... | 52 |
| Tablo 31. Subungal Hiperkeratoz ile GFR ve BUN Arasındaki İlişki .....   | 52 |
| Tablo 32. Lokonişi ile GFR, BUN, Kreatinin, Po4 ve K/tV PD Arasındaki İlişki....   | 53 |
| Tablo 33. Dikey Sırtlanma ile Beyaz Küre, Kreatinin, Total Bilirubin Arasındaki<br>İlişki .....                                      | 53 |
| Tablo 34. Onikoliz ile Kreatinin, sT4, HD Kt/V Arasındaki İlişki.....  | 54 |
| Tablo 35. Splinter Hemoraji ile sT4 Arasındaki İlişki.....   | 54 |
| Tablo 36. Terry Tırnak ile Kreatinin, AST, Direk Bilirubin Arasındaki İlişki.....  | 54 |
| Tablo 37. Onikomikoz ile Glukoz, Kreatinin ve Total Bilirubin Arasındaki İlişki ...  | 54 |
| Tablo 38. Hiperpigmentasyon ile Periton Diyaliz ve Kronik Böbrek Hastalığı<br>Süreleri Arasındaki İlişki .....                       | 55 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

Şekil 1.Seramid Metabolizması ..... 26



## KISALTMALAR DİZİNİ

|           |  |
|-----------|--|
| ACR       | : Üriner Albümin Kreatinin Oranı           |
| AER       | : Albümin Atılım Oranı                     |
| AIDS      | : Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu       |
| ALT       | : Alanin Amino Transferaz                  |
| AST       | : Aspartat Amino Transferaz                |
| BUN       | : Kan Üre Azotu                            |
| C.elegans | : Caenorhabditis elegans                   |
| Ca        | : Kalsiyum                                 |
| CLA       | : Kutanöz Lenfosit Antijen                 |
| CREDIT    | : Chronic Renal Disease in Turkey          |
| DM        | : Diyabetes Mellitus                       |
| FMF       | : Ailevi Akdeniz Ateşi                     |
| GFH       | : Glomerüler Filtrasyon Hızı               |
| HBV       | : Hepatit B                                |
| HCV       | : Hepatit C                                |
| HD        | : Hemodiyaliz                              |
| HDF       | : Hemodiyafiltrasyon                       |
| Hgb       | : Hemoglobin                               |
| HIV       | : İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü             |
| HSV       | : Herpes Simpleks Virus                    |
| HT        | : Hipertansiyon                            |
| Htc       | : Hematokrit                               |
| IL-31     | : İnterlökin 31                            |
| iPTH      | : İntakt Parathormon                       |
| İV        | : İntravenöz                               |
| K         | : Potasyum                                 |
| KAH       | : Koroner Arter Hastalığı                  |
| KBH       | : Kronik Böbrek Hastalığı                  |
| KDIGO     | : Kidney Disease Improving Global Outcomes |
| KOAH      | : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı      |

|               |  |
|---------------|--|
| LSK           | : Liken Simpleks Kronikus  |
| MCV           | : Ortalama Eritrosit Hacmi   |
| MDRD          | : Model Diet For Renal Disease   |
| MF            | : Mikofenolat Mofetil  |
| MRG           | : Manyetik Rezonans Görüntüleme  |
| Na            | : Sodyum   |
| NC/Nga        | : Atopik Dermatitli Fare   |
| NFD           | : Nefrojenik Fibrozan Dermopati  |
| NGF           | : Sinir Büyüme Faktörü   |
| NICE          | : Birleşik Krallık National Institute for Health and Clinical Excellence |
| NK            | : Doğal Öldürücü   |
| PKT           | : Porfiriya Kutanea Tarda  |
| PLCD-1        | : Fosfolipaz C Delta -1  |
| PN            | : Prurigo Nodularis  |
| Po4           | : Fosfor   |
| RRT           | : Renal Replasman Tedavisi   |
| SDBY          | : Son Dönem Kronik Böbrek Yetmezliği                                     |
| SPT           | : Serin Palmitoil Transferaz   |
| sT3           | : Serbest T3   |
| sT4           | : Serbest T4   |
| SUH           | : Subungal Hiperkeratoz  |
| SVO           | : SerebroVasküler Olay   |
| Ts            | : Transferin saturasyonu   |
| TSH           | : Troid Stimulan Hormon  |
| UGCG          | : UDP Glukoz Seramid Glikoziltransferaz                                  |
| USRDS         | : Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Kayıt Sistemi                       |
| UV            | : Ultraviyole  |
| VAS           | : Visuel Analog Skala  |
| $\alpha$ 1-MG | : Alfa 1 makroglobulin   |
| $\beta$ 2-MG  | : $\beta$ 2 mikroglobulin  |
| 5SCD          | : 5-S-sisteinil-Dopa   |

## 1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), temelde yatan böbrek hastalığının etiyolojisi ne olursa olsun en az üç ay süren objektif yapısal veya fonksiyonel böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> nin altına inmesi durumu olarak tanımlanır (1).

Kronik böbrek hastalığına pek çok deri bulgusu eşlik edebilmektedir. Bu bulgular diyaliz tedavisine başlanmadan önce ya da tedavi sonrası dönemde ortaya çıkabilir (2). Cilt bulgularının görülme sıklığı çeşitli kaynaklara göre %50-100 arasında değişmektedir. Bu bulgu ve semptomlar kaşıntı, kserozis, hiperpigmentasyon ve solukluk şeklinde nonspesifik olabildiği gibi kutanea tarda, Lindsay tırnağı ve akkiz perforan dermatoz gibi spesifik belirtiler olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Kserozisin %72 oranında en sık görülen deri bulgusu, kaşıntının %55 oranında en rahatsız edici ortak semptom olduğu saptanmıştır. Bu deri bulgularından vücuttan atılamayan toksik maddeler, hastanın kullandığı ilaçlar ve bozulan hücresel immünite sorumlu tutulmaktadır (3-4).

İnterlökin 31 (IL-31) T helper2 hücrelerinden salınan 4 alfa helikal bağ yapısında proinflamatuvar bir sitokindir. IL-6 ailesinin üyesidir. IL-31'in IL-31RA olarak adlandırılan reseptörleri; monosit, epitel, epidermal keratinosit ve fibroblast hücrelerinde bulunmaktadır (5-6). Yapılan çalışmalarda serum IL-31 düzeyinin, atopik dermatit hastalarında normal sağlıklı insanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığı ve hastalığın şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (7).

Seramid (N-açil sfingozin) sfingoid molekülüne amid bağı ile kovalent bağlanmış açil zincirinden oluşmaktadır. Hücre membranının yapısında bolca bulunur. Hücre proliferasyonu, apoptozis, inflamasyon gibi olayların yönetiminde önemli rol oynamaktadır. UDP Glukoz Seramid Glikoziltransferaz (UGCG) ilk kararlı reaksiyonu katalizleyerek yeni hücre membran sentezi için gerekli olan glukoseramid sentezini kolaylaştırır. Ya da yeni glukoseramid sentezi yerine UGCG; seramidi metabolize eder ve bu durum proapoptotik mediatörlerin azalması ile sonuçlanır (8).

Çalışmamızda cilt bulgularının kronik böbrek hastalarındaki yaygınlığını, uygulanan tedavi yöntemlerine göre farklılığını, serum IL-31 ve UDP Glukoz

Seramid Glikoziltransferaz düzeyi ile ilişkisini araştırarak, böbrek hastalarında yaşam kalitesini bozabilecek cilt bulgularının nlenebilmesini, semptomatik tedavide yeni tedavi metodlarının kullanıma girmesini, ilerde yapılabilcek ilgili çalışmalara kaynak olabildiğini ve literatüre yeni bilgilerin kazandırılması amladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

#### 2.1.1. Tanım ve Evreleme

Kronik böbrek hastalığı (KBH) çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen, kronik ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ile karakterize bir sendromdur. Renal ve kardiyovasküler mortalitesi yüksek, farkındalığı ve erken tanısı düşük, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, büyük ekonomik yük getiren ancak önlenilebilir ve geciktirilebilen bir hastalıktır (9).

Kronik böbrek hastalığı için tanı kriterleri;

1. GFH'da azalma ile birlikte olan veya GFH'da azalma olmaksızın 3 ay veya daha uzun süreli patolojik, radyolojik veya kan ve idrar analizlerinde gösterilebilen böbreklerin yapısal veya fonksiyonel bozukluğu

2. Böbrek hasarı ile birlikte veya böbrek hasarı olmaksızın 3 ay veya daha uzun süreli GFH'nın 60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>'den düşük olması olarak belirlenmiştir (10). Ortak bir dil ve hastaların tedavisinde uluslararası bir kriter oluşturulması amacı ile KBH, GFH değerine göre evrelere ayrılmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1.** KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Kılavuzuna Göre Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri (11)

| Evre | Tanım   | GFH     |
|------|---|---------|
| 1    | Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı | ≥90     |
| 2    | Hafif GFH azalması ile birlikte böbrek hasarı     | 60 – 89 |
| 3    | Orta derecede böbrek yetmezliği                   | 30 – 59 |
| 4    | Şiddetli böbrek yetmezliği                        | 15 – 29 |
| 5    | Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)                | <15     |

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) grubu, 2005 yılında söz konusu sınıflandırmayı gözden geçirmiş ve fonksiyonel allograftı olan hastaları tanımlamak için T, diyalize giren evre 5 hastalar için D son ekinin eklenmesini önermiştir (11). Bununla birlikte 2008 yılında Birleşik Krallık National Institute for



Health and Clinical Excellence (NICE) grubu, prognoza etki ettiği düşünölen bazı faktörlerin vurgulanması amacıyla KDIGO kılavuzunda bazı değışiklikler önermiştir. NICE kılavuzunda evre 3 grubunun evre 3a (GFH 59-45 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) ve evre 3b (GFH 44-30 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) olmak üzere iki alt gruba ayrılması ve proteinürisi olan hastaların evresinin sonuna “p” eklenmesi öngörölmüştür (12).

Son olarak, 2012 yılı KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzunda KBH'nin tanımında bazı değışiklikler yapılmıştır. Bu kılavuza göre KBH, 3 aydan uzun süredir devam eden, sağlığa etkileri olan böbrek yapı ve fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmış (Tablo 2), evre 3 olgular G3a ve G3b olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve albüminüriye dayanan KBH sınıflaması eklenmiştir (Tablo 3) (13).

**Tablo 2.** 2012 Yılı KDIGO Kılavuzuna Göre Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri (13).

| <b>KBH Kriterleri (en az biri 3 aydan uzun süredir var olmalı)</b> |
|--|
| <b>Böbrek hasarının belirteçleri</b>                               |
| Albüminüri (AER $\geq$ 30 mg/24 saat; ACR $\geq$ 30 mg/gr)         |
| İdrar sediment anormallikleri                                      |
| Tüböler bozukluklara bağılı anormallikler                          |
| Histolojik olarak saptanmış anormallikler                          |
| Görüntöleme ile saptanmış yapısal anormallikler                    |
| Böbrek nakli öyküsü  |
| <b>GFH azalması GFH&lt;60ml/dk/1.73m<sup>2</sup></b>               |
| AER: Albümin Atılım Oranı<br>ACR: Üriner Albümin - Kreatinin Oranı |

**Tablo 3.** 2012 Yılı KDIGO Kılavuzuna Göre Kronik Böbrek Hastalığında GFH ve Albüminüri Kategorileri (13)

| GFH evreleri        | GFH (mL/dak/1.73m <sup>2</sup> ) | Terimler  |
|---------------------|----------------------------------|---|
| G1                  | ≥90                              | Normal veya yüksek  |
| G2                  | 60-89                            | Hafif azalma  |
| G3a                 | 45-59                            | Hafif-ılımlı azalma   |
| G3b                 | 30-44                            | İlımlı-şiddetli azalma  |
| G4                  | 15-29                            | Şiddetli azalma   |
| G5                  | <15                              | Renal yetmezlik (eğer diyaliz tedavisi altında ise D eklenir) |
| Albuminüri evreleri | AER(mg/gün)                      | Terimler  |
| A1                  | <30                              | Normal veya hafif artmış (risk tahmini için bölünebilir)      |
| A2                  | 30-300                           | İlımlı artış  |
| A3                  | >300                             | Şiddetli artış (nefrotik ve non nefrotik olarak bölünebilir)  |

KDIGO kılavuzunda önerilen bu yeni sınıflama, progresyon hızı ve komplikasyon riskleri açısından prognozun öngörülmesi ve buna göre izlem sıklığının ve uzmana sevk zamanının belirlenmesi açısından yol gösterici olabilmektedir (13).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığı, sıklığı ve yaygınlığı hızla artmakta olan bir hastalıktır. “Chronic Renal Disease in Turkey” (CREDIT) verilerine göre ülkemizde KBH prevalansı genel toplumda %15.7, kadınlarda %18.4, erkeklerde %12.8’dir. Türkiye’de 7.307.315 erişkin kronik böbrek hastası vardır ve bu hastaların 2.369.059’u evre 3-5 KBH’dır. Düşük GFH (<60 ml/dk) olan hasta oranı ise %5.1 olup her 20 yetişkinin birisinde kritik düzeyde KBH olduğu saptanmıştır. Komorbid hastalığı veya durumu olanların glomerüler filtrasyon hızları, olmayanlara göre daha düşüktür. Türkiye’de KBH’nın oluşumunda; kadın cinsiyet, ilerleyen yaş, bazı coğrafik bölgelerde ikamet etme (Marmara ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri), kırsal yerleşim, hipertansiyon, diabetes mellitus varlığı en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır (9).

### **2.1.3. Etiyoloji**

KBH birçok nedenle gelişebilir. Türkiye’de son dönem böbrek yetmezliği nedenleri ile ilgili en sağlıklı veriler Türk Nefroloji Derneği tarafından elde edilmiştir. Türk Nefroloji Derneği 2014 yılı kayıt raporuna göre 2014 yılı sonu itibarıyla HD tedavisi uygulanan kronik böbrek hastalarının etiyojisinde; %33.57 oranında Diyabetes Mellitus (DM), %27.15 oranında hipertansiyon, %6.2 oranında glomerulonefrit rol oynarken kronik periton diyaliz hastalarının etiyojisinde %31.35 oranında hipertansiyon, %22 oranında diyabetes mellitus, %8.73 oranında glomerulonefritlerin sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Benzer olarak 2014 yılı içinde renal nakil yapılan hastaların etiyojisinde %20.46 oranında hipertansiyon, %16.14 oranında DM, %12.40 oranında da glomerulonefritlerin rol oynadığı saptanmıştır (14).

### **2.1.4. Tanı Testleri**

#### **a) Böbrek Fonksiyonunun Değerlendirilmesi**

Serum kreatinin düzeyi: Serum kreatinin düzeyi pratikliği ve ucuzluğu nedeniyle böbrek fonksiyonunun standart laboratuvar ölçütü olarak kullanılmakla birlikte, aslında GFH’nin iyi bir göstergesi değildir. Serum kreatinin düzeyi ile GFH arasında doğrusal olmayan bir ilişki vardır. Genellikle GFH yüzde 50’den fazla azaldığı zaman serumda kreatinin düzeyi yükselmeye başlar. Bu nedenle, erken evre böbrek hastalığının saptanmasında sıklıkla yetersiz kalmaktadır. Ayrıca kas kitlesindeki değişiklikler, kas yıkımına yol açan durumlar, kreatininin proksimal tübüler sekresyonunu inhibe eden bazı ilaçlar (simetidin gibi), diyetle et tüketimi kreatinin düzeyinde değişikliklere yol açar. Büyük oranda kas kitlesindeki değişikliklerin sonucu olarak cinsiyet ve yaş da kreatinin düzeyini etkilemektedir (15).

Glomerüler Filtrasyon Hızı: Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan en değerli tanısal araç GFH’dir. GFH’nin hesaplanması için kullanılan yöntemler şunlardır:

- İnülin klirensi: GFH ölçümünün altın standardı olarak kabul edilen inülin klirensi böbrek fonksiyonunun en doğru ölçüm yöntemidir. Ancak, teknik zorluklar nedeniyle günümüzde araştırma amacıyla kullanılmaktadır.
- Endojen kreatinin klirensi (24 saatlik idrar toplanarak): GFH'nin ölçümünde en sık kullanılan güvenilir yöntemlerden birisi endojen kreatinin klirensidir. Ancak, kreatininin proksimal tübülüslerden sekresyonu nedeniyle GFH'yi olduğundan yüksek gösterir. Sağlıklı bireylerde yüzde 10-15 düzeyinde olan bu fark, ileri böbrek yetmezliği varlığında yüzde 40'a kadar yükselebilir. Ayrıca 24 saat süreyle idrar toplanma gereksinimi, endojen kreatinin klirensinin rutin kullanımını kısıtlar.
- İdrar toplanmasına gerek kalmaksızın serum kreatinin düzeyi ve bazı klinik değişkenler (vücut ağırlığı, yaş, cinsiyet ve ırk) kullanılarak tahmini GFH hesaplanabilmektedir. Bu amaçla, serum kreatinin düzeyine dayanan çeşitli matematiksel dönüşümleri içeren Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI gibi formüller geliştirilmiştir (16,17). Bunlardan CKD-EPI formülünün, diğerlerinden daha doğru sonuç verdiği ileri sürülmüştür (17).

### **b)Böbrek Hasarının Belirlenmesi**

Hasta veya transplante böbrekte oluşan hasarın gösterilmesinde çeşitli bulguların varlığı araştırılır. Aşağıdaki belirteçlerden bir veya birkaçının bulunması böbrek hasarının kanıtı olarak kabul edilir ve böylece erken evre KBH tanımlaması yapılır (13,15).

- Persistan albüminüri
- İdrar sediment anormallikleri (eritrosit ve lökosit silendirleri)
- Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler
- Görüntüleme yöntemleriyle saptanan yapısal anormallikler (böbreklerin boyut, şekil ve yapısındaki anormallikler)
- Böbrek biyopsisi ile saptanan histopatolojik anormallikler
- Böbrek transplantasyonu öyküsü

### **2.1.5. Klinik Özellikler**

Kronik böbrek hastalığı olan çoğu hastada semptomlar aylardan veya yıllardan beri mevcuttur. Uyku bozukluğu, özellikle uyku uyanıklık siklusunun ters dönmesi üremik ensefalopatinin en erken bulgusudur (18). Kronik böbrek hastalığında klinik belirti ve bulgular böbrek hastalığının derecesi ve hastalığın gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi idrarı konsantre etme yeteneğidir bu sebep ile noktüri genellikle ilk belirti olmaktadır. Yine erken dönemde anemiye bağlı halsizlik sık görülen semptomlardandır. GFH 10-15 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olunca son dönem böbrek hastalığından (SDBH) bahsedilir ve hastalar renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar (19-21).

SDBH'da, böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucunda giderek artan azotemi olur ve her organ ile ilgili belirti ve bulgular ortaya çıkar. Görülen belirtileri sistemlere göre sıralayacak olursak merkezi sinir sisteminde; uyku bozukluğu, halsizlik, baş ağrısı, stupor, koma, gastrointestinal sistemde; bulantı, kusma, gastrit, peptik ülser, kilo kaybı, gastrointestinal kanama, hematolojik sistemde; anemi, hiperkoagülabilité, kanama, lenfositopeni, kardiyovasküler sistemde; perikardit, hipertansiyon, ödem, kardiyomyopati, ateroskleroz, aritmiler, solunum sisteminde; plörit, akciğer ödemi, üremik akciğer, ciltte; kaşıntı, melanozis, yara iyileşmesinde gecikme, tırnak atrofisi, immun sistemde; enfeksiyona yatkınlık, antikor oluşumunda yetersizlik, endokrin sistemde; bozulmuş glukoz intoleransı, amenore, infertilite, libido azalması, impotans, gelişme geriliği, sekonder hiperparatiroidizm, düşük veya normal T3-T4 düzeyleri, ötroid hasta sendromu ve renal osteodistrofi, plazma trigliserid, LDL-IDL düzeylerinde yükseklik ve HDL değerinde düşüklüktür (22).

### **2.1.6. Tedavi**

Kronik böbrek yetmezliği sürecindeki bir hastaya klinik yaklaşım aşağıdaki unsurları kapsamalıdır:

1. Böbreklerin fonksiyonel rezervini doğru bir şekilde saptamak
2. Fonksiyonel kapasiteyi düşüren reversible (geri dönüşebilir) faktörlerin düzeltilmesi
3. İlerlemenin durdurulması veya yavaşlatılması
4. Üremik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisiyle yaşam süre ve kalitesinin artırılması
5. Altta yatan hastalığın tedavisi (23).

SDBY olan hastalara diyaliz tedavisi veya renal transplantasyon yapılması gerekir. Bu hastalarda, kreatinin klirensi 10-15mL/dak/1.73m<sup>2</sup>'nin altına düştüğünde kronik diyaliz tedavisine başlanabilir; ancak her hasta kendi koşullarında değerlendirilmelidir. Diyabetik hastalarda ise renal replasman tedavilerine daha erken dönemde başlanması önerilmektedir. Bazı hastalarda kreatinin klirensi bu değerlere düşmeden çeşitli nedenlerle hipervolemi, hiperpotasemi, asidoz ve üremik komplikasyonlar (perikardit, plörit, ensefalopati, üremik akciğer, kanama, bulantı, kusma) gelişebilir. Bu hastalarda renal replasman tedavilerine kreatinin klirensi düzeyi dikkate alınmaksızın başlanabilir (24).

## 2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Cilt Manifestasyonları

Kronik böbrek hastalığına pek çok deri bulgusu eşlik edebilmektedir. Deri bulgularının gelişiminden vücuttan atılamayan toksik maddeler, hastaların kullandığı ilaçlar ve bozulan immünite sorumlu tutulmaktadır ayrıca bulguların ortaya çıkma olasılığı böbrek yetmezliğinin süresi ve ciddiyetiyle doğru orantılıdır (2,4).

**Tablo 4.** Kronik Böbrek Yetmezliğinde Görülen Deri, Tırnak ve Mukoza Bulguları (25)

|   |
|---|
| <b>1)Deride görülen semptom ve bulgular</b><br>Üremik kaşıntı, Kserozis (deri kuruluğu), Deride kirli sarı, soluk renk, Deride peteşi ve purpuralar, Folliküler hiperkeratoz, Hiperpigmentasyon, Fototoksik reaksiyonlar, Bullöz dermatozlar, İnfeksiyonlar, Metastatik kalsifikasyon, Perforan dermatozlar |
| <b>2)Tırnak Lezyonları</b><br>Tırnaklarda longitudinal çizgilenme, Yarım/yarım tırnak, Tırnaklarda çabuk, kolay kırılma, Tırnak distrofisi, Beyaz tırnak, Onikoliz, Splinter hemoraji, Beau çizgileri,  |
| <b>3)Oral Mukoza Lezyonları</b><br>Kserostomi, Oral kandidiyazis, Gingivostomatit, Halitozis  |

### 2.2.1. Pigment Değişiklikleri

Kronik böbrek hastalarında cilt pigmentasyonu sık görülen bir sorun olup etiolojisinde yer alan faktörler hakkında çok az bilgi mevcuttur. Birçok yayında belirtilmektedir ki  $\beta 2$  mikroglobulin ( $\beta 2$ -MG) düzeyi cilt rengi ile koreledir ve hemodiyafiltrasyon (HDF) tedavisi cilt hiperpigmentasyonunu azaltmaktadır (26). Bununla birlikte Lai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyaliz hastalarında güneş görmeyen alanlarda koyu cilt renginin geliştiği gösterilmiştir. Yetersiz ve yeterli Kt/V'si olan hemodiyaliz hastaları arasında, hemodiyaliz ve periton diyaliz hastaları arasında cilt rengi açısından fark saptanmamış, rezidüel böbrek fonksiyonu olan periton diyaliz hastalarında ise cilt renginde parlaklık izlenmiştir (27). Bu veri göstermektedir ki orta molekül ağırlıklı maddeler cilt rengindeki değişiklikten küçük molekül ağırlıklı maddelerden daha fazla sorumludur, çünkü periton diyaliz tedavisi orta molekül ağırlıklı maddelerin temizlenmesinde daha efektifir (26).

Yapılan bir çalışmada büyük molekül ağırlıklı molekül olan alfa 1 makroglobulin ( $\alpha 1$ -MG)'in hemodiyaliz tedavisi ile serumdan yeterli oranda temizlenemediği ve pigmentasyondan sorumlu olabileceği düşünülmüştür (26).

Diabetik hastalarda cilt rengi daha parlak izlenmektedir. İnsülin rezistansının non-diyabetik hastalarda cilt kızarıklığı ve sarılığını etkileyebildiği fakat parlaklığını etkilemediği gösterilmiştir. Leptin diabetik hastalardaki pigmentasyon artışını açıklama konusunda daha etkili olabilir çünkü  $\alpha$  melanosit stimülan hormonu uyarmaktadır. Ek olarak leptin HDF ile temizlenebilir (26).

Ayrıca böbrek yetmezliğindeki aneminin erken bulgularından biri olarak solukluk gözlenebilmektedir. Sarımsı renk değişikliğinin lipokrom ve karotenoid gibi lipid çözümler pigmentlerin dermis ve subkutan dokuda birikimine, kahverengi-gri renk değişiminin ise hemosiderin birikimine bağlı olduğu ileri sürülmektedir (28).

### 2.2.2. Kseroz ve Ekskoriasyon

Ekskoriasyon epidermisin tamamını ve dermisin üst kısımlarını içeren, nokta veya çizgi tarzındaki, seröz sızıntı ile kanamanın eşlik ettiği, kaşıntılı dermatozlarda izlenen fizik muayene bulgusudur. Kseroz ise derinin kuru ve kaba görünümü olup

diyaliz hastalarında %72 oranında en sık görülen cilt bulgusudur. Soğuk iklimlerde, aşırı güneşe maruz kalınan durumlarda, kimyasal madde ile temas edenlerde, atopik dermatit ve iktiyoz gibi yapısal deri hastalıklarında da görülebilmektedir (4). Ekstremitelerin ekstansör yüzeylerine yerleşir. Kaşıntı eşlik edebilir. Histopatolojik olarak hiperkeratoz ve akantoz ile hafif-orta epidermal hiperplazi gözlenir. Tanı klinik bulgularla konulmaktadır. Patofizyolojisi henüz bilinmemekle birlikte D vitamini metabolizmasındaki bozuklukların, ter ve yağ bezlerindeki atrofinin etkili olduğu düşünülmektedir (29).

### 2.2.3. Üremik Pruritus

Kaşıntı SDBY'de %58-90 sıklığı ile en sık görülen semptom olup hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyaliz tedavisi almakta olan hastalarda prevalansı benzer seyretmektedir. Üremide kaşıntı semptomunun ciltte mast hücrelerinden histamin salınımı sonucu olduğu düşünülmekle birlikte patofizyolojisi henüz netlik kazanmamıştır. Üremik cilt genellikle kserotiktir ve kaşıntının kserozisle ilgili olduğunu düşündüren teoriler vardır. Ürokrom ve üremik toksinlerin retansiyonu, yüksek intakt parathormon (iPTH) düzeyi, beta 2 (B2) mikroglobulin düzeyinde artış, hipervitaminozis A, kalsiyum, magnezyum ve fosfat düzeylerindeki değişiklikler, ilaçlar, deri pH'sındaki değişiklikler, ter ve yağ bezlerindeki atrofiye bağlı deri kuruluğu, derideki mast hücrelerinin proliferasyonu ve buna bağlı olarak plazma histamin seviyesinde artış, damarsal tonus anomalileri ve hemodiyaliz esnasında kullanılan gereçler, ayrıca dezenfeksiyon için kullanılan antiseptik solüsyonlar, nikel içeren iğneler, formol gibi diğer allerjenik maddeler de üremik kaşıntıya neden olabilmektedir (30).

Kaşıntı şiddeti ile cilt mast hücreleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında kaşıntı semptomu olan hastaların cildinde mast hücre sayısında artış saptanmamıştır fakat Ultraviyole B fototerapi tedavisi sonrasında mast hücre sayısında %40 azalma ve bunun da daha az kaşıntı semptomu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (31).

Diyalizin SDBY tedavisinde kullanıma girmesinden önce üremik kaşıntı prevalansı %15-49 oranlarında iken günümüzde bu oranın yükselmiş olmasının



diyalizin kendisine mi bağılı olduğu yoksa yaşam süresinin diyalizle büyük ölçüde uzamış olan hastalardaki SDBY'nin doğal seyri sonucu mu olduğu halen bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda kaşıntının diyalizsiz geçen iki günün sonundaki gece doruğa ulaştığı, yoğun diyaliz sırasında fazla olduğu, diyalizi izleyen gün ise en aza indiği gözlemlenmiştir (32).

Kaşıntı, subjektif bir belirti olduğundan klinik karakteristiğini anlatmak zordur. Pruritus diyebilmek için hasta şu iki durumdan birini tarif etmelidir: 1-İki hafta veya daha az bir zaman diliminde, gün içinde birkaç kez ortaya çıkan, hastayı rahatsız edecek düzeyde olan ve birkaç dakikada sonlanan en az 3 kaşıntı atağının olması. 2-Altı aylık bir zaman diliminde ilkinden daha az sıklıkta olan düzenli kaşıntı atağının olması. Üremik diyebilmek için ise diyaliz başlangıcından hemen önce ya da diyalize başladıktan sonra başlaması ve neden olabilecek diğer aktif hastalıkların bulunmaması gerekir. Kaşıntı epizodik veya sürekli, sınırlanmış veya generalize, hafif veya şiddetli olabilir (33).

Küratif tedavi ise başarılı böbrek naklidir (34).

#### **2.2.4. Kalsifikasyon Bozuklukları**

Altta yatan metabolik bozukluk sonucu artmış kalsiyum ve/veya fosfat miktarına bağılı kalsiyum tuzlarının normal dokuda birikmesine metastatik kalsifikasyon adı verilmektedir. Kalsifikasyon kan damarları, gastrik mukoza, böbrekler, akciğerler, subkutanöz ve kutanöz dokuda meydana gelebilir (2).

SDBY'de, kutanöz metastatik kalsifikasyon benign nodüler kalsifikasyon (kalsinozis kutis) veya kalşiflaksi olarak izlenmektedir (2).

Böbrek yetmezliği geliştiğinde normal fosfor ve kalsiyum fizyolojisi bozulmaktadır. 'Trade off' hipotezine göre kronik böbrek yetmezliğinde azalan glomerüler filtrasyon sebebi ile fosfor retansiyonu gelişir. Bunun sonucunda fizikokimyasal disekilibrium ve vitamin D düzeyinin düşüklüğü ile gelişen hipokalsemi, parathormon (PTH) salınımını artırır. Artan PTH düzeyi ise hem serum kalsiyum düzeyini normale getirir hem de fosfatüri sonucu serum fosforunu normalleştirir. Erken dönem böbrek yetmezliğinde normokalsemi ve normofosfatüri ancak artan PTH düzeyi ile sağlanabilir. Parathormon böbrekten kalsiyum geri

emilimini ve fosfatürüyi artırır. Ayrıca kemik döngüsünü hızlandırır ve kalsiyum ile fosforun plazma düzeyi yükseltir. Böbrek proksimal tübülde aktif forma döndürülen D vitamini de barsaktan kalsiyum ve fosfat emilimini artırır. Tüm bu etkileşimler sonucunda hiperkalsemi ve normofosfatemi gelişir. Böbrek yetmezliğinde hiperfosfatemi geliştiğinde ise iskelet sisteminde PTH direnci gelişir. Hiperfosfatemi, PTH mRNA sentezini uyararak paratiroid hücre büyümesine yol açar. Tüm bu bozuklukların sonucunda yumuşak doku kalsifikasyonu, kemik hastalıkları gelişir (35-36).

#### **a) Benign Noduler Kalsifikasyon (Kalsinozis Kutis)**

Subkutan ve kutanöz dokuda kalsiyum depolanması mevcut olup kendini sert bir papül, plak veya nodül olarak belli edebilir. Sıklıkla izlendiği yerler periartiküler bölge ve parmak uçlarıdır. Periartiküler bölgedeki lezyonlar genelde eklem fonksiyon kaybı gelişene kadar asemptomatik olup parmak uçlarındaki lezyonlar ağrılıdır. Lezyonların boyut ve sayısı hiperfosfateminin derecesi ile ilişkilidir. Kalsiyum ve fosfor seviyesinin normalleşmesi ile lezyonlar kaybolabilir (37).

Hematoksilen eozin boyası ile incelendiğinde dermiste homojen mavi materyal (kalsiyum) veya subkutan dokuda global depolanma gözlenir (2).

#### **b) Kalşiflaksi**

Kalşifilaksi ise küçük arter kalsifikasyonu sonucu oluşan ilerleyici ve hayati tehdit edebilen deri nekrozu ile seyredir. Damar duvarında kalsifikasyon, tıkanma ve iskemik nekroz vardır. Mortalitesi %60-80 arasında değişmektedir. Sıklıkla sekonder veya tersiyer hiperparatroidili SDBY'li hastalarda izlenmekle birlikte %30 sıklığında fonksiyel grefti olan nakil hastalarında bildirilmiştir. Bayanlarda erkeklerden daha sık izlenmektedir (2).

Kalşifilakside önce morumsu retiküler renk değişikliği ortaya çıkar. Daha sonra ekimoz, kordonumsu nodüller ve livedo retikularis halini alır. Ekimozlar, santral nekroza, ağsı görünümlü eskarlara ve gangrene doğru ilerleme gösterir (38).

Kalşiflaksi için risk faktörleri: serum PTH düzeyinde yükseklik, serum kalsiyum ve fosfor çarpım değerinin 70 ve üzerinde olması, D vitamin düzeyi, şüpheli etkisi olanlar ise albumin, kalsitriol, kortikosteroidler, lokal travma, lenfoma, immünsüpresyon ve HIV enfeksiyonudur (2).

### 2.2.5. Nefrojenik Sistemik Fibrozis

Nefrojenik Sistemik Fibrozis yeni tanımlanan, renal hastalık hikayesi olan kişileri etkileyen bir fibröz deri hastalığıdır. Bu hastaların çoğu düzenli diyaliz tedavisi almakta olan ve gadolinyum içeren bir kontrast ajana maruziyet öyküsü bulunan hastalardır. Tipik olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kontrast ajanı aldıktan (2-75 gün; ortalama 25gün) sonra ortaya çıkan, başlangıçta ekstremitelerde hiperpigmente benekler ve plaklar, distal ekstremitelerde şişliklerle kendini gösteren ve sonraki haftalarda ise şiddetli deri endurasyonu oluşturan, uyluk ve ön kolun da tutulabildiği bir klinik problemdir (39). Deri endurasyonu ilerleyici olabilir. Şiddetli ağrıya ikincil hareket kısıtlılığı ortaya çıkabilir. Yaygın olarak portakal kabuğu görünümü vardır. Zamanla bu ilerleyici klinik antitenin sonucu olarak deri esnekliğinde kayıplar oluşur ve kontraktürler gelişebilir. Nefrojenik Sistemik Fibrozisli hastalarda cilt dışında akciğer, myokardiyum, çizgili kaslar ve diyafragmanın da etkilenebildiği saptanmıştır. Bu durum artmış mortaliteyi açıklayabilir. Baş ve boyun tutulumu nadirdir (39-41). Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Nefrojenik Sistemik Fibrozis gelişen hastaların çoğu renal hastalığa sahip kronik hastalardır fakat aynı zamanda eşlik eden komorbid durumlara da sahiplerdir (42).

Grobner'in serilerinde MRG ve anjiyografi yapılmış SDBY'li 9 hastanın 5'inde paramanyetik kontrast madde olan gadolinyumun uygulandıktan sonraki 2-4 hafta içerisinde Nefrojenik Sistemik Fibrozisi tetiklediği rapor edilmiştir (43). Renal yetmezliği olan hastalarda Nefrojenik Sistemik Fibrozis gelişiminde artmış risk oluşturan durumlar; Gadolinyum kökenli kontrast ajan maruziyeti, metabolik asidozun olması, vaskülopati, hastada MRG kontrast molekülünün kalanından serbest gadolinyum açığa çıkmasına neden olan artmış demir, kalsiyum ve fosfat seviyeleri gibi durumlar, kontrast madde uygulanması zamanında akut proinflatuar olaylar (major cerrahi, enfeksiyon veya bir vasküler olay), yüksek doz eritropoetin tedavisi ve immunsupresyondur (41,44-45).

### **2.2.6. Perforan Dermatozlar**

Perforan dermatozlar değişikliğe uğramış dermal elemanların, etraftaki yapıları değiştirmeden epidermisten elimine olduğu; keratotik tıkaçı olan papül, nodül ve verrüköz plaklarla giden bir grup hastalıktır. Akkiz perforan dermatoz ise, bu gruba daha sonra katılmış olan ve diğer perforan dermatozlarla belirgin ortak klinik ve histopatolojik özellikler gösteren; diabetes mellitus ve kronik renal yetmezlikli hastalarda görülen perforan dermatozlara verilen isimdir (46). Hastalık diyaliz hastalarının %8-10'ununda ortaya çıkar. Böbrek hastalığı genelde diyabetik nefropati sonucudur (47). Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Üzerinde en çok durulan sebepler kaşıntı ve ovalamaya bağlı mikrotravma, oksidatif stres, metabolik bozukluklara bağlı epidermal ve dermal değişiklikler, diyalizle atılamayan maddelerin birikmesi, diyabete bağlı mikroanjiyopatidir (48,49).

### **2.2.7. Büllöz Dermatozlar**

Porfiria kutanea tarda (PKT) büllöz hastalıkların başında gelmektedir. PKT patogenezinin üroporfirinojen dekarboksilaz enzim aktivitesindeki azalma sorumludur. Bu enzim defekti nedeni ile artan karboksile porfirinlerin, plazma ve deride birikimi ve ultraviyole (UV) etkisi ile de reaktif oksijen radikallerinin salınımı ortaya çıkar, bunu subkutanöz doku oksijenasyonunda azalma ve lokal iskemi izler. Bu da oksidatif hasara, DNA ve hücre membranının lipid peroksidasyonuna yol açarak, deri frajilitesi ve bül oluşumu ile sonuçlanır (50). Hastalık otozomal dominant geçişli olabildiği gibi olguların %80'i edinsel ve multifaktöriyel etyolojilidir (51). Hemodiyalize giren SDBY'li hastalarda büllöz hastalıkların prevalansı %1.2-18 olarak, periton diyaliz hastalarında ise daha az sıklıkta rapor edilmektedir. Edinsel PKT olguları çoğunlukla alkol alımı, östrojen kullanımı ve klorlu hidrokarbonlara maruz kalmakla oluşan karaciğer hasarı sonucunda oluşmaktadır. Eritropoetinle ilgili görüşler çelişkilidir (50). Diyaliz sonrası yüksek alüminyum konsantrasyonuna maruz kalan hastalarda PKT gelişimi bildirilmiştir (52). PKT ile Hepatit C (HCV) (2) enfeksiyonu, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu (53), hemokromatozis (54) birlikteliği raporlanmıştır. Böbrek

yetmezlikli, hemodiyaliz uygulanan hastalarda gelişen porfiria olguları açısından literatür tarandığında psödoporfiria tanımlaması dikkati çekmektedir. Psödoporfiria klinik ve histopatolojik olarak PKT'ye benzeyen ancak biyokimyasal porfirin anormalliklerinin gösterilemediği durumlar için kullanılır (50). Genellikle naproksen, tetrasiklin, furosemid, nalidiksik asit gibi fotosensitizan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan psödoporfiryanın etiolojisinde suçlanan diğer faktörler: UVA maruziyeti, aşırı güneşe maruz kalma ve böbrek yetmezliğidir (50).

### **2.2.8. Prurigo Nodularis**

Prurigo Nodularis (PN) ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde lokalize multiple, yuvarlak, sert, keratotik nodüller ile karakterize bir hastalık olup sıklıkla atopik dermatit veya kronik kaşıntı öyküsü ile ilişkilendirilmektedir. PN insidans ve prevalansı bilinmemekle birlikte tüm yaş gruplarında çıkabilir fakat özellikle ileri yaş erişkinleri etkilemektedir (55). Patogenezi bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalarda papiller dermiste artmış sayıda sinir hücreleri gözlenmiş ve bu PN patogenezinde neurokutanöz komponent olduğunu desteklemiştir (56).

PN'li hastalarda öyküde atopik dermatit ve/veya diğer kaşıntılı cilt lezyonları yok ise altta yatan sistemik neden araştırılmalıdır. Kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, hipo veya hipertroidi, kazanılmış immünyetmezlik sendromu, parazitik enfeksiyonlar ve maligniteler altta yatan nedenlerden birini teşkil ediyor olabilmektedir (55).

Spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte üremik pruritiste kullanılan tedavi yöntemleri özellikle topikal ve intralezyonal terapiler (kortikosteroidler, kapsaisin, takrolimus) etkili olmaktadır. Yine ultraviyole A ve psoralen tedavisi ile fototerapi, sistemik metotreksat, talidomide, siklosporin tedavileri başarılı olabilmekte fakat ciddi yan etkileride beraberinde getirmektedir (57).

### **2.2.9. Liken Simpleks Kronikus**

Liken simpleks kronikus (LSK), sürtünme, çizme veya koparmanın bir sonucu olarak, zaman içerisinde deri çizgilerinin belirginleşmesi, deride kalınlaşma

ve hiperpigmentasyon gelişmesi ile karakterize benign bir hastalık olup kaşıntı-kaşıma döngüsünün bir bulgusu olarak ortaya çıkar. Lezyonlar de-novo ortaya çıkabileceği gibi, alerjik kontak dermatit gibi deri lezyonları üzerinde de ortaya çıkabilir. Lezyon üzerinde hafif skuam, yer yer kurut ve deri çizgilerinde belirginleşme mevcuttur. Bu değişikliğe likenifikasyon denmektedir. LSK, kadınlarda daha sık oranda izlenmektedir. Yerleşim yeri, hasta solak değilse, genellikle sağ elin uzanabileceği alanlardır. Sırtta, skapulaların ortaya yakın kısmı, ense, saçlı deri, kollar, ayak sırtı, el ve ayak bilekleri en sık görülen alanlardır. Avuç içi, ayak tabanı, kulak içi, göz kapağı da tutulabilir. Ayrıca vulva, skrotum ve anal bölgede de sıkça görülebilmektedir (58).

### **2.2.10. Tırnak Değişiklikler**

Tırnak hastalıkları üremik hastaların %74.1'ini etkilemektedir. Yarım/yarım tırnak, lunula yokluğu ve splinter hemoraji en sık gözlenen tırnak patolojilerini oluşturmaktadır (59).

Yarım/yarım tırnak; tırnak distalinin %20-60'ını kaplayan kırmızı, pembe yada kahverengi yatay çizgilenmeler ile karakterizedir. Tırnağın proksimal yarısı ise beyaz ve mattır. Sıklıkla üremide ve böbrek yetmezliğinde daha az sıklıkta da Behçet hastalığında ve normal popülasyonda gözlenmektedir. Patogenezinde üremik toksik maddelerin melanositleri üzerine uyarıcı etkisi, akut ve kronik renal yetmezliklerde yavaşlamış tırnak büyüme hızı sorumlu tutulmaktadır. Azoteminin şiddeti ile distal renk bandının uzunluğu arasında korelasyon izlenmemektedir. Renal transplantasyondan 2-3 hafta sonra kaybolabilmektedir (60-61).

Lunula; tırnağın proksimal kısmında yarımay şeklinde gözlenen beyaz bölgeye verilen isim olup, ateroskleroz, Romatoid artrit ve böbrek yetmezliği gibi birçok hastalıkta lunula yokluğu tanımlanmıştır (62). Kronik böbrek hastalığında gelişen anemiye ikincil olduğu öne sürülmüş ise de doğrulanamamıştır. Gelişen metabolik komplikasyonlar ile ilgili olduğu düşünülmektedir (63).

Subungal Hiperkeratoz distal tırnak yatağının anormal keratinizasyonu olup psoriasis, onikomikoz, travma ve ekzemada sıklıkla izlenmektedir (64).

Beau çizgileri (transvers oluklar) ilk kez 1792 yılında Reil ve 1846 yılında Beau tarafından tarif edilen, el ve/veya ayak parmağı tırnaklarının matriksinde, tırnak plağı oluşumunun geçici olarak baskılanmasına bağlı plak üzerinde ortaya çıkan enlemesine çöküntü veya oluklardır (65). Yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında Beau çizgilerinin görülme sıklığı %5 olarak bulunmuştur (66). İnsan organizması için yerel ya da sistemik travma yaptığı kabul edilen hemen her hastalık durumunda rastlanabilir. Deformiteler, el ve ayak parmağı tırnaklarının hepsinde de olabilir ama yavaş büyüdüğü ve yapısı kalın olduğu için ayak tırnaklarında daha az rastlanır. Çizgilerin derinliği ve genişliği altta yatan hastalığın süresi ve ağırlığı ile doğru orantılıdır. Beau çizgilerinden sorumlu tutulan metabolik defekt tam anlaşılamamıştır. Tırnağın büyüme hızının etkilenmediği ancak, sebebin etkili olduğu süre içinde tırnağın incelenerek yapısının bozulduğu kabul edilmektedir (65).

Dikey sırtlanma proksimal tırnak yatağında yer alan tumorlerin matrikse olan baskısı sonucu gelişebilmektedir. Tırnak merkezinden laterale ya da tırnak kenarına doğru uzanan küçük fissür ve çatlaklar ters çam ağacı görünümünü vermektedir. Simetriktir ve genellikle başparmağı etkiler. Geçici matriks fonksiyon kusurunun etyolojisi bilinmemektedir. Liken planus, Romatoid Artrit, periferik vasküler hastalıklar ve Darier hastalığında da izlenilebildiği gibi yaşlılığa bağlı da gözlemlenebilmektedir. Bu sebep ile tırnak yatağının fizyolojik yarıklarından ayırt edilmelidir (64).

Onikoliz, onikomadozis (tırnak plağının tırnak yatağından ayrılması) hemodiyaliz hastalarında %2-7 oranında izlenmekte olup KBY dışındaki birçok lokal ve sistemik nedenden kaynaklanabilir. Hemodiyaliz hastalarında kloksasilin ve sefalordin gibi ilaçlara bağlı fotoonikoliz geliştiği bildirilmiştir (66).

Onikomikoz çoğunlukla dermatofitler ve daha az sıklıkta mayalar (*Candida* spp) ve nondermatofitik küfler tarafından meydana gelen tırnağın fungal enfeksiyonudur. Onikomikozda en sık sorumlu tutulan etken *T. rubrum*'dur (67). Bozulmuş hücrel immüniteye bağlı hemodiyaliz hastalarında %6-52 arasında değişen oranlarda izlenmektedir (63).

*Tinea pedis* 3-4. dekatta ve erkeklerde daha sık görülen bir yüzeysel mantar enfeksiyonudur. Genel populasyonun %70'inden fazlası hayatlarında bir kez bu hastalığı geçirmektedir. Kemoterapi, immüno-supressif ilaçlar, steroidler, organ

transplantasyonu, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) tinea pedis enfeksiyonunu kolaylaştırıcı faktörlerdir (68).

Splinter hemoraji; tırnak yatağındaki lineer ve birbirine paralel yerleşen hemorajilerdir. Kıymık batmasına benzer bir görünümü vardır. Yüksek rakım, kollajen doku hastalıkları, kan diskrazileri ve travmaya bağlı olarak oluşabilir (64). Etiyopatogenizde kapiller frajilite artışı ve trombosit fonksiyonlarında bozulma sorumlu tutulmaktadır. Kronik böbrek hastalığı olup hemodiyaliz tedavisi uygulanan gruplarda yapılan çalışmalarda %11-20 oranında izlenmektedir. Hemodiyaliz süresiyle insidansı arasında ilişki bulunamamıştır. Hastalığın hemodiyaliz ile değil kronik böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (63).

Lokonişi parakeratotik hücrelerin ventral tırnak yatağında sebat ettiği distal matriksin anormal keratinizasyonu ile karakterizedir. Punktat lokonişi genellikle çocuklarda izlenmekte ve mikrotravmalar ile oluşmaktadır. Transvers lokonişi (Mees Çizgileri) tırnak yatağında tırnak tabanına paralel beyaz çizgiler ile karakterize olup tekrarlayan travma, ilaçlar ve sistemik hastalıklara bağlı izlenmektedir (64). Kronik böbrek hastalarında kullanılan alimunyum içeren oral fosfor bağlayıcılara bağlı gelişebilmektedir (63). Nadir olarak Fosfolipaz C Delta -1 (PLCD-1) geninde mutasyon sonucu gelişen herediter formu gözlemlenmektedir (64).

Terry tırnak lökonişinin distal 1-2 mm'lik bant hariç tüm tırnağı etkilemesidir. Karaciğer sirozu, kronik konjestif kalp yetmezliği ve yetişkin başlangıçlı diyabet ve normal bireylerde gözlenir. Tüm tırnaklar aynı şekilde etkilenir (69).

Melanonişi tırnak plağında siyah ya da kahverengi pigmentasyonun görülmesidir. Ekzojen madde maruziyeti, enfeksiyonlar ya da ilaç-melanin kompleksinin tırnak plağında depolanması sonucu tırnakta pigmentasyon oluşabilir (70).

Onikogrifoz genellikle ayak başparmağında izlenen sarı-kahverengi, uzun ve distorsiyone olmuş tırnak olarak bilinmektedir (64).

Pitting tırnak matriksinin anormal keratinizasyonu sonucu distal tırnak yatağının kütikül ötesinde büyüyen parakeratotik hücre odakları ile karakterizedir (64).



### **2.2.11. Kıl Değişiklikleri ve Follikülit**

Yapılan çalışmalarda hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda hipotrikoz, tellogen effluvium ve kuru, mat saç bildirilmiştir (71). Telogen effluvium diffüz saç kaybının sık görülen bir formudur. Noninflamatuvardır. Saç folikülü tamamen normal olup sadece foliküldeki biyolojik saatte değişiklik olması nedeniyle saç siklusu bozulmuştur (72).

Follikülit kıl folikülünün yüzeysel yada derin kısmının inflamasyonudur. Enfeksiyöz veya non enfeksiyöz olabilir. Folliküler püstül ve folliküler eritamatoz papüller en sık fizik muayene bulgusudur (73).

### **2.2.12. Herpes Labialis**

Kronik böbrek hastalarında hastalığın sonucu olarak yada uygulanan tıbbi tedavilere bağlı azalmış tükürük salgısı, kötü tad hissi, üremik kötü koku, mukozal inflamasyon ve oral ülserasyonlar sıklıkla izlenmektedir (74).

Herpes labialis; HSV (herpes simpleks virüs) Tip 1 virusunun sebep olduğu oldukça sık görülen dudak ve çevresinin asemptomatik–oral ülserler ile seyreden enfeksiyonudur. İmmünsüprese kişilerde görülme sıklığı artmıştır (75).

## **2.3. Interlökin 31 (IL-31)**

### **2.3.1. IL-31 ve Reseptörlerinin Keşfi**

IL-31; IL-31 RA (76) olarak bilinen GLM-R (77) veya GPL (78) ismi de verilen reseptörünün tanımlanması ile keşfedilen gp130/IL-6 sitokin ailesine ait helikal bir sitokindir. Bu grubun IL-31 hariç tüm üyeleri multi ünit reseptörlerinde ortak glikoprotein 130 (glp130) zincirini paylaşmaktadır. IL-31'in reseptöründe ise glp130 benzeri yapı bulunmaktadır (78). IL-31 sinyal iletim yolları olarak Jak/STAT, PI3K/AKT ve MAPK'ı kullanmaktadır (78).

IL-31'i kodlayan gen insanlarda 12. kromozomun q24.31 lokusunda bulunmaktadır. IL-31 mRNA; testis, kemik iliği, iskelet kası, böbrek, kolon, timus,

ince barsak, trakea ve dorsal kök ganglionlarında bulunmakla birlikte CD4 pozitif Th2 lenfositlerin aktivasyon durumlarında ve kutanöz lenfosit antijen ilişkili (CLA) T lenfositlerin mevcut olduğu atopik dermatitli hastalarda artmıştır (7,79).

### 2.3.2. IL-31'in Biyolojik Aktiviteleri

Yapılan invitro çalışmalar IL-31'in hücre proliferasyonu üzerindeki etkilerinin hücre tipi, sitokin konsantrasyonu ve hücre yoğunluğuna bağlı olduğunu göstermiştir. IL-31 fare modellerinde pro B hücresi olan BaF3 hücrelerinin proliferasyonunu stimule ettiği halde akciğer epitel hücrelerini süprese etmektedir. Bu durum IL-31 'in farklı hücre tiplerinde ek sinyaller ile hücre proliferasyonundaki etkisinin değişmekte olduğunu düşündürmektedir (80).

IL-31'in hematopoezdeki etkisi ile ilgili; IL31R<sup>-/-</sup> fareler ve IL31 R<sup>+/+</sup> fareler arasında yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada IL31R<sup>-/-</sup> fareler de hematopoetik öncül hücrelerin kemik iliği ve dalakta immatür formda kaldıkları ve mutlak sayılarının azaldığı gözlenmiştir (81).

İnsan kolonik subepitelyal myofibroblast ve bronşiyal epitel hücrelerinde yapılan bir çalışmada IL-31'in proinflamatuvar sitokinleri, kemokinleri ve matriks metalloproteinazlarını stimule ettiği gösterilmiştir (82-83).

IL-31 antijen sunan hücreler veya doğrudan T hücreler üzerinden etki ederek immün cevabı regüle etmektedir. IL31 RA<sup>-/-</sup> ve IL31 RA<sup>+/+</sup> fareler ile yapılan kontrollü çalışmalarda farelere uygulanan '*Schistoma mansoni*' yumurtaları sonrasında IL31 RA<sup>-/-</sup> farelerde yaygın granülomatöz akciğer inflamasyonu gelişmiştir. IL31 RA<sup>-/-</sup> T hücreleri daha fazla oranda IL-4, IL-5 ve IL-13 üretmişlerdir. Bu veri IL31/IL31R'nin tip 2 inflamasyonu limitleyen negatif düzenleyici olduğunu göstermiştir (84).

IL-31 inflamatuvar barsak hastalığında proinflamasyon gen ekspresyonunu teşvik etmekte ve intestinal epitel hücre bariyeri fonksiyonunu düzenlemekte rol almaktadır (85).

Akciğerlerde bronşiyal, alveoler epitel hücreleri, pulmoner fibroblastlar ve makrofajlar IL-31'in hedef hücreleridir. IL-31 bronşiyal epitel hücrelerinde epidermal büyüme faktörü, vasküler endotelyal büyüme faktörü ve monosit kemoatraktan

protein 1'in gen ekspresyonunu arttırmaktadır (83). Yapılan çalışmalarda allerjik astımlı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede IL-31 yüksekliği saptanmıştır (86).

### **2.3.3. Dermatit ve IL-31**

Yapılan bir çok çalışma IL-31'in cilt kaşıntısında kilit rolü oynadığını göstermiştir (80). IL-31'i fazla eksprese eden transgenik fareler veya rekombinant IL-31 proteini tatbik edilen sıçanlarda yapılan çalışmalarda atopik dermatit benzeri dikkat çeken bir cilt fenotipi gelişmektedir (76). NC/Nga (atopik dermatitli fare modeli) farelerde yapılan çalışmalarda ve ciltte IL-31 ekspresyonunun yüksek olduğu deney hayvanlarında ayrıca kaşıntı davranışının da daha fazla olduğu gözlenmiştir (5,87).

İnsanlarda ise atopik dermatit ve allerjik kontakt dermatitin gelişiminde katkısı olmaktadır (80). Atopik dermatit hastalarından alınan deri biyopsi örneklerinin sağlıklı gönüllüler ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarında IL-31 düzeyleri anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (88).

Hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda IL-31 seviyesi ile üremik pruritis ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada IL-31 düzeyi ile kaşıntı skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Diyaliz yeterliliği ile kaşıntı arasında istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki gözlemlenmiştir. Üremide immünite ile ilgili paradoks iki durum yaşanmaktadır. İmmüdisfonksiyona bağlı artmış enfeksiyon duyarlılığı ve diyaliz sürecine bağlı sürekli immun sistemin stimülasyonu ile gelişen immunaktivasyon izlenmektedir. Üremik toksinlerin retansiyonu, kan ve diyalizör arasındaki etkileşim immün sistemi ve sitokin dengesini etkilemektedir (80).

## **2.4. UDP Glikoz Seramid Glikoziltransferaz (UGCG)**

### **2.4.1. UDP Glikoz Seramid Glikoziltransferaz (UGCG) ve Seramid**

Seramid (N-açıl sfingozin) sfingoid molekülüne amid bağı ile kovalent bağlanmış açıl zincirinden oluşmaktadır. Ökaryotik organizmaların biyolojik

membranlarının yapısal komponenti olan sfingolipidlerin belkemiğini oluşturur. Seramid hücrel süreçte; sinyal iletiminde (ikincil mesajcı olarak), hücre–hücre adezyonu, kaspaze bağımlı apoptozis ve yaşlılıkta önemli rol oynar. Kimyasal aracılı DNA hasarı mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte apoptozisi TNF alfa ve UV radyasyon tedavisi gibi birçok mekanizma ile tetiklemektedir. Seramidin yönettiği hücre ölümünden mitokondri membran bütünlük kaybı ve JNK yolak aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır (8).

Stratum korneum cildin su dengesinin korunmasında önemli bir role sahiptir. Seramid stratum korneumdaki ana polar lipid olup cilt bariyerinde, hücre adezyonunda ve epidermal farklılaşmada rol oynar. Atopik dermatit, psoriasis ve kontakt dermatit gibi cilt hastalıklarında stratum korneumda intersellüler lipid kompozisyonu sağlıklı insanlardan farklıdır. Atopik dermatitli hastalarda stratum korneumdaki seramid içeriği azalmış, iktiyozisli hastalarda ise serbet yağ asid oranı azalmış ve seramid profili değişmiştir (87).

Kserozisli hastalarda yapılan çalışmalarda stratum korneumda total lipid konsantrasyonunda değişiklik izlenmiş seramid ve non egzamatik kuru cilt yaygınlığı ile ilişkisi bulunamamıştır. Bununla birlikte kış aylarında seramid seviyesinde yaz aylarına göre azalma son yapılan çalışmalarda gözlemlenmektedir (89).

Yapısal ve sinyal özelliklerine ek olarak seramid; seramid fosfat ve UGCG ürünü olan glukoseramidi içeren sfingolipidler için prekürsor özelliktedir. De novo sentezdeki enzim olan serin palmitoil transferaze (SPT) ve UGCG arasındaki denge sfingolipid metabolizmasında kilit rolü oynamaktadır. UGCG sfingolipid metabolizmasında hücrenin ölüm ya da büyüme yollarından herhangi birine ilerlemesi açısından çok önemli bir kontrol noktasını teşkil etmektedir (8).

UGCG ilk kararlı reaksiyonu katalizleyerek yeni hücre membran sentezi için gerekli olan glukozilseramid sentezini kolaylaştırır. İkinci olarak yeni glukozilseramid sentezi yerine UGCG; seramidi metabolize eder ve bu da proapoptotik mediatörlerin azalması ile sonuçlanır (8).

UGCG geni ilk olarak; UGCG eksik melonomlu farelerde klonlama teknolojisi kullanılarak isole edilmiştir. İn vitro ve in vivo yapılan birçok çalışmada UGCG'nin gelişim ve başkalaşımdaki önemli rolleri belirtilmiştir. Glukozilseramid ve bundan sentezlenen glukosfingolipidler embriyogeneizde önemli rol oynamaktadır.

UGCG harabiyeti bu sebep ile farelerde ve birçok mikroorganizmada ölümcül olmakta, in utero ölüm gerçekleşmektedir. UGCG geni yapısal olarak zarara uğrayan fareler incelendiğinde glukozilseramid sentezinin doku spesifik fonksiyonları olduğu bazı dokuların glukozilseramid sentezine ihtiyacı gösterdiği karaciğer gibi bazı dokuların ise ihtiyacı olmadığı izlenmiştir (89).

#### **2.4.2. Hücre Polaritesinde Epitelyal Glukozilseramidin Fonksiyonu**

UGCG geni tüm türler boyunca muhafaza edilmiş olup *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) nematodunda bu genden 3 adet mevcuttur. Bu 3 geninde zarar görmesi birincil larva aşamasında büyüme duraksaması ile sonuçlanır (90). *C. elegans*'ın tübülogenezis görüntüleme çalışmasında UGCG'nin epitelyal polaritede kritik enzim olarak görev aldığını göstermiştir. In vivo; glikosfingolipid apikobazal polariteyi sağlamakta yardımcı olmaktadır (91).

#### **2.4.3. Glukozilseramidin Enerji Homeostazındaki Rolü**

*Drosophila*'nın (küçük bir sinek cinsi) yağ dokusu insanlardaki adipoz dokuya ve karaciğere eş değerdir. Bu yağ doku enerji homeostazının sağlanmasında önemli rol alır. *Drosophila* ile yapılan çalışmalarda UGCG'nin fazla ekspresyonunun beslenme deposunun (triacilgliserol ve karbonhidrat) artması ile ilişkili olduğu tersine UGCG ekspresyonunda azalmanın yağ deposunda azalma ile sonuçlandığı saptanmıştır (89).

Yeni çalışmalar santral sinir sistemindeki UGCG'nin enerji homeostazını sağlamakta görev aldığını göstermektedir. Ön beyin sinir hücrelerinde UGCG delesyonu olan farelerde obezite, hipotermi ve düşük sempatik aktivite izlenmektedir. Bu etkinin leptin-sinyal yolağı üzerinden olduğu düşünülmektedir (89).

Tüm bu çalışmalar dikkate alındığında obezite tedavisinde UGCG aktivitesini maniple eden ajanlar gelecek için umud vaat etmektedir (89).

Tip 2 diabetes mellitus modeli olan ob/ob farelerde glukozilseramid seviyeleri karaciğer ve kas gibi dokularda artmıştır. İlgi çekici bir biçimde bu fareler UGCG

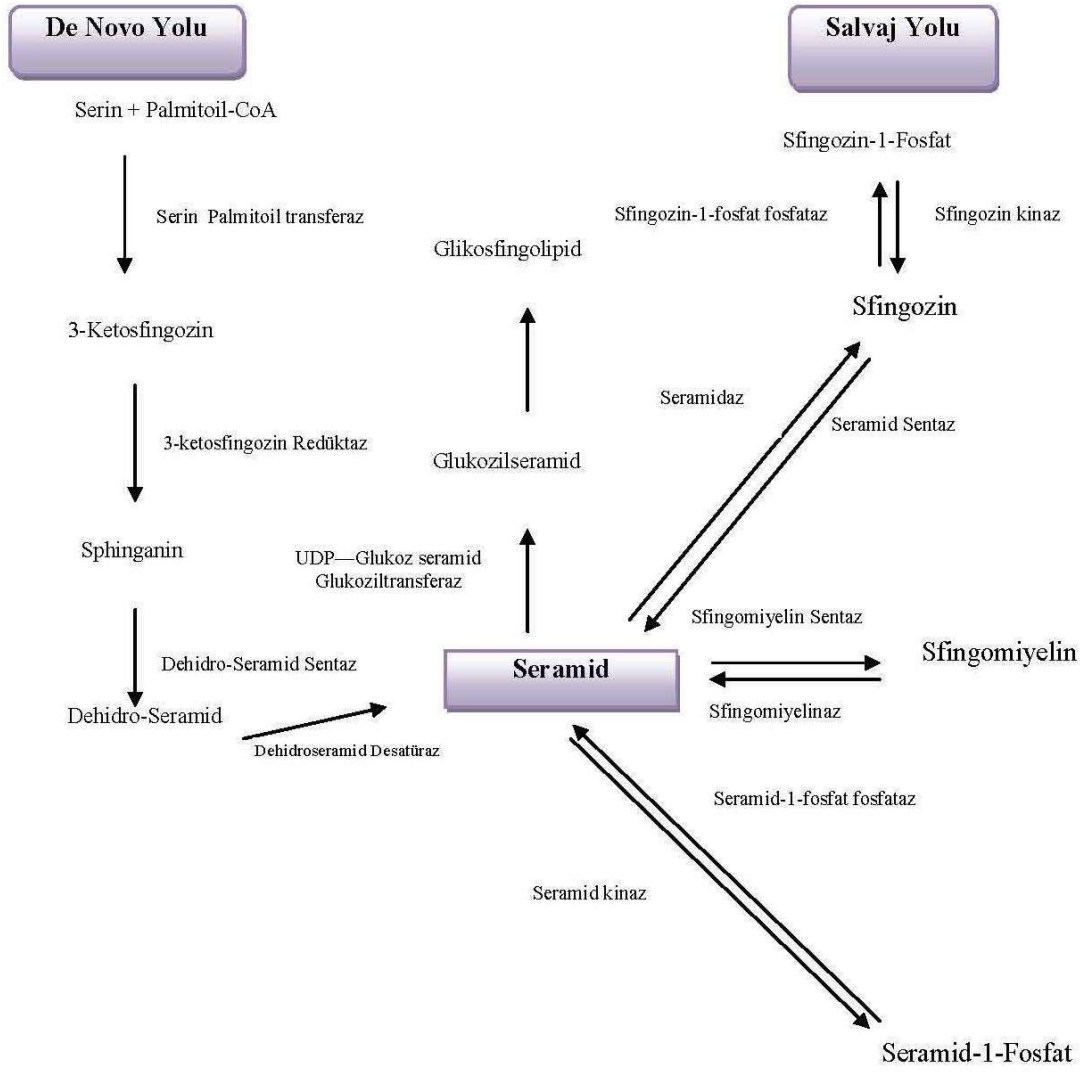
inhibitörleri ile tedavi edildiklerinde insülin direnci, glukoz dengesi ve adipoz doku fonksiyonlarında iyileşme gözlenmiştir (89).

#### **2.4.4. UGCG'nin Transkripsiyonel Regülasyonu**

İnsanlarda sadece tek bir gen UGCG'yi kodlamaktadır. Bu yüzden UGCG mRNA ekspresyon seviyesindeki değişiklikler hücre içi glukozilseramid seviyesinin belirlemekte kritik öneme sahiptir. Yayınlar birçok bileşiğin UGCG mRNA seviyesini değiştirdiğini göstermektedir. Lipopolisakkarid endotoksini ile yapılan tedaviler gram negatif mikroorganizma benzeri durum oluşturur, glukozilseramid ve UGCG mRNA seviyeleri fare kemik iliği dendritik hücrelerinde, karaciğer, dalak ve syrian hamster fare böbreklerinde artar. Glukozilseramid NK hücrelerini aktive eden potent bir antijendir. Glukozilseramid ve gangliosid seviyeleri polikistik böbrek hastalığı modellenen farelerde artmıştır. UGCG aktivitesinde azalma kistogenezisi etkili şekilde önler ve glukozilseramid birikiminin hastalığın ilerlemesine katkıda bulunan önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (89).

UGCG mRNA seviyesi normal dokulara göre meme (özellikle metastatik), ince barsak ve serviks ve rektum kanserlerinde artmaktadır. İlaç sensitive kanser hücrelerini doksorubisin ile tedavi etmek seramidde artışa yol açar ve hücreyi apoptozis ve arreste sürükler. İlaç dirençli kanser hücrelerinde seramidin tümör süpresör etkisi glukozilseramide tekrarlayan dönüşümleri ile etkisiz olmakta bu da UGCG'nin over ekspresyonu ile sağlanmaktadır (89).

UGCG ekspresyonunun süprese edilmesi kanser hücrelerinde kanser ilaçlarına karşı sensitizasyonu sağlar. Bu bulgular UGCG'nin kanser tedavisinde potansiyel hedeflerden biri olabileceğini düşündürmektedir (89).



Şekil 1. Seramid Metabolizması (8)

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı işbirliği ile yapılmıştır. Çalışma öncesi Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır. Çalışmaya katılan kişilerin her birine çalışma ile ilgili kapsamlı bilgi verilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

#### 3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi diyaliz ünitesinde tedavi olan, nefroloji ve organ nakli polikliniğine başvuran 30 hemodiyaliz, 29 kronik böbrek hastalığı, 26 periton diyalizi, 30 renal transplant hastası çalışmaya alınmıştır. Yaş, cinsiyet ve çevre koşulları hasta grubu ile uyumlu sistemik hastalığı ve böbrek hastalığı olmayan 30 birey kontrol grubu olarak seçildi. Hastalardan kronik böbrek hastalığı nedenleri, kronik böbrek hastalığı, hemodiyaliz, periton diyaliz süreleri, renal transplantasyon süreleri, kullanmakta oldukları ilaçlar, deri hastalıkları ile ilgili anamnez alındı. Hastalar KTÜ Tıp Fakültesi cildiye kliniğinde cilt bulguları açısından muayene edildi.

Kaşıntı subjektif olarak ve aşağıdaki skorlamaya göre değerlendirildi.

1. Kaşıntı yok
2. Sorulunca kaşıntı var, kaşıntıya ait sıyrık çizikleri yok.
3. Kaşınma eylemli kaşıntı, tedavi arzusu var.
4. Tedavinin gerekli olduğu yaygın kaşıntı.
5. Dayanılmaz kaşıntı (92).

Hastaların ve kontrol grubunun serum örnekleri santrifüj edildikten sonra IL 31 ve UDP Glukoz Seramid Glikoziltransferaz (UGCG) düzeyi çalışılması için -80 derecede saklandı. IL-31 düzeyleri enzim ilişkili immün sorbent yöntem (ELISA) kiti (seri numarası 108993010, referans numarası BMS2041, eBioscience Technology Laboratory, Vienna, Austria) ile ölçüldü. UGCG düzeyleri enzim ilişkili immün sorbent yöntem (ELISA) kiti (seri numarası 20150618, katalog numarası E0738Hu,



Bioassay Technology laboratory, Korain Biotech Co. Ltd., Shanghai, China) ile ölçüldü. Örneklerin absorbansları 450 nm de VERSA max (Molecular Devices in California, USA) ayarlanabilir mikropalak okuyucu ile ölçüldü. IL-31 seviyeleri pg/mL, UGCG seviyeleri ng/mL olarak belirtildi.

Kronik Böbrek Hastalığı etyolojisinde yer alan hastalıklarla ilişkili olarak 8 ana grup oluşturuldu.

1. Tip 1veya Tip 2 diyabetes mellitusa bağlı diyabetik nefropati sonucu gelişen KBH
2. Primer veya renovasküler hipertansiyona bağlı KBH
3. Primer veya sekonder glomerulonefritlere sekonder KBH
4. Ürolojik sebeplere bağlı KBH
5. Amiloidoz'a sekonder gelişen KBH
6. Polikistik böbrek hastalığına bağlı KBH
7. Soliter böbreğe bağlı KBH
8. Analjezik nefropatisine sekonder KBH

Çalışmamızın dışlanma kriterleri olarak: (1) aktif enfeksiyon; (2) psikotik hastalıklar; (3) primer cilt hastalıkları; (4) kolestatik karaciğer hastalığı; (5) aktif malignite; (6) 18 yaş altı ve (7) hasta onamının alınamaması olarak kabul edildi. Çalışmaya katılan kişilerin laboratuvar bulguları dosyalarından elde edildi.

İstatistik programı olarak SPSS 13.0 programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, ortanca, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Grupların normal dağılıma uygunluğu One Sample Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t Test, sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Bağımsız üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında normal dağılım koşulu sağlandığında One-way ANOVA, sağlanmadığında Kruskal Wallis testi kullanıldı, post hoc karşılaştırmalar ise Bonferroni ile test edildi. Korelasyon analizlerinde Spearman testi, bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanıldı.

İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik Bulgular

Çalışmaya hemodiyaliz grubundan (grup 1) 30 kişi, periton diyaliz grubundan (grup 2) 26 kişi, nakil grubundan (grup 3) 30 kişi, kronik böbrek hastalığı grubundan (grup 4) 29 kişi ve kontrol grubundan (grup 5) 30 kişi dahil edildi.

Hemodiyaliz grubundan 1 hasta 60 ay periton diyaliz tedavisi, periton diyaliz grubunda 9 hasta ortalama  $2.12 \pm 1.60$  ay hemodiyaliz tedavisi görmüştü. Nakil grubundan 19 hasta öncesinde ortalama  $60.53 \pm 70.85$  ay hemodiyaliz tedavisi, 4 hasta ortalama  $52.50 \pm 45.79$  ay periton diyaliz tedavisi görmüştü. Kronik böbrek hastalığı grubundan sadece 1 hasta 2 ay hemodiyaliz tedavisi görmüştü.

Transplantasyon grubunda 22 kişiye (%73.3) canlıdan, 8 kişiye (%26.7) kadavradan nakil uygulanmıştı.

Kronik böbrek hastalığının en sık nedenleri hemodiyaliz ve nakil grubunda sırası ile %41.4, %42.3 oranında hipertansiyon, periton diyaliz grubunda %45 oranında glomerulonefritler, kronik böbrek hastalığı grubunda %36.4 oranında diyabetes mellitus olarak saptanırken tüm gruplar bir bütün olarak incelendiğinde %31.95 oranında hipertansiyon olarak bulundu (Tablo 5).

**Tablo 5.** Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri

| Primer Hastalık       | Grup 1<br>(n/%) | Grup 2<br>(n/%) | Grup 3<br>(n/%) | Grup 4<br>(n/%) | Tüm Gruplar<br>(n/%) |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------|
| DM                    | 4/13.8          | 2/10            |                 | 8/36.4          | 14/14.43             |
| HT                    | 12/41.4         | 5/25            | 11/42.3         | 3/13.6          | 31/31.95             |
| Glomerulonefritler    | 2/6.9           | 9/45            | 4/15.4          | 4/18.2          | 19/19.58             |
| Ürolojik Sebepler     | 2/6.9           | 4/20            | 4/15.4          |                 | 10/10.3              |
| Amiloidoz             | 1/3.4           |                 | 1/3.8           | 1/4.5           | 3/3.09               |
| PKBH                  | 4/13.8          |                 | 3/11.5          |                 | 7/7.21               |
| Tek Böbrek            | 4/13.8          |                 | 2/7.7           | 5/22.7          | 11/11.34             |
| Analjezik Nefropatisi |                 |                 | 1/3.8           | 1/4.5           | 2/2.06               |

3 hastanın serebrovasküler olay, 8 hastanın hipotroidi ve DM, 40 hastanın hipertansiyon, 18 hastanın koroner arter hastalığı, 2 hastanın siroz, 4 hastanın geçirilmiş malignite, 1 hastanın patent foramen ovale, 3 hastanın kronik obstruktif akciğer hastalığı, 1 hastanın epilepsi, 1 hastanın polisitemia vera, 1 hastanın nefrolitiyazis, 1 hastanın Behçet ve 2 hastanın FMF tanıları mevcuttu. Tüm gruplar birlikte incelendiğinde en sık eşlik eden hastalıklar sırası ile hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olarak bulundu (tablo 6).

**Tablo 6.** Ek Hastalık Varlığı

| Ek Hastalık          | Grup 1 (n) | Grup 2 (n) | Grup 3 (n) | Grup 4 (n) | Tüm Gruplar (n) |
|----------------------|------------|------------|------------|------------|-----------------|
| SVO                  |            |            |            | 3          | 3               |
| Hipotroidi           | 3          | 2          | 3          |            | 8               |
| DM                   | 3          | 2          | 1          | 2          | 8               |
| HT                   | 12         | 7          | 4          | 17         | 40              |
| KAH                  | 4          | 4          | 5          | 5          | 18              |
| Kc-S                 | 2          |            |            |            | 2               |
| Malignite            | 3          |            |            | 1          | 4               |
| Karaciğer Nakli      | 1          |            |            |            | 1               |
| Patent Foramen Ovale | 1          |            |            |            | 1               |
| KOAH                 |            |            | 1          | 2          | 3               |
| Behçet Hastalığı     | 1          |            |            |            | 1               |
| FMF                  |            |            | 1          | 1          | 2               |
| Nefrolitiyazis       |            |            |            | 1          | 1               |
| Epilepsi             |            |            | 1          |            | 1               |
| Polisitemia Vera     |            |            | 1          |            | 1               |

Gruplar arasında boy, kilo, yaş, cinsiyet, kronik böbrek hastalığı süresi, MDRD ile hesaplanmış GFR, hemoglobin, MCV, hematokrit, platelet, beyaz küre, glikoz, BUN, kreatinin, sodyum, fosfor, albümin, ferritin ve serbest T3 ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken, transferin saturasyonu, AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, kalsiyum, potasyum, TSH, serbest T4, IL-31, UGCG ve iPTH ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 7-9).

**Tablo 7.** Grupların Demografik Özellikleri

| Değişken(ort±ss)                                | Grup 1                   | Grup2       | Grup3                    | Grup4                     | Grup5        | p       |       |
|---|--------------------------|-------------|--------------------------|---------------------------|--------------|---------|-------|
| Boy(cm)   | 168.30±6.67              | 165.58±8.92 | 164.68±8.63              | 166.24±6.05               | 160.73±8.08* | 0.005   |       |
| Kilo(kg)  | 68.78±13.27              | 64.24±12.31 | 67.42±13.24              | 73.48±10.77 <sup>x</sup>  | 60.56±7.72   | 0.001   |       |
| Yaş   | 58.73±16.66 <sup>e</sup> | 37.92±14.66 | 40.73±11.13              | 57.93±15.27 <sup>y</sup>  | 34.50±12.57  | <0.05   |       |
| KBH süresi (ay)                                 | 113.67±92.28             | 89.17±52.80 | 132.83±98.02             | 39.30±45.82 <sup>β</sup>  |              | 0.001   |       |
| Hemodiyaliz Süresi (ay)                         | 49.33±44.84              |             |                          |                           |              |         |       |
| K/tV hd   | 1.43±0.24                |             |                          |                           |              |         |       |
| K/tV pd   |                          | 2.40±0.78   |                          |                           |              |         |       |
| Periton diyaliz süresi (ay)                     |                          | 43.31±37.61 |                          |                           |              |         |       |
| Transplantasyon süresi (ay)                     |                          |             | 34.52±50.16              |                           |              |         |       |
| GFRMDRD formülü ile (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> ) |                          |             | 58.72±22.88 <sup>∞</sup> | 24.68±29.85 <sup>∞∞</sup> | 117.30±22.99 | <0.05   |       |
| Cinsiyet n/%                                    | Erkek                    | 20/66.7     | 16/61.5                  | 15/50                     | 20/69        | 5/16.7  | <0.05 |
|   | Kadın                    | 10/33.3     | 10/38.5                  | 15/50                     | 9/31         | 25/83.3 |       |

\*p=<0.05 5.grup ile grup 1 arası, <sup>x</sup>p=<0.05 4. grup ile grup 2,5 arası, <sup>e</sup>p=<0.05 1. grup ile grup 2,3,5 arası, <sup>y</sup>p=<0.05 4. grup ile grup 2,3,5 arası, <sup>β</sup>p=<0.05 4. grup ile grup 1,3 arası, <sup>∞</sup>p<0.05 3. grup ile grup 4,5 arası, <sup>∞∞</sup>p<0.05 4. grup ile grup 5 arası.

**Tablo 8.** Grupların Laboratuvar Ölçüm Değerleri-1

| Değişken(ort±ss)    | Grup 1                        | Grup2                   | Grup3               | Grup4                   | Grup5                   | p     |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| Hgb (gr/dl)         | 11.29±1.06                    | 10.88±1.65              | 12.69±2.08*         | 11.10±1.52              | 12.90±1.47 <sup>x</sup> | <0.05 |
| MCV(fl)             | 93.99±4.11 <sup>¥</sup>       | 91.53±4.49 <sup>®</sup> | 87.96±6.60          | 86.99±5.76              | 84.66±5.89              | <0.05 |
| Htc(%)              | 34.22±6.84                    | 32.33±4.83 <sup>£</sup> | 37.97±6.32          | 33.48±4.45 <sup>©</sup> | 38.21±3.77              | <0.05 |
| Beyaz küre (/uL)    | 5424.33±1686.80**             | 7373.08±2973.82         | 7990.00±2757.72     | 7800.00±2761.98         | 6875.86±2092.27         | 0.001 |
| Platelet (/uL)      | 188200±60204.47 <sup>xx</sup> | 236115.38±77913.96      | 231700.00 ±65403.33 | 224482.76±86645.67      | 242517.24±50768.81      | 0.027 |
| ALT(U/L)            | 16.20±7.51                    | 19.39±12.64             | 19.81±10.10         | 13.65±7.42              | 17.59±10.24             | 0.141 |
| AST(U/L)            | 18.10±6.21                    | 30.38±46.12             | 20.47±6.59          | 18.76±10.17             | 18.44±5.65              | 0.226 |
| T.bilirubin (mg/dl) | 0.51±0.22                     | 0.74±0.27               | 0.61±0.31           | 0.54±0.27               | 0.70±0.24               | 0.132 |
| D.bilirubin (mg/dl) | 0.11±0.06                     | 0.17±0.09               | 0.11±0.04           | 0.08±0.06               | 0.11±0.48               | 0.095 |
| IL-31(pg/ml)        | 0.79±1.15                     | 0.59±0.67               | 0.90±0.89           | 0.83±0.69               | 1.42±2.09               | 0.135 |
| UGCG(ng/ml)         | 21.07±9.55                    | 22.03±11.31             | 19.92±10.45         | 16.40±6.81              | 19.49±9.98              | 0.248 |

\*p<0.05 3. grup ile grup 1,2,4 arası, <sup>x</sup>p<0.05 5. grup ile grup 1,2,4 v, <sup>¥</sup>p<0.05 1. grup ile grup 3,4,5 arası, <sup>®</sup>p<0.05 2. grup ile grup 4,5 arası, <sup>£</sup>p<0.05 2. grup ile grup 3,5 arası, <sup>©</sup>p<0.05 4. grup ile grup 3,5 arası, \*\*p<0.05 1. grup ile grup 2,3,4 arası, <sup>xx</sup>p<0.05 1. grup ile grup 5 arası.

**Tablo 9.** Grupların Laboratuvar Ölçüm Değerleri-2

| Değişken(ort±ss) | Grup 1                     | Grup2                    | Grup3                    | Grup4                   | Grup5                     | p     |
|------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|-------|
| Ts(%)            | 37.10±12.76                | 29.08±11.39              | 30.00±3.60               | 25.38±16.47             | 26.29±28.80               | 0.73  |
| Ferritin(ng/ml)  | 643.10±332.01 <sup>π</sup> | 323.81±310.04            | 16.50                    | 118.11±161.49           | 24.14±13.78 <sup>ππ</sup> | <0.05 |
| Glukoz(mg/dl)    | 115.40±62.97               | 92.46±21.76              | 86.57±14.52              | 118.34±63.53            | 92.53±16.32               | 0.01  |
| BUN(mg/dl)       | 57.17±11.43                | 56.23±20.68              | 22.45±12.69 <sup>x</sup> | 65.83±28.72             | 12.22±4.15 <sup>xx</sup>  | <0.05 |
| Kreatinin(mg/dl) | 9.11±2.46                  | 9.55±3.51                | 1.48±0.99 <sup>*</sup>   | 4.56±2.56 <sup>**</sup> | 0.67±0.25 <sup>***</sup>  | <0.05 |
| Na(mEq/l)        | 138.27±2.44                | 136.00±3.21 <sup>£</sup> | 138.20±2.36              | 137.72±2.49             | 138.27±1.58               | 0.04  |
| K(mEq/l)         | 5.14±0.58                  | 4.67±0.87                | 4.24±0.4                 | 5.41±4.39               | 4.27±0.24                 | 0.13  |
| Ca(mEq/l)        | 9.23±0.56                  | 9.13±0.81                | 9.50±0.5                 | 8.85±0.43               | 9.36±0.41                 | 0.35  |
| Po4(mEq/l)       | 5.10±1.66                  | 5.72±2.21                | 3.25±0.9 <sup>©</sup>    | 4.37±1.07 <sup>©©</sup> | 3.49±0.29 <sup>©©©</sup>  | <0.05 |
| Albümin(gr/dl)   | 4.12±0.68                  | 3.60±0.48 <sup>ß</sup>   | 4.21±0.45                | 3.72±0.63 <sup>ßß</sup> | 4.38±0.33                 | <0.05 |
| iPth(pg/ml)      | 282.64±194.52              | 487.30±561.62            | 159.00±60.25             | 260.45±181.18           |                           | 0.78  |
| TSH(ng/dl)       | 1.75±1.13                  | 1.97±1.19                | 1.31±0.76                | 1.88±1.25               | 1.69±0.99                 | 0.76  |
| sT3(ng/dl)       | 2.39±0.48                  | 2.00±0.89 <sup>¥</sup>   | 2.23±1.22                | 2.20±0.18               | 3.01±1.23                 | 0.047 |
| sT4(ng/dl)       | 0.87±0.27                  | 1.12±0.77                | 1.08±0.44                | 0.90±0.25               | 1.01±0.53                 | 0.59  |

<sup>x</sup>p<0.05 3. grup ile grup 1,2,4 arası, <sup>xx</sup>p<0.05 5. grup ile grup 1,2,4 arası, <sup>\*</sup>p<0.05 3. grup ile grup 1,2,4 arası, <sup>\*\*</sup>p<0.05 4. grup ile grup 1,2,3,5 arası, <sup>\*\*\*</sup>p<0.05 5. grup ile grup 1,2,4 arası, <sup>£</sup>p<0.05 2. grup ile grup 1,3,5 arası, <sup>©</sup>p<0.05 3. grup ile grup 1,2,4 arası, <sup>©©</sup>p<0.05 4. grup ile grup 2,3 arası, <sup>©©©</sup>p<0.05 5. grup ile grup 1,2 arası, <sup>ß</sup>p<0.05 2. grup ile grup 1,3,5 arası, <sup>ßß</sup>p<0.05 4. grup ile grup 3,5 arası <sup>¥</sup>p<0.05 2. grup ile grup 5 arası, <sup>π</sup>p<0.05 1. grup ile grup 2,4,5 arası, <sup>ππ</sup>p<0.05 5. grup ile grup 2 arası

HBV enfeksiyonu hemodiyaliz ve nakil grubunda %6.7, periton diyaliz grubunda %7.7 kronik böbrek hastalığı grubunda ise %3.4 oranında izlendi. HCV enfeksiyonu hemodiyaliz grubundan sadece 1 hastada izlendi (tablo 10,11). HIV enfeksiyonu saptanmadı.

**Tablo 10. HBV Sıklığı**

| Hepatit B | Grup 1 n/% | GRUP 2 n/% | GRUP 3 n/% | GRUP 4 n/% | GRUP 5 n/% |
|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Yok       | 28/93.3    | 24/92.3    | 28/93.3    | 28/96.6    | 28/100     |
| Var       | 2/6.7      | 2/7.7      | 2/6.7      | 1/3.4      | 0/0        |

**Tablo 11. HCV Sıklığı**

| Hepatit C | GRUP 1 n/% | GRUP 2 n/% | GRUP 3 n/% | GRUP 4 n/% | GRUP 5 n/% |
|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Yok       | 29/96.7    | 26/100     | 29/100     | 29/100     | 28/100     |
| Var       | 1/3.3      | 0/0        | 0/0        | 0/0        | 0/0        |

Gruplar arasında mikofenolat mofetil, steroid ve d vitamini preparatlarının kullanılma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Mikofenolat Mofetil sadece nakil grubunda kullanılmaktaydı (tablo 12).

**Tablo 12. İlaç Kullanım Oranları**

| İlaç Kullanımı |     | Grup 1 (n/%) | Grup 2 (n/%)          | Grup 3 (n/%) | Grup 4 (n/%) | Grup 5 (n/%)     | P     |
|----------------|-----|--------------|-----------------------|--------------|--------------|------------------|-------|
| MF             | Var | 0/0          | 0/0                   | 28/93.3      | 0/0          | 0/0              | <0.05 |
|                | Yok | 30/100       | 26/100                | 2/6.7        | 29/100       | 30/100           |       |
| Steroid        | Var | 0/0          | 0/0                   | 30/100*      | 4/13.8       | 0/0              | <0.05 |
|                | Yok | 30/100       | 26/100                | 0/0          | 25/86.2      | 30/100           |       |
| Tacrolimus     | Var | 1/3.3        | 0/0                   | 19/63.3      | 0/0          | 0/0              |       |
|                | Yok | 29/96.7      | 26/100                | 11/36.7      | 29/100       | 30/100           |       |
| Siklosporin    | Var | 0/0          | 0/0                   | 11/36.7      | 0/0          | 0/0              |       |
|                | Yok | 30/100       | 26/100                | 19/63.3      | 29/100       | 30/100           |       |
| D vitamini     | Var | 12/40        | 12/46.2 <sup>ππ</sup> | 6/20         | 5/17.2       | 0/0 <sup>π</sup> | <0.05 |
|                | Yok | 18/60        | 14/53.8               | 24/80        | 24/82.8      | 30/100           |       |

\*p<0.05 3. grup ile grup 1,2,4,5 arası, <sup>π</sup>p<0.05 5. grup ile grup 1,2,3,4 arası, <sup>ππ</sup>p<0.05 2. grup ile grup 4 arası

Hastalarda en sık görülen cilt bulgusu tüm hasta grupları birlikte değerlendirildiğinde (kontrol grubu hariç) %51.3 oranında, tek tek

değerlendirildiğinde ise hemodiyaliz grubunda %83.3, periton diyaliz grubunda %46.2, nakil grubunda %30, kronik böbrek hastalığı grubunda %44.8 ve kontrol grubunda %3.3 oranında kserozis idi. Bu bulguyu %43.4 oranında gözlemlenen hiperpigmentasyon takip etti. Alopesi hemodiyaliz grubunda %53.3, periton diyaliz grubunda %42.3, nakil grubunda %23.3, kronik böbrek hastalığı grubunda %17.2 ve kontrol grubunda %13.3 oranında izlendi. Gruplar arasında kserozis, hiperpigmentasyon ve alopesi görülme sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken, prurigo nodularis, keratotik papül, büllöz lezyon, herpes labialis ve follikülit görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Kalsiflaksi hemodiyaliz grubundan sadece bir hastada izlenirken liken simpleks kronikus ve nefrojenik sistemik fibrozis hiçbir hastada izlenmedi (Tablo 13).

**Tablo 13.** Cilt Bulguları Görülme Sıklığı

| Cilt Bulguları           |     | Grup 1<br>(n/%)      | Grup 2<br>(n/%)       | Grup 3<br>(n/%) | Grup 4<br>(n/%) | Grup 5<br>(n/%)    | P     |
|--------------------------|-----|----------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|--------------------|-------|
| <b>Kserozis</b>          | Var | 25/83.3*             | 12/46.2               | 9/30            | 13/44.8         | 1/3.3**            | <0.05 |
|                          | Yok | 5/16.7               | 14/53.8               | 21/70           | 16/55.2         | 29/96.7            |       |
| <b>Hiperpigmentasyon</b> | Var | 13/43.3              | 13/50                 | 13/43.3         | 11/37.9         | 1/3.3 <sup>†</sup> | <0.05 |
|                          | Yok | 17/56.7              | 13/50                 | 17/56.7         | 18/62.1         | 29/96.7            |       |
| <b>Alopesi</b>           | Var | 16/53.3 <sup>x</sup> | 11/42.3 <sup>xx</sup> | 7/23.3          | 5/17.2          | 4/13.3             | <0.05 |
|                          | Yok | 14/46.7              | 15/57.7               | 23/76.7         | 24/82.8         | 26/86.7            |       |
| <b>Follikülit</b>        | Var | 1/3.3                | 5/19.2                | 7/23.3          | 1/3.4           | 2/6.7              |       |
|                          | Yok | 29/96.7              | 21/80.8               | 23/76.7         | 28/96.6         | 28/93.3            |       |
| <b>Keratotik papül</b>   | Var | 2/6.7                | 3/11.5                | 2/6.7           | 2/6.9           | 0/0                |       |
|                          | Yok | 28/93.3              | 23/88.5               | 28/93.3         | 27/93.1         | 30/100             |       |
| <b>Ekskoriasyon</b>      | Var | 3/10                 | 3/11.5                | 1/3.3           | 3/10.3          | 3/10               |       |
|                          | Yok | 27/90                | 23/88.5               | 29/96.7         | 26/89.7         | 27/90              |       |
| <b>Kalsiflaksi</b>       | Var | 1/3.3                | 0/0                   | 0/0             | 0/0             | 0/0                |       |
|                          | Yok | 29/96.7              | 26/100                | 30/100          | 29/100          | 30/100             |       |
| <b>Büllöz Lezyonlar</b>  | Var | 0/0                  | 0/0                   | 2/6.7           | 0/0             | 0/0                |       |
|                          | Yok | 30/100               | 26/100                | 28/93.3         | 29/100          | 30/100             |       |
| <b>NFD</b>               | Var | 0/0                  | 0/0                   | 0/0             | 0/0             | 0/0                |       |
|                          | Yok | 30/100               | 26/100                | 30/100          | 29/100          | 30/100             |       |
| <b>LSK</b>               | Var | 0/0                  | 0/0                   | 0/0             | 0/0             | 0/0                |       |
|                          | Yok | 30/100               | 26/100                | 30/100          | 29/100          | 30/100             |       |
| <b>Herpes labialis</b>   | Var | 0/0                  | 0/0                   | 1/3.3           | 1/3.4           | 0/0                |       |
|                          | Yok | 30/100               | 26/100                | 29/96.7         | 28/96.6         | 30/100             |       |
| <b>PN</b>                | Var | 0/0                  | 1/3.8                 | 0/0             | 0/0             | 0/0                |       |
|                          | Yok | 30/100               | 25/96.2               | 30/100          | 29/100          | 30/100             |       |

\*p<0.05 1. grup ile grup 2,3,4 arası, \*\*p<0.05 5 . grup ile grup 1,2,3,4 arası <sup>†</sup>p<0.05 5 . grup ile grup 1,2,3,4 arası, <sup>x</sup>p<0.05 1 . grup ile grup 3,4,5 arası, <sup>xx</sup>p<0.05 2 . grup ile grup 5 arası



Gruplar arasında kaşıntı görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Hemodiyaliz grubunda %33.3, periton diyaliz grubunda %38.5, nakil grubunda %6.7, kronik böbrek hastalığı grubunda %27.6 ve kontrol grubunda %10 sıklığında izlendi (tablo 14). Kaşıntı skoru açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi (tablo 15).

**Tablo 14. Kaşıntı Görülme Sıklığı**

| Kaşıntı | Grup 1<br>(n/%) | Grup 2<br>(n/%) | Grup 3<br>(n/%) | Grup 4<br>(n/%) | Grup 5<br>(n/%) | p    |
|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------|
| Var     | 10/33.3         | 10/38.5*        | 2/6.7**         | 8/26.7          | 3/10            | 0.01 |
| Yok     | 20/66.7         | 16/61.5         | 28/93.3         | 21/72.4         | 27/90           |      |

\*p<0.05 2. grup ile grup 5 arası, \*\*p<0.05 3 grup ile grup 1,2,4arası.

**Tablo 15. Kaşıntı Skoru**

| Kaşıntı Skoru                              | Grup 1<br>(n/%) | Grup 2<br>(n/%) | Grup 3<br>(n/%) | Grup 4<br>(n/%) | Grup 5<br>(n/%) | p     |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| Kaşıntı yok                                | 20/66.7         | 16/61.5         | 28/93.3         | 21/72.4         | 27/90           | 0.170 |
| Sorulunca var                              | 7/23.3          | 6/23.1          | 1/3.3           | 6/20.7          | 2/6.7           |       |
| Kaşınma eylemli kaşıntı, tedavi arzusu var | 3/10            | 3/11.5          | 1/3.3           | 1/3.4           | 1/3.3           |       |
| Tedavinin gerekli olduğu yaygın kaşıntı    |                 | 1/3.8           |                 | 1/3.4           |                 |       |
| Dayanılmaz kaşıntı                         |                 |                 |                 |                 |                 |       |

Gruplar arasında tırnak bulgularından sadece tinea pedis görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Hemodiyaliz grubunda 2 hastada (%6.7), periton diyaliz grubunda 3 hastada (%11.5), nakil ve kontrol gruplarında 10 hastada (%33.3) kronik böbrek hastalığı grubunda ise 14 hastada (%48.3) izlendi. Kontrol grubu dışındaki tüm gruplar bir bütün olarak değerlendirildiğinde en sık görülen tırnak bulgusu %66 oranında subungal hiperkeratoz, bunu takiben %41.7 oranında dikey sırtlanma idi. Hemodiyaliz, periton diyaliz, kronik böbrek hastalığı ve nakil grubunda en sık görülen tırnak bulgusu subungal hiperkeratoz iken kontrol grubunda dikey sırtlanma idi. İkinci en sık görülen tırnak bulgusu hemodiyaliz, periton diyaliz, kronik böbrek hastalığı, kontrol grubunda dikey sırtlanma, nakil grubunda lokonişi olarak saptandı. Pitting toplam 11 hastada el tırnaklarında izlendi. Lanula yokluğu kontrol grubunda izlenmez iken

diğer gruplarda toplam 6 hastada izlendi. Melanonişi hemodiyaliz grubunda 1 hastada sadece el tırnaklarında izlendi. Eritronişi nakil grubunda ve kontrol grubunda izlenmedi. Splinter Hemoraji kontrol grubunda izlenmez iken toplam 17 hastada izlendi. Onikoliz kontrol grubunda izlenmez iken toplam 32 hastada izlendi. Terry tırnağı periton diyaliz ve kronik böbrek hastalığı hasta gruplarında toplam 9 hastada izlendi. Onikoşizi kontrol ve kronik böbrek hastalığı grubunda izlenmedi. Hemodiyaliz ve periton diyaliz grubundan 3 hastada sadece el tırnaklarında nakil grubundan 1 hastada ise sadece ayak tırnaklarında izlendi. Piterjiyum hemodiyaliz ve nakil grubunda 2 hastada sadece el,1 hastada sadece ayak tırnaklarında izlendi. Onikomikoz tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde toplam 24 hastada ve sadece ayak tırnaklarında izlendi. Koilonişi ve onikogrifoz hiçbir hastada izlenmedi. Tüm gruplar birlikte ele alındığında subungal hiperkeratoz, splinter hemoraji ve onikoliz görülme sıklığı kontrol grubuna göre kronik böbrek hastalığı, hemodiyaliz, nakil ve periton diyaliz grubunda daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptandı. (Tablo 16-18).

**Tablo 16.** Tırnak Bulgularının Görülme Sıklığı-1

| Tırnak Bulguları      |     | Grup 1 (n/%) | Grup 2 (n/%) | Grup 3 (n/%) | Grup 4 (n/%) | Grup 5 (n/%) | p      |
|-----------------------|-----|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------|
| <b>T.pedis</b>        | Var | 2/6.7*       | 3/11.5**     | 10/33.3      | 14/48.3      | 10/33.3      | <0.05  |
|                       | Yok | 28/93.3      | 23/88.5      | 20/66.7      | 15/51.7      | 20/66.7      |        |
| <b>Terry tırnak</b>   | Var | Sadece El    | 0/0          | 5/19.2       | 0/0          | 1/3.4        | 0/0    |
|                       |     | Sadece Ayak  | 0/0          | 2/7.7        | 0/0          | 0/0          | 0/0    |
|                       |     | El ve Ayak   | 0/0          | 1/3.8        | 0/0          | 0/0          | 0/0    |
|                       | Yok | 30/100       | 18/69.2      | 30/100       | 28/96.6      | 30/100       |        |
| <b>Lanula yokluğu</b> | Var | Sadece El    | 0/0          | 2/7.7        | 1/3.3        | 1/3.4        | 0/0    |
|                       |     | Sadece Ayak  | 0/0          | 0/0          | 1/3.3        | 0/0          | 0/0    |
|                       |     | El ve Ayak   | 0/0          | 1/3.8        | 0/0          | 0/0          | 0/0    |
|                       | Yok | 30/100       | 23/88.5      | 28/93.3      | 28/96.6      | 30/100       |        |
| <b>Onikoşizi</b>      | Var | Sadece El    | 1/3.3        | 2/7.7        | 0/0          | 0/0          |        |
|                       |     | Sadece Ayak  | 0/0          | 0/0          | 1/3.3        | 0/0          | 0/0    |
|                       | Yok | 29/96.7      | 24/92.3      | 29/96.7      | 29/100       | 30/100       |        |
| <b>Piterjiyum</b>     | Var | Sadece El    | 1/3.3        | 0/0          | 1/3.3        | 0/0          | 0/0    |
|                       |     | Sadece Ayak  | 1/3.3        | 0/0          | 0/0          | 0/0          | 0/0    |
|                       | Yok | 28/93.3      | 26/100       | 29/96.7      | 29/100       | 30/100       |        |
| <b>Onikomikoz</b>     | Var | Sadece Ayak  | 8/26.7       | 4/15.4       | 3/10         | 5/17.2       | 4/13.3 |
|                       | Yok | 22/73.3      | 22/84.6      | 27/90        | 24/82.8      | 26/86.7      |        |

\*p<0.05 1. grup ile grup 3,4,5 arası, \*\*p<0.05 2. grup ile grup 4 arası.

**Tablo 17.** Tırnak Bulgularının Görülme Sıklığı-2

| Tırnak bulguları         |     | Grup 1<br>(n/%) | Grup 2<br>(n/%) | Grup 3<br>(n/%) | Grup 4<br>(n/%) | Grup 5<br>(n/%) |         |
|--------------------------|-----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------|
| <b>SUH</b>               | Var | Sadece Ayak     | 24/80           | 13/50           | 17/56.7         | 20/69           | 9/30    |
|                          |     | El ve Ayak      | 0/0             | 0/0             | 1/3.3           | 1/3.4           | 0/0     |
|                          | Yok |                 | 6/20            | 13/50           | 12/40           | 8/27.6          | 21/70   |
| <b>Lokonişi</b>          | Var | Sadece El       | 0/0             | 1/3.8           | 12/40           | 2/6.9           | 4/13.3  |
|                          |     | Sadece Ayak     | 4/13.3          | 1/3.8           | 0/0             | 0/0             | 0/0     |
|                          |     | El ve Ayak      | 1/3.3           | 0/0             | 2/6.7           | 1/3.4           | 0/0     |
|                          | Yok |                 | 25/83.3         | 24/92.3         | 16/53.3         | 26/89.7         | 26/86.7 |
| <b>Dikey sırtlanma</b>   | Var | Sadece El       | 11/36.7         | 9/34.6          | 7/23.3          | 12/41.4         | 10/33.3 |
|                          |     | Sadece Ayak     | 0/0             | 0/0             | 0/0             | 0/0             | 1/3.3   |
|                          |     | El ve Ayak      | 9/30            | 0/0             | 0/0             | 0/0             | 1/3.3   |
|                          | Yok |                 | 10/33.3         | 17/65.4         | 23/76.7         | 17/58.6         | 18/60   |
| <b>Melanonişi</b>        | Var | Sadece El       | 1/3.3           | 0/0             | 0/0             | 0/0             | 0/0     |
|                          | Yok |                 | 29/96.7         | 26/100          | 30/100          | 29/100          | 30/100  |
| <b>Eritronişi</b>        | Var | Sadece El       | 1/3.3           | 2/7.7           | 0/0             | 0/0             | 0/0     |
|                          |     | Sadece Ayak     | 1/3.3           | 0/0             | 0/0             | 1/3.4           | 0/0     |
|                          |     | El ve Ayak      | 0/0             | 0/0             | 0/0             | 0/0             | 0/0     |
|                          | Yok |                 | 28/93.3         | 24/92.3         | 30/100          | 28/96.6         | 30/100  |
| <b>Pitting</b>           | Var | Sadece El       | 1/3.3           | 4/15.4          | 0/0             | 3/10.3          | 3/10    |
|                          | Yok |                 | 29/96.7         | 22/84.6         | 30/100          | 26/89.7         | 27/90   |
| <b>Splinter hemoraji</b> | Var | Sadece El       | 3/10            | 3/11.5          | 4/13.3          | 1/3.4           | 0/0     |
|                          |     | Sadece Ayak     | 1/3.3           | 1/3.8           | 2/6.7           | 1/3.4           | 0/0     |
|                          |     | El ve Ayak      | 1/3.3           | 0/0             | 0/0             | 0/0             | 0/0     |
|                          | Yok |                 | 25/83.3         | 22/84.6         | 24/80           | 27/93.1         | 30/100  |
| <b>Onikomadezis</b>      | Var | Sadece Ayak     | 0/0             | 0/0             | 1/3.3           | 0/0             | 0/0     |
|                          | Yok |                 | 30/100          | 26/100          | 29/96.7         | 29/100          | 30/100  |
| <b>Onikoliz</b>          | Var | Sadece El       | 2/6.7           | 1/3.8           | 3/10            | 2/6.9           | 0/0     |
|                          |     | Sadece Ayak     | 8/26.7          | 3/11.5          | 5/16.7          | 4/13.8          | 0/0     |
|                          |     | El ve Ayak      | 3/10            | 1/3.8           | 0/0             | 0/0             | 0/0     |
|                          | Yok |                 | 17/56.7         | 21/80.8         | 22/73.3         | 23/79.3         | 30/100  |

**Tablo 18.** Grup 1,2,3 ve 4 Birlikte Değerlendirildiğinde Tırnak Bulgularının Görülme Sıklığı

| Tırnak Bulguları  | Hasta Grubu n/% | Kontrol grubu n/% | p       |
|-------------------|-----------------|-------------------|---------|
| SUH               | 76/66.1         | 9/30              | p=0.001 |
| Lokonişi          | 24/20.9         | 4/13.3            | p=0.5   |
| Dikey sırtlanma   | 48/41.7         | 12/40             | p=1     |
| Melanonişi        | 1/0.9           | 0/0               | p=1     |
| Eritronişi        | 5/4.3           | 0/0               | p=0.58  |
| Pitting           | 8/7             | 3/10              | p=0.69  |
| Splinter hemoraji | 17/14.8         | 0/0               | p=0.024 |
| Onikomadezis      | 1/0.9           | 0/0               | p=1     |
| Onikoliz          | 32/27.8         | 0/0               | p=0.002 |
| Beau              | 1/0.9           | 0/0               | p=1     |
| Terry Tırnak      | 9/7.8           | 0/0               | p=0.2   |
| Lanula yokluğu    | 6/5.2           | 0/0               | p=0.34  |
| Onikoşizi         | 4/3.5           | 0/0               | p=0.58  |
| Piterjiyum        | 3/2.6           | 0/0               | p=1     |
| Onikomikoz        | 20/17.4         | 4/13.3            | p=0.78  |

SUH: Subungal Hiperkeratoz

Cilt ve tırnak bulgularının varlığı-yokluğu durumunda serum IL-31 ortanca düzeyleri (sayısal değişkenler normal dağılıma uymadığından ortanca minimum ve maksimum değerleri alındı) karşılaştırıldığında nakil grubunda tinea pedisi olan ve olmayanların, kronik böbrek hastalığı grubunda dikey sırtlanması olan ve olmayanların serum IL-31 ortanca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Tinea pedisi olanların serum IL-31 düzeyleri olmayanlara göre anlamlı düşük, dikey sırtlanması olanların serum IL-31 düzeyleri olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Bunların dışındaki cilt ve tırnak bulgularının varlığı ve yokluğu durumlarında serum IL-31 ortanca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 19, 20).

**Tablo 19.** Cilt Bulguları Varlığı ve Yokluğu Durumlarında Serum IL-31 Düzeylerinin Karşılaştırılması

|                          |     | <b>Grup 1 IL-31(pg/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 2 IL-31(pg/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 3 IL31(pg/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 4 IL-31(pg/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 5 IL-31(pg/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> |
|--------------------------|-----|---|---|--|---|---|
| <b>Kaşıntı</b>           | Var | 0.83(0.01-5.08)                                   | 0.49(0.01-1.02)                                   | 0.84(0.01-1.69)                                  | 0.67(0.07-2.52)                                   | 0.02(0.01-1.72)                                   |
|                          | Yok | 0.16(0.01-3.92)                                   | 0.43(0.01-3.25)                                   | 0.88(0.01-3.17)                                  | 0.57(0.04-2.29)                                   | 0.88(0.01-11.53)                                  |
|                          | p   | 0.05  | 0.77  | 0.93   | 0.9   | 0.21  |
| <b>Keratotik Papül</b>   | Var | 1.13(0.12-2.1)                                    | 0.17(0.01-0.49)                                   | 1.06(0.57-1.55)                                  | 0.28(0.07-0.49)                                   |   |
|                          | Yok | 0.43(0.01-5)                                      | 0.48(0.01-3.25)                                   | 0.88(0.01-3.17)                                  | 0.58(0.04-2.52)                                   | 0.87(0.01-11.53)                                  |
|                          | p   | 0.64  | 0.19  | 0.61   | 0.12  |   |
| <b>Ekskoriasyon</b>      | Var | 0.57(0.17-1.10)                                   | 0.22(0.17-1.02)                                   | 1.25(1.25)                                       | 0.68(0.19-1.14)                                   | 2.43(0.01-3.63)                                   |
|                          | Yok | 0.35(0.01-5.08)                                   | 0.48(0.01-3.25)                                   | 0.58(0.01-3.17)                                  | 0.57(0.04-2.52)                                   | 0.85(0.01-11.53)                                  |
|                          | p   | 0.58  | 0.77  | 0.81   | 1   | 0.44  |
| <b>Kserozis</b>          | Var | 0.50(0.01-5.08)                                   | 0.48(0.01-1.32)                                   | 1.47(0.01-3.17)                                  | 0.65(0.04-2.10)                                   | 1.60(1.60)  |
|                          | Yok | 0.12(0.04-3.92)                                   | 0.44(0.01-3.25)                                   | 0.18(0.01-2.63)                                  | 0.57(0.09-2.52)                                   | 0.85(0.01-11.53)                                  |
|                          | p   | 0.91  | 0.79  | 0.07   | 0.55  | 0.38  |
| <b>Hiperpigmentasyon</b> | Var | 0.57(0.01-3.92)                                   | 0.48(0.01-1.32)                                   | 0.27(0.01-2.02)                                  | 0.65(0.07-2.52)                                   | 0.79(0.79)  |
|                          | Yok | 0.35(0.01-5.08)                                   | 0.42(0.01-3.25)                                   | 1.25(0.01-3.17)                                  | 0.56(0.04-2.29)                                   | 0.88(0.01-11.53)                                  |
|                          | p   | 0.83  | 0.62  | 0.53   | 0.65  | 0.77  |
| <b>Büllöz Lezyonlar</b>  | Var |   |   | 0.29(0.01-0.59)                                  |   |   |
|                          | Yok | 0.43(0.01-5.08)                                   | 0.48(0.01-3.25)                                   | 1.22(0.01-3.17)                                  | 0.57(0.04-2.52)                                   | 0.87(0.01-11.53)                                  |
|                          | p   |   |   | 0.35   |   |   |
| <b>Kalsiflaksi</b>       | Var | 0.66(0.66)  |   |  |   |   |
|                          | Yok | 0.35(0.01-5.08)                                   | 0.48(0.01-3.25)                                   | 0.88(0.01-3.17)                                  | 0.57(0.04-2.52)                                   | 0.87(0.01-11.53)                                  |

**Tablo 19'un Devamı**

|                          |     | <b>Grup 1 IL-31(pg/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 2 IL-31(pg/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 3 IL31(pg/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 4 IL-31(pg/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 5 IL-31(pg/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> |
|--------------------------|-----|---|---|--|---|---|
| <b>Prurigo Nodularis</b> | Var |   | 0.22(0.22)  |  |   |   |
|                          | Yok | 0.43(0.01-5.08)                                   | 0.48(0.01-3.25)                                   | 0.88(0.01-3.17)                                  | 0.57(0.04-2.52)                                   | 0.87(0.01-11.53)                                  |
| <b>Herpes Labialis</b>   | Var |   |   | 0.01(0.01)                                       | 0.17(0.17)  |   |
|                          | Yok | 0.43(0.01-5.08)                                   | 0.48(0.01-3.25)                                   | 1.18(0.01-3.17)                                  | 0.58(0.04-2.52)                                   | 0.87(0.01-11.53)                                  |
|                          | p   |   |   | 0.21   | 0.23  |   |
| <b>Follikülit</b>        | Var | 1(1)  | 0.8(0.17-3.25)                                    | 0.27(0.01-3.17)                                  | 0.59(0.59)  | 0.72(0.56-0.89)                                   |
|                          | Yok | 0.35(0.01-5.08)                                   | 0.42(0.01-1.4)                                    | 1.18(0.01-2.63)                                  | 0.57(0.04-2.52)                                   | 0.91(0.01-11.53)                                  |
|                          | p   | 0.38  | 0.11  | 0.82   | 0.9   | 0.56  |
| <b>Alopesi</b>           | Var | 0.15(0.01-2.15)                                   | 0.53(0.01-3.25)                                   | 0.58(0.01-2)                                     | 0.65(0.42-1.14)                                   | 1.12(0.57-11.53)                                  |
|                          | Yok | 0.54(0.04-5.08)                                   | 0.38(0.01-1.4)                                    | 1.18(0.01-3.17)                                  | 0.57(0.04-2.52)                                   | 0.84(0.01-3.63)                                   |
|                          | p   | 0.13  | 0.23  | 0.76   | 0.95  | 0.36  |

**Tablo 20.** Tırnak Bulguları Varlığı ve Yokluğu Durumlarında Serum IL-31 Düzeylerinin Karşılaştırılması

|                          |     | <b>Grup 1 IL-31(pg/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 2 IL-31(pg/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 3 IL31(pg/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 4 IL-31(pg/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 5 IL-31(pg/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> |
|--------------------------|-----|---|---|--|---|---|
| <b>SUH</b>               | Var | 0.27(0.01-5.08)                                   | 0.48(0.01-3.25)                                   | 0.38(0.01-3.17)                                  | 0.65(0.07-2.52)                                   | 0.83(0.02-11.53)                                  |
|                          | Yok | 0.68(0.11-3.92)                                   | 0.48(0.01-1.40)                                   | 1.25(0.01-1.65)                                  | 0.53(0.04-1.59)                                   | 0.88(0.01-3)                                      |
|                          | p   | 0.25  | 0.71  | 0.84   | 0.42  | 0.51  |
| <b>Lokonişi</b>          | Var | 0.57(0.01-3.92)                                   | 0.28(0.22-0.36)                                   | 0.88(0.01-2)                                     | 0.57(0.09-1.35)                                   | 1.78(0.01-11.53)                                  |
|                          | Yok | 0.35(0.01-5.08)                                   | 0.48(0.01-3.25)                                   | 0.76(0.01-3.17)                                  | 0.58(0.04-2.52)                                   | 0.87(0.01-3.63)                                   |
|                          | p   | 0.97  | 0.38  | 0.83   | 0.83  | 0.73  |
| <b>Dikey Sırtlanma</b>   | Var | 0.43(0.01-5.08)                                   | 0.28(0.01-0.89)                                   | 0.02(0.01-3.17)                                  | 0.92(0.46-2.29)                                   | 1.02(0.02-11.53)                                  |
|                          | Yok | 0.38(0.01-3.92)                                   | 0.48(0.01-3.25)                                   | 1.25(0.01-2.63)                                  | 0.5(0.04-2.52)                                    | 0.77(0.01-2.44)                                   |
|                          | p   | 0.8   | 0.31  | 0.63   | <b>0.02</b>                                       | 0.3   |
| <b>Eritronişi</b>        | Var | 0.38(0.19-0.57)                                   | 0.33(0.17-0.51)                                   |  | 0.42(0.42)  |   |
|                          | Yok | 0.43(0.01-5.08)                                   | 0.48(0.01-3.25)                                   | 0.88(0.01-3.17)                                  | 0.58(0.04-2.52)                                   | 0.87(0.01-11.53)                                  |
|                          | p   | 0.93  | 0.69  |  | 0.33  |   |
| <b>Melanonişi</b>        | Var | 0.57(0.57)  |   |  |   |   |
|                          | Yok | 0.35(0.01-5.08)                                   | 0.48(0.01-3.25)                                   | 0.88 (0.01-3.17)                                 | 0.57(0.04-2.52)                                   | 0.87(0.01-11.53)                                  |
| <b>Pitting</b>           | Var | 0.02(0.02)  | 0.42(0.02-0.49)                                   |  | 1.35(1.14-2.02)                                   | 0.42(0.02-11.53)                                  |
|                          | Yok | 0.5(0.01-5.08)                                    | 0.49(0.01-3.25)                                   | 0.88(0.01-3.17)                                  | 0.56(0.04-2.52)                                   | 0.88(0.01-3.63)                                   |
|                          | p   | 0.14  | 0.45  |  | 0.06  | 0.62  |
| <b>Splinter hemoraji</b> | Var | 0.52(0.11-5)                                      | 0.35(0.01-3.25)                                   | 0.1(0.01-2.63)                                   | 0.5(0.42-0.59)                                    |   |
|                          | Yok | 0.35(0.01-3.92)                                   | 0.48(0.01-1.40)                                   | 1.22(0.01-3.17)                                  | 0.57(0.04-2.52)                                   | 0.87(0.01-11.53)                                  |
|                          | p   | 0.48  | 0.77  | 0.83   | 0.54  |   |
| <b>Onikomadezis</b>      | Var |   |   | 1.54(1.54)                                       |   |   |
|                          | Yok | 0.43(0.01-5.08)                                   | 0.48(0.01-3.25)                                   | 0.58(0.01-3.17)                                  | 0.57(0.04-2.52)                                   | 0.87(0.01-11.53)                                  |



Tablo 20'nin Devamı

|                       |     | Grup 1 IL-31(pg/ml)<br>Med(min-max) | Grup 2 IL-31(pg/ml)<br>Med(min-max) | Grup 3 IL31(pg/ml)<br>Med(min-max) | Grup 4 IL-31(pg/ml)<br>Med(min-max) | Grup 5 IL-31(pg/ml)<br>Med(min-max) |
|-----------------------|-----|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Onikoliz</b>       | Var | 0.18(0.02-1.12)                     | 0.22(0.01-1.32)                     | 0.68(0.01-2.63)                    | 0.47(0.09-1.35)                     | 0.87(0.01-11.53)                    |
|                       | Yok | 0.57(0.01-5.08)                     | 0.48(0.01-3.25)                     | 0.92(0.01-3.17)                    | 0.58(0.04-2.52)                     |                                     |
|                       | p   | 0.57                                | 0.28                                | 0.66                               | 0.4                                 |                                     |
| <b>Beau</b>           | Var | 0.43(0.01-5.08)                     | 0.49(0.49)                          | 0.88(0.01-3.17)                    | 0.57(0.04-2.52)                     | 0.87(0.01-11.53)                    |
|                       | Yok |                                     | 0.49(0.01-3.25)                     |                                    |                                     |                                     |
| <b>Terry Tırnak</b>   | Var | 0.43(0.01-5.08)                     | 0.49(0.01-1.32)                     | 0.88(0.01-3.17)                    | 0.42(0.42)                          | 0.87(0.01-11.53)                    |
|                       | Yok |                                     | 0.46(0.01-3.25)                     |                                    | 0.58(0.04-2.52)                     |                                     |
|                       | p   |                                     | 0.67                                |                                    | 0.33                                |                                     |
| <b>Lanula yokluğu</b> | Var | 0.43(0.01-5.08)                     | 0.17(0.01-1.32)                     | 1.42(1.3-1.54)                     | 1.15(1.1.5)                         | 0.87(0.01-11.53)                    |
|                       | Yok |                                     | 0.48(0.01-3.25)                     | 0.58(0.01-3.17)                    | 0.57(0.04-2.52)                     |                                     |
|                       | p   |                                     | 0.6                                 | 0.39                               | 0.4                                 |                                     |
| <b>Onikoşizi</b>      | Var | 0.17(0.17)                          | 0.77(0.22-1.32)                     | 1.54(1.54)                         | 0.57(0.04-2.52)                     | 0.87(0.01-11.53)                    |
|                       | Yok | 0.5(0.01-5.08)                      | 0.48(0.01-3.25)                     | 0.59(0.01-3.17)                    |                                     |                                     |
|                       | p   | 0.68                                | 0.62                                | 0.44                               |                                     |                                     |
| <b>Piterjiyum</b>     | Var | 0.68(0.52-0.85)                     | 0.48(0.01-3.25)                     | 1.19(1.19)                         | 0.57(0.04-2.52)                     | 0.87(0.01-11.53)                    |
|                       | Yok | 0.27(0.01-5.08)                     |                                     | 0.59(0.01-3.17)                    |                                     |                                     |
|                       | p   | 0.53                                |                                     | 0.95                               |                                     |                                     |
| <b>Onikomikoz</b>     | Var | 0.42(0.01-5)                        | 0.18(0.01-1.19)                     | 0.01(0.01-2)                       | 0.59(0.17-2.29)                     | 2.49(0.02-11.53)                    |
|                       | Yok | 0.43(0.01-3.92)                     | 0.48(0.01-1.19)                     | 1.18(0.01-3.17)                    | 0.57(0.04-2.52)                     | 0.84(0.01-3.02)                     |
|                       | p   | 0.74                                | 0.28                                | 0.55                               | 0.77                                | 0.17                                |
| <b>Tinea Pedis</b>    | Var | 0.81(0.01-1.62)                     | 0.35(0.02-0.49)                     | 0.006(0.01-1.19)                   | 0.64(0.09-2.52)                     | 1.45(0.06-11.53)                    |
|                       | Yok | 0.43(0.01-5.08)                     | 0.48(0.01-3.25)                     | 1.42(0.01-3.17)                    | 0.55(0.04-2.1)                      | 0.87(0.01-2.04)                     |
|                       | p   | 0.83                                | 0.42                                | <b>0.01</b>                        | 0.4                                 | 0.21                                |

Nakil grubunda tinea pedisi olan hastalardan siklosporin kullananların serum IL-31 düzeyleri kullanmayanlara göre düşük saptandı fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (tablo 21)

**Tablo 21.** Nakil Grubunda Tinea Pedisi Olan Hastalarda Siklosporin Kullanan Ve Kullanmayanların Serum IL-31 Düzeylerinin Karşılaştırılması

| Siklosporin Kullanımı | IL-31(pg/ml) (ort±ss) | p   |
|-----------------------|-----------------------|-----|
| Evet                  | 0.006±0.00            | 0.2 |
| Hayır                 | 0.22±0.43             |     |

Cilt ve tırnak bulgularının varlığı-yokluğu durumunda serum UGCG ortanca düzeyleri (sayısal değişkenler normal dağılıma uymadığından ) minimum ve maksimum değerleri alındı. Periton diyaliz grubunda kaşıntısı olan ve olmayanların, kronik böbrek hastalığı grubunda kserozisi olan ve olmayanların, nakil grubunda splinter hemorajisi olan ve olmayanların, kontrol grubunda ise tinea pedisi olan ve olmayanların serum UGCG ortanca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Kaşıntısı olanların olmayanlara göre, kserozisi olanların olmayanlara göre, splinter hemorajisi olanların olmayanlara göre, tinea pedisi olanların olmayanlara göre serum UGCG düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Bunların dışındaki cilt ve tırnak bulgularının varlığı ve yokluğu durumlarında serum UGCG ortanca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 22, 23).

**Tablo 22.** Cilt Bulguları Varlığı ve Yokluğu Durumlarında Serum UGCG Düzeylerinin Karşılaştırması

|                          |     | <b>Grup 1 UGCG (ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 2 UGCG (ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 3 UGCG (ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 4 UGCG (ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 5 UGCG (ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> |
|--------------------------|-----|---|---|---|---|---|
| <b>Kaşıntı</b>           | Var | 18.3(9.3-45.4)                                    | 15.68(1-29.4)                                     | 19(13-25.2)                                       | 13.5(8.7-22)                                      | 39.8(16-41)                                       |
|                          | Yok | 20.3(6.4-37.7)                                    | 25.4(5.1-42.7)                                    | 16.4(5.9-39.5)                                    | 15.4(8.8-40.5)                                    | 15.5(7-41)  |
|                          | p   | 0.79  | <b>0.045</b>                                      | 0.86  | 0.18  | 0.06  |
| <b>Keratotik Papül</b>   | Var | 12.7(9.3-16.1)                                    | 24.9(17.9-27.9)                                   | 13(13)  | 12.9(12.1-13.8)                                   |   |
|                          | Yok | 20(6.3-45.4)                                      | 21.2(1-47.7)                                      | 16.9(5.8-39.5)                                    | 15.1(8.7-40.5)                                    | 16.35(7-41)                                       |
|                          | p   | 0.18  | 0.77  | 0.31  | 0.3   |   |
| <b>Ekskoriasyon</b>      | Var | 18.3(13-35.9)                                     | 16.3(6.5-27.9)                                    | 8.1(8.1)  | 9.3(8.7-22)                                       | 13(12.1-16)                                       |
|                          | Yok | 19.6(6.3-45.4)                                    | 23.1(1-42.7)                                      | 16.4(5.8-39.5)                                    | 14.9(8.8-40.5)                                    | 17(7-41)  |
|                          | p   | 0.86  | 0.44  | 0.14  | 0.28  | 0.25  |
| <b>Kserozis</b>          | Var | 19.6(6.3-45.4)                                    | 17.1(5.1-40.9)                                    | 25.2(8.1-39)                                      | 13.8(8.7-17.1)                                    | 20.4(20.4)  |
|                          | Yok | 16.1(8.4-30.8)                                    | 24.5(1-42.7)                                      | 16.3(5.8-39.5)                                    | 16.7(10-40.5)                                     | 16(7-41)  |
|                          | p   | 0.35  | 0.3   | 0.23  | <b>0.01</b>                                       | 0.45  |
| <b>Hiperpigmentasyon</b> | Var | 24.3(8.4-45.4)                                    | 20(1-41)  | 15.6(5.8-38.8)                                    | 14.5(10-18.8)                                     | 12.7(12.7)  |
|                          | Yok | 16.4(6.3-37.6)                                    | 23.1(5.1-42.7)                                    | 17.3(9.2-39.5)                                    | 15.3(8.7-40.5)                                    | 16.6(7-41)  |
|                          | p   | 0.17  | 0.45  | 0.41  | 0.59  | 0.32  |
| <b>Büllöz Lezyonlar</b>  | Var |   |   | 19.9(12.6-27.3)                                   |   |   |
|                          | Yok | 18.9(6.3-45.4)                                    | 22.2(1-42.7)                                      | 16.4(5.8-39.5)                                    | 14.6(8.7-40.5)                                    | 16.3(7-41)  |
|                          | p   |   |   | 1   |   |   |
| <b>Kalsiflaksi</b>       | Var | 21(21)  |   |   |   |   |
|                          | Yok | 18.9(6.3-45.4)                                    | 22.2(1-42.7)                                      | 16.4(5.8-39.5)                                    | 14.6(8.7-40.5)                                    | 16.3(7-41)  |

**Tablo 22'nin Devamı**

|                          |     | <b>Grup 1 UGCG (ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 2 UGCG (ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 3 UGCG (ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 4 UGCG (ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 5 UGCG (ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> |
|--------------------------|-----|---|---|---|---|---|
| <b>Prurigo Nodularis</b> | Var |   | 6.5(6.5)  |   |   |   |
|                          | Yok | 18.9(6.3-45.4)                                    | 23.1(1-42.7)                                      | 16.4(5.8-39.5)                                    | 14.6(8.7-40.5)                                    | 16.3(7-41)  |
| <b>Herpes Labialis</b>   | Var |   |   | 12.6(12.6)  | 18.9(18.9)  |   |
|                          | Yok | 18.9(6.3-45.4)                                    | 22.2(1-42.7)                                      | 16.4(5.8-39.5)                                    | 14.6(8.7-40.5)                                    | 16.3(7-41)  |
|                          | p   |   |   | 0.32  | 0.33  |   |
| <b>Follikülit</b>        | Var | 33(33)  | 14.1(7.2-27.9)                                    | 13.1(5.8-39)                                      | 14.6(14.6)  | 27.4(17.8-37)                                     |
|                          | Yok | 18.3(6.3-45.4)                                    | 23.1(1-42.7)                                      | 17.3(8.1-39.5)                                    | 15(8.7-40.5)                                      | 15.7(7-41)  |
|                          | p   | 0.22  | 0.34  | 0.17  | 0.9   | 0.18  |
| <b>Alopesi</b>           | Var | 16.2(9.3-45.4)                                    | 24.9(1-41)  | 25.2(8.1-38.8)                                    | 14.4(9.3-16.1)                                    | 13.5(7.2-37)                                      |
|                          | Yok | 23.1(6.3-35.8)                                    | 21.2(5.1-42.7)                                    | 15.6(5.8-39.5)                                    | 15.3(8.7-40.5)                                    | 16.3(7-41)  |
|                          | p   | 0.26  | 0.69  | 0.39  | 0.41  | 0.42  |

**Tablo 23.** Tırnak Bulguları Varlığı ve Yokluğu Durumlarında Serum UGCG Düzeylerinin Karşılaştırması

|                          |     | <b>Grup 1 UGCG(ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 2 UGCG(ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 3 UGCG(ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 4 UGCG(ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 5 UGCG(ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> |
|--------------------------|-----|--|--|--|--|--|
| <b>SUH</b>               | Var | 20(11.8-45.4)                                    | 21.2(1-40.9)                                     | 17.6(5.8-39)                                     | 14.4(8.7-29)                                     | 13(10.1-39.8)                                    |
|                          | Yok | 12.2(6.3-35.7)                                   | 24.9(5.1-42.7)                                   | 16(8.1-39.5)                                     | 16.2(8.8-40.5)                                   | 16.6(7-41)                                       |
|                          | p   | 0.1  | 0.73   | 0.76   | 0.35   | 0.3  |
| <b>Lokonişi</b>          | Var | 24.3(8.4-35.8)                                   | 14.8(6.5-23.1)                                   | 16.8(5.8-39)                                     | 17(13.1-20.7)                                    | 16.5(7-17.8)                                     |
|                          | Yok | 18.3(6.3-45.4)                                   | 23.1(1-42.7)                                     | 15.3(7.8-39.5)                                   | 14.6(8.7-40.5)                                   | 16(7.2-41)                                       |
|                          | p   | 0.88   | 0.33   | 0.9  | 0.51   | 0.58   |
| <b>Dikey Sırtlanma</b>   | Var | 18.3(6.3-45.4)                                   | 26.6(5.1-42.7)                                   | 13.1(5.8-29.9)                                   | 14.1(9.3-29)                                     | 14.9(7-39.8)                                     |
|                          | Yok | 20.2(8.4-35.8)                                   | 20.6(1-37.7)                                     | 17.9(8.1-39.5)                                   | 15.4(8.7-40.5)                                   | 16.3(7.2-41)                                     |
|                          | p   | 0.69   | 0.46   | 0.11   | 0.75   | 0.58   |
| <b>Melanonişi</b>        | Var | 35.8(35.8)                                       |  |  |  |  |
|                          | Yok | 18.3(6.3-45.4)                                   | 22.2(1-42.7)                                     | 16.3(5.8-39.5)                                   | 14.6(8.7-40.5)                                   | 16.3(7-41)                                       |
| <b>Eritronişi</b>        | Var | 24.2(12.6-35.8)                                  | 17.5(7.2-27.9)                                   |  | 14.6(14.6)                                       |  |
|                          | Yok | 18.9(6.3-45.4)                                   | 22.2(1-42.7)                                     | 16.3(5.8-39.5)                                   | 14.8(8.7-40.5)                                   | 16.3(7-41)                                       |
|                          | p   | 0.86   | 0.7  |  | 1  |  |
| <b>Pitting</b>           | Var | 37.6(37.6)                                       | 30.2(21.2-40.9)                                  |  | 13.4(9.3-20.7)                                   | 17(11.6-39.8)                                    |
|                          | Yok | 18.3(6.3-45.4)                                   | 20.3(1-42.7)                                     | 16.3(5.8-39.5)                                   | 14.9(8.7-40.5)                                   | 16(7-41)   |
|                          | p   | 0.11   | 0.13   |  | 0.56   | 0.8  |
| <b>Splinter hemoraji</b> | Var | 18.3(14.2-24.3)                                  | 22.9(6.5-40.9)                                   | 12.5(5.8-17.9)                                   | 14.6(14.5-14.6)                                  |  |
|                          | Yok | 19.6(6.3-45.4)                                   | 22.2(1-42.7)                                     | 19.1(7.8-39.5)                                   | 15.1(8.7-40.5)                                   | 16.3(7-41)                                       |
|                          | p   | 0.71   | 0.88   | <b>0.02</b>                                      | 0.93   |  |
| <b>Onikomadezis</b>      | Var |  |  | 22.5(22.5)                                       |  |  |
|                          | Yok | 18.9(6.3-45.4)                                   | 22.2(1-42.7)                                     | 16.3(5.8-39.5)                                   | 14.6(8.7-40.5)                                   | 16.3(7-41)                                       |

**Tablo 23. Tırnak Bulguları Varlığı ve Yokluğu Durumlarında Serum UGCG Düzeylerinin Karşılaştırması**

|                       |     | <b>Grup 1 UGCG(ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 2 UGCG(ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 3 UGCG(ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 4 UGCG(ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> | <b>Grup 5 UGCG(ng/ml)</b><br><b>Med(min-max)</b> |
|-----------------------|-----|--|--|--|--|--|
| <b>Onikoliz</b>       | Var | 18.3(6.3-37.6)                                   | 20(6.5-40.9)                                     | 15.2(5.8-38.8)                                   | 14.2(9.3-27.9)                                   | 16.3(7-41)                                       |
|                       | Yok | 20.4(8.4-45.4)                                   | 23.1(1-42.7)                                     | 16.3(7.8-39.5)                                   | 15.1(8.7-40.5)                                   |  |
|                       | p   | 0.85   | 0.97   | 0.67   | 0.95   |  |
| <b>Beau</b>           | Var |  | 37.2(37.2)                                       |  |  | 16.3(7-41)                                       |
|                       | Yok | 18.9(6.3-45.4)                                   | 21.2(1-42.7)                                     | 16.3(5.8-39.5)                                   | 14.6(8.7-40.5)                                   |  |
| <b>Terry Tırnak</b>   | Var |  | 26.6(7.2-40.9)                                   |  | 14.6(14.6)                                       | 16.3(7-41)                                       |
|                       | Yok | 18.9(6.3-45.4)                                   | 20.9(1-42.7)                                     | 16.3(5.8-39.5)                                   | 14.8(8.7-40.5)                                   |  |
|                       | p   |  | 0.4  |  | 1  |  |
| <b>Lanula yokluğu</b> | Var |  | 27.9(8.5-37.7)                                   | 19.4(16.3-22.5)                                  | 10(10)   | 16.3(7-41)                                       |
|                       | Yok | 18.9(6.3-45.4)                                   | 21.2(1-42.7)                                     | 16(5.8-39.5)                                     | 14.9(8.7-40.5)                                   |  |
|                       | p   |  | 0.5  | 0.6  | 0.1  |  |
| <b>Onikoşizi</b>      | Var | 18.3(18.3)                                       | 7.5(6.5-8.5)                                     | 22.5(22.5)                                       |  | 16.3(7-41)                                       |
|                       | Yok | 19.6(6.3-45.4)                                   | 24(1-42.7)                                       | 16.3(5.8-39.5)                                   | 14.6(8.7-40.5)                                   |  |
|                       | p   | 0.9  | 0.06   | 0.5  |  |  |
| <b>Piterjiyum</b>     | Var | 17.3(15.1-19.6)                                  |  | 17.3(17.3)                                       |  | 16.3(7-41)                                       |
|                       | Yok | 19.4(6.3-45.4)                                   | 22.2(1-42.7)                                     | 16.3(5.8-39.5)                                   | 14.6(8.7-40.5)                                   |  |
|                       | p   | 0.6  |  | 0.8  |  |  |
| <b>Onikomikoz</b>     | Var | 19.4(12.6-37.6)                                  | 24.2(13.6-37.7)                                  | 17.9(8.9-38.8)                                   | 14.5(10-27.9)                                    | 14.6(10.1-39.8)                                  |
|                       | Yok | 18.9(6.3-45.4)                                   | 20.9(1-42.7)                                     | 16.3(5.8-39.5)                                   | 14.9(8.7-40.5)                                   | 16.3(7-41)                                       |
|                       | p   | 0.85   | 0.67   | 0.8  | 0.9  | 0.6  |
| <b>Tinea Pedis</b>    | Var | 18.9(11.8-26)                                    | 23.1(21.2-37.2)                                  | 17.6(7.8-38.8)                                   | 14.5(9.3-29)                                     | 13.5(7-30.8)                                     |
|                       | Yok | 18.9(6.3-45.4)                                   | 20.6(1-42.7)                                     | 15.3(5.8-39.5)                                   | 16(8.7-40.5)                                     | 17.8(10.1-41)                                    |
|                       | p   | 0.73   | 0.44   | 0.48   | 0.76   | <b>0.028</b>                                     |

Kaşıntı skoru ile serum IL-31 ve UGCG düzeyleri; gruplar tek tek ele alınıp korele edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 24).

**Tablo 24.** Gruplarda Kaşıntı Skorunun Serum IL-31 ve UGCG Düzeyleri ile İstatistiksel Korelasyonu

| Değişken      |        | Serum IL-31        | Serum UGCG          |
|---------------|--------|--------------------|---------------------|
| Kaşıntı skoru | Grup 1 | r=0.324<br>p=0.08  | r=-0.57<br>p=0.763  |
|               | Grup 2 | r=0.034<br>p=0.871 | r=-0.381<br>p=0.055 |
|               | Grup 3 | r=0.004<br>p=0.983 | r=-0.039<br>p=0.840 |
|               | Grup 4 | r=-0.33<br>p=0.867 | r=-0.245<br>p=0.2   |
|               | Grup 5 | r=-0.212<br>p=0.26 | r=0.347<br>p=0.6    |

D vitamini tedavisi alan ve almayan kronik böbrek hastalarının (grup 1,2,3,4) serum IL-31 ortanca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmez iken D vitamini tedavisi kullanan hastaların serum UGCG ortanca düzeyleri kullanmayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 25).

**Tablo 25.** Vitamin D Tedavisi Alan ve Almayan Hastalarda Serum UGCG Düzeylerinin Karşılaştırılması

|                    |       | UGCG(ng/ml) Med(min-max) |
|--------------------|-------|--------------------------|
| Vitamin D tedavisi | Evet  | 20.66(8.5-43)            |
|                    | Hayır | 16.2(1.06-45.5)          |
| p                  |       | 0.029                    |

#### 4.2. Grup 1-4 Birlikte Değerlendirildiğinde Cilt Bulguları ve Biyokimyasal Parametreler Arası Anlamlı Çıkan Karşılaştırmalar

Grup 1, 2, 3 ve 4 birlikte değerlendirildiğinde kaşıntısı olanların olmayanlara göre hemoglobin, hematokrit, GFR ve albumin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, BUN değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek

saptandı. Ekskoryasyonu olanların olmayanlara göre BUN değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (Tablo 26, 27).

**Tablo 26.** Kaşıntı ile GFR, BUN, Hgb, Htc, Albumin Arasındaki İlişki

| Kaşıntı | GFR(MDRD formülü ile ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> ) med(min-max) | Hgb (gr/dl) Med (min-max) | Htc (%) Med (min-max) | BUN(mg/dl) med(min-max) | Alb(gr/dl) med(min-max) |
|---------|---|---------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| Var     | 11(7-76)  | 10.9(8-13)                | 32.1(24-41)           | 59(20-122)              | 3.55(2-5)               |
| Yok     | 43.5(6-139)   | 11.7(7-16.5)              | 34.7(21-49)           | 50(6-102)               | 4.1(2-5)                |
| p       | 0.024   | 0.002                     | 0.002                 | 0.007                   | 0.001                   |

**Tablo 27.** Ekskoryasyon ile BUN Arasındaki İlişki

| Ekskoryasyon | BUN(mg/dl) med(min-max) |
|--------------|-------------------------|
| Var          | 71(23-92)               |
| Yok          | 51(6-122)               |
| p            | 0.042                   |

Grup 1, 2, 3 ve 4 birlikte değerlendirildiğinde kserozisi olanların olmayanlara göre MCV, TS, ferritin, BUN, kreatinin, fosfor ve potasyum değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 28).

**Tablo 28.** Kserozis ile MCV, TS, Ferritin, BUN, Kreatinin, K ve Po<sub>4</sub> Arasındaki İlişki

| Kserozis | MCV(fl) Med (min-max) | TS(%) Med (min-max) | Ferritin (ng/ml) Med (min-max) | BUN (mg/dl) Med (min-max) | Cre (mg/dl) Med (min-max) | K(mEq/l) Med (min-max) | Po <sub>4</sub> mEq/l) Med (min-max) |
|----------|-----------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| Var      | 92.7(72.2-101)        | 35(8-75)            | 413(42-1245)                   | 56(15-122)                | 7.6(0.71-16)              | 4.8(2.8-6.4)           | 4.6(3-13)                            |
| Yok      | 90(73-100)            | 27(8-52)            | 156(2-1232)                    | 38(6-102)                 | 2.7(0.48-15.5)            | 4.5(3.1-6.1)           | 3.75(1-8)                            |
| p        | 0.005                 | 0.013               | 0.004                          | 0.007                     | 0.001                     | 0.014                  | 0.036                                |

Folliküli olanların olmayanlara göre BUN ve fosfor değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, hemoglobin ve hematokrit değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 29).



**Tablo 29.** Follikülit ile BUN, Hgb, Htc ve Po4 Arasındaki İlişki

| Follikülit | Hgb(gr/dl)<br>med(min-max) | Htc(%)<br>med(min-max) | BUN(mg/dl)<br>med(min-max) | Po4 mEq/l)<br>med(min-max) |
|------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Var        | 12.4(11-14)                | 36.1(33-43)            | 25(15-76)                  | 3.2(3-8)                   |
| Yok        | 11.2(7-16.5)               | 33.5(21-49)            | 53(6-122)                  | 4.5(1-13)                  |
| p          | 0.007                      | 0.02                   | 0.032                      | 0.015                      |

Alopesisi olanların olmayanlara göre kreatinin,ferritin,transferin saturasyon, MCV değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, kronik böbrek hastalığı ve transplantasyon süreleri ise istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa saptandı (Tablo 30).

**Tablo 30.** Alopesi ile Kronik Böbrek Hastalığı Süresi, Transplantasyon Süresi, MCV, TS, Ferritin, Kreatinin Arasındaki İlişki

| Alopesi | Kronik böbrek hastalığı süresi(ay) | Transplantasyon süresi(ay) (Grup 3) | Cre (mg/dl) Med (min-max) | MCV(fl) Med (min-max) | TS(%) Med (min-max) | Ferritin(ng/ml) med(min-max) |
|---------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------------|
| Var     | 120(6-300)                         | 2(1-24)                             | 7.7(1-16)                 | 92.7(77.4-101)        | 35(8-75)            | 524.4(67-1245)               |
| Yok     | 60(1-408)                          | 24(2-192)                           | 4.9(0.48-16)              | 89.9(72.2-100)        | 28(8-57)            | 211(1.9-1176)                |
| p       | 0.013                              | 0.011                               | 0.005                     | 0.022                 | 0.013               | 0.006                        |

Subungal Hiperkeratozu olanların olmayanlara göre GFR değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, BUN değerleri ise yüksek saptandı (Tablo 31).

**Tablo 31.** Subungal Hiperkeratoz ile GFR ve BUN Arasındaki İlişki

| SUH | GFR(MDRD formülü ile ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> ) med(min-max) | BUN(mg/dl) med(min-max) |
|-----|---|-------------------------|
| Var | 28(7-110)   | 56(13-122)              |
| Yok | 48(6-139)   | 39(6-101)               |
| p   | 0.043   | 0.014                   |

Lokonişisi olanların olmayanlara göre GFR, beyaz küre değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, BUN, kreatinin ve fosfor değerleri istatistiksel

olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Ayrıca lokonışı olanların olmayanlara göre grup 2'de periton diyaliz K/tV değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi (Tablo 32).

**Tablo 32.** Lokonışı ile GFR, BUN, Kreatinin, Po4 ve K/tV PD Arasındaki İlişki

| Lokonışı | GFR(MDRD formülü ile ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> ) med(min-max) | BUN(mg/dl) med(min-max) | Beyaz Küre (u/L) med (min-max) | Cre (mg/dl) Med (min-max) | Po4 mEq/l Med (min-max) | K/tV PD Med (min-max) (Grup 2) |
|----------|---|-------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Var      | 58(7-139)   | 31.5(6-98)              | 8300(2800-12700)               | 2.1(0.48-15)              | 3.3(1-6)                | 1.6(1.5-1.8)                   |
| Yok      | 29(6-93)  | 53.5(11-122)            | 6300(2200-17900)               | 6.54(1-16)                | 4.5(2-13)               | 2.3(1.7-4.9)                   |
| p        | 0.039   | 0.013                   | 0.035                          | 0.003                     | 0.003                   | 0.039                          |

Dikey sırtlanması olanların olmayanlara göre beyaz küre ve total bilirubin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, kreatinin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 33).

**Tablo 33.** Dikey Sırtlanma ile Beyaz Küre, Kreatinin, Total Bilirubin Arasındaki İlişki

| Dikey Sırtlanma | Beyaz Küre (u/L) med(min-max) | Cre (mg/dl) med(min-max) | Total Bilirubin (mg/dl) med(min-max) |
|-----------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| Var             | 5700(2200-13000)              | 7.6(0.48-16)             | 0.44(0.2-1)                          |
| Yok             | 7000(2800-17900)              | 4.9(1-16)                | 0.55(0.1-1.4)                        |
| p               | 0.036                         | 0.006                    | 0.011                                |

Onikolizi olanların olmayanlara göre kreatinin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, serbest T4 ve hemodiyaliz grubunda hemodiyaliz süreleri ve hemodiyaliz K/tV değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Benzer şekilde splinter hemorajisi olanların olmayanlara göre serbest T4 değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (Tablo 34,35).

**Tablo 34.** Onikoliz ile Hemodiyaliz Süresi, Kreatinin, sT4, HD Kt/V Arasındaki İlişki

| Onikoliz | Cre (mg/dl)<br>med(min-max) | St4(ng/dl)<br>med(min-max) | Hemodiyaliz<br>Süre(ay) | K/tV HD<br>med(min-max) |
|----------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Var      | 9.6(0.48-16)                | 0.73(0.46-1.56)            | 24.23(4-72)             | 1.3(1.1-1.7)            |
| Yok      | 5.5(1-14)                   | 0.92(0.16-3.54)            | 68.53(2-180)            | 1.5(1.3-2.3)            |
| p        | 0.015                       | 0.001                      | 0.009                   | 0.022                   |

**Tablo 35.** Splinter Hemoraji ile sT4 Arasındaki İlişki

| Splinter Hemoraji | St4(ng/dl) med(min-max) |
|-------------------|-------------------------|
| Var               | 0.77(0.55-0.9)          |
| Yok               | 0.9(0.16-3.54)          |
| p                 | 0.015                   |

Terry tırnağı olanların olmayanlara göre kreatinin ve direk bilirubin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, AST değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (Tablo 36).

**Tablo 36.** Terry Tırnak ile Kreatinin, AST, Direk Bilirubin Arasındaki İlişki

| Terry Tırnak | Cre (mg/dl)<br>med(min-max) | AST(U/L)<br>med(min-max) | Direk Bilirubin(mg/dl)<br>med(min-max) |
|--------------|-----------------------------|--------------------------|--|
| Var          | 9.8(5-16)                   | 12(10-15)                | 0.2(0.14-0.2)                          |
| Yok          | 5.9(0.48-16)                | 19(7-144)                | 0.09(0.01-0.33)                        |
| p            | 0.006                       | 0.016                    | 0.034                                  |

Onikomikozu olanların olmayanlara göre glukoz ve kreatinin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, total bilirubin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (Tablo 37).

**Tablo 37.** Onikomikoz ile Glukoz, Kreatinin ve Total Bilirubin Arasındaki İlişki

| Onikomikoz | Cre (mg/dl)<br>med(min-max) | Glukoz(mg/dl)<br>med(min-max) | Total Bilirubin(mg/dl)<br>med(min-max) |
|------------|-----------------------------|-------------------------------|--|
| Var        | 8.5(1-14)                   | 99(73-218)                    | 0.4(0.1-0.9)                           |
| Yok        | 5.3(0.48-16)                | 89(60-407)                    | 0.5(0.2-1.4)                           |
| p          | 0.015                       | 0.017                         | 0.003                                  |

Hiperpigmentasyonu olanların olmayanlara göre grup 2’de periton diyaliz tedavi süreleri, grup 4’ de kronik böbrek hastalığı süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun saptandı (Tablo 38).

**Tablo 38.** Hiperpigmentasyon ile Periton Diyaliz ve Kronik Böbrek Hastalığı Süreleri Arasındaki İlişki

| <b>Pigmentasyon</b> | <b>Periton diyaliz süresi(ay)</b> | <b>Kronik Böbrek Hastalığı süresi(ay)</b> |
|---------------------|-----------------------------------|---|
| <b>Var</b>          | 48(12-163)                        | 48(2-180)                                 |
| <b>Yok</b>          | 24(1-96)                          | 7(1-120)                                  |
| <b>p</b>            | 0.026                             | 0.045                                     |

## 5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı (KBH), temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az üç ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> nin altına inmesi durumu olarak tanımlanır (1). Kronik böbrek hastalığına pek çok deri bulgusu eşlik edebilmektedir. Bu deri bulgularından vücuttan atılamayan toksik maddeler, hastanın kullandığı ilaçlar ve bozulan hücresel immünite sorumlu tutulmaktadır (3-4).

Çalışmamızda kronik böbrek hastalığının en sık nedenleri tüm gruplarda birlikte değerlendirildiğinde sıklık sırasına göre hipertansiyon, glomerulonefritler ve diabetes mellitus olarak saptandı. Türk Nefroloji Derneği Registry 2014 verilerine göre son dönem böbrek yetmezliğinin etiyolojisinde diyabetes mellitus en sık rastlanan nedendir (14). Bizim çalışmamızda etiyolojinin farklı saptanmasının nedenleri örneklem azlığı, hipertansiyonun renal yetmezliğe bağlı olarak gelişebilmesi, fakültemize başvuran hasta populasyonun ve çalışmaya alınan grupların özelliği olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızda kronik böbrek hastalığına en sık eşlik eden ek hastalık hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olarak saptandı. Benzer şekilde Fraser ve arkadaşlarının Southampton'da yaptıkları evre 3 kronik böbrek hastalarında komorbidite yükü isimli çalışmada en sık eşlik eden ek hastalık hipertansiyon olarak saptanırken (93), Wetmore ve arkadaşlarının evre 4-5 kronik böbrek hastalarında yaptıkları çalışmada en sık eşlik eden hastalık aterosklerotik kalp hastalığı olarak belirtilmiştir (94). Hipertansiyon kronik böbrek hastalığının hem nedeni hem de komplikasyonu olup patogenezinde rol oynayan en önemli etkenler, artmış intravasküler sıvı, sempatik hiperaktivite ve buna bağlı renin-anjiyotensin aktivitesindeki artmanın neden olduğu vazokonstriksiyondur (95). Bu bulgumuz hasta populasyonunun artmış tuz tüketimine, hastaların hipertansiyon farkındalık oranlarının düşük olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda gruplar arasında boy, kilo, yaş, cinsiyet, kronik böbrek hastalığı süresi, MDRD ile hesaplanmış GFR, hemoglobin, MCV, hematokrit, platelet, beyaz küre, glikoz, BUN, kreatinin, sodyum, fosfor, albumin, ferritin ve sT3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Kronik böbrek

hastalığının farklı evrelerinde ve farklı tedaviler altındaki hastaların dahil edildiği çalışmamızda grupların heterojen olmasının bu istatistiksel anlam farklılığını ortaya çıkarttığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda HBV enfeksiyonu hemodiyaliz ve nakil grubunda %6.7, periton diyaliz grubunda %7.7, kronik böbrek hastalığı grubunda ise %3.4 oranında izlendi. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği 2014 yılı ortak raporuna göre 2014 yılı sonu itibariyle HBV enfeksiyonu hemodiyaliz hastalarında %4.52, periton diyaliz grubunda %3.08, nakil grubunda %2.7 oranında izlenmiştir (14). Bizim çalışmamızda her 3 grupta da HBV enfeksiyon prevalansı Türk Nefroloji Derneği verilerine göre yüksek bulunmuştur bunun sebebi çalışmamızdaki örneklem azlığı, bölgesel değişiklikler ve fakültemize başvuran hasta popülasyonunun özelliği olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızda grupların serum IL-31 ortalama değerleri arasında ve gruplar tek tek ele alındığında kaşıntısı olanların ve olmayanların serum IL-31 ortanca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Fakat Mei-Ju Ko ve arkadaşlarının Taywan'da 178 hemodiyaliz hastasında üremik pruritus ile serum IL-31 düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada kaşıntısı olanların serum IL-31 seviyelerinin kaşıntısı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir. Kaşıntının visuel analog skala (VAS) ile değerlendirildiği bu çalışmada serum IL-31 seviyeleri ile VAS kaşıntı yoğunluğu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (80).

Magdalena Czarnecka-Operacz ve arkadaşlarının Polonya'nın Poznan şehrinde hemodiyaliz hastası olmayan, normal böbrek fonksiyonlu hastalarda yaptıkları 'psöriyazisli hastalarda kaşıntı sansasyonunun vücut kitle indeksi ve serum IL-17, IL-31 konsantrasyonu ile ilişkisi' başlıklı çalışmalarında ise kaşıntı ile serum IL-31 seviyeleri arasında ilişki bulunamadığı gibi kontrol grubu ile psöriyazisli hastaların serum IL-31 seviyeleri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır (96). Buna benzer olarak Cheon Ram ve arkadaşlarının Seul'de 91 atopik dermatitli çocuk hasta ve 32 sağlıklı çocukta yaptıkları serum IL-31 ve 25 -OH D vitamini düzeyi ile atopik dermatit şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada hasta ve kontrol gruplarının serum IL-31 düzeyleri arasında anlamlı fark saptamamışlardır (97). Üremide immünite ile ilgili paradoks iki durum yaşanmaktadır. İmmüdisfonksiyona

bağlı artmış enfeksiyon duyarlılığı ve diyaliz sürecine bağlı sürekli immun sistemin stimülasyonu ile gelişen immunaktivasyon izlenmektedir. Üremik toksinlerin retansiyonu, kan ve diyalizör arasındaki etkileşim immün sistemi ve sitokin dengesini etkilemektedir (80). Bizim çalışmamızda serum IL-31 düzeyi ve kaşıntı arasında anlamlı ilişki saptanmamasının nedeni hasta sayısının az olması olarak düşünülmüştür. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da grupların serum IL-31 düzeylerinin birbirinden farklı olması kronik böbrek hastalarının değişik evrelerinde kaşıntının patogeneğinde serum IL-31 düzeyinin rolünün aydınlatılmaya ihtiyacı olduğunu bu yüzden fazla sayıda hasta ve sağlıklıların dahil edildiği çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşündürmüştür.

Her ne kadar gruplarda kaşıntı ve serum IL-31 düzeyleri arasında ilişki olmasa bile nakil grubunda tinea pedisi olan ve olmayanların, kronik böbrek hastalığı grubunda tırnaklarda dikey sırtlanması olan ve olmayanların serum IL-31 ortanca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Bu farklılık nakil grubunda tinea pedisi olanların olmayanlara göre, kronik böbrek hastalığı grubunda tırnaklarda dikey sırtlanması olanların olmayanlara göre serum IL-31 düzeylerinin düşük olması şeklinde idi. Tinea pedisi olanların serum IL-31 düzeylerinin düşük bulunmasında olası mekanizmaları açıklamak amacı ile literatür tarandığında Scher RK ve arkadaşlarının onikomikozların etiyoloji, epidemiyoloji ve patofizyolojisini inceledikleri çalışmada immünsüprese hastaların tinea pedis enfeksiyonu gelişimi açısından artmış risk teşkil ettiğine değindikleri (98), Hoffmann Ulrike ve arkadaşlarının renal transplant alıcılarında doğal öldürücü (NK) hücrelerinin immünsüpresif tedaviden etkilenme yollarını inceledikleri çalışmada da kalsinörin inhibitör kullanımı ile serum IL-31 düzeylerinin anlamlı derecede düştüğünü gözlemledikleri bulunmuştur (99). Bizim çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak siklosporin kullananların IL-31 düzeyleri kullanmayanlara göre daha düşük saptandı fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu bilgiler ışığında renal transplant hastalarında tedavide gerekli olan immünsüpresiflerin Thelper 1 ve 2 hücrelerini koordine ederek IL-31 üretiminin önemli bir miktarında rol aldığı düşünülen NK hücrelerini baskıladıkları dolayısı ile serum IL-31 düzeyinin azalmasına neden oldukları, bu durumun tinea pedis enfeksiyonu gelişimine yol açtığı düşünülmüştür.

Kronik böbrek hastalığı grubunda tırnaklarda dikey sırtlanması olanların serum IL-31 düzeylerini olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptadık. Literatürde mekanizması tam olarak açıklanmamak ile birlikte atopik dermatitli hastaların cilt lezyonlarında IL-31 sentezinin sürekli arttığı belirtildiği yayınlar mevcuttur (100-101). Bu durum bize serum IL-31 düzeyinin artmasının kronik böbrek hastalarında tırnaklarda dikey sırtlanma gelişiminde sebep ya da sonuç olarak rol oynuyor olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda bunların dışındaki cilt ve tırnak bulgularının varlığı ve yokluğu durumlarında serum IL-31 ortanca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta sayısının ve var olan hastalarda cilt ve tırnak bulgularının da az olması bu sonuçta etken olarak düşünülmüştür.

Grupların serum UGCG ortanca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ancak periton diyaliz grubunda kaşıntısı olan ve olmayanların, kronik böbrek hastalığı grubunda kserozisi olan ve olmayanların, nakil grubunda splinter hemorajisi olan ve olmayanların, kontrol grubunda ise tinea pedisi olan ve olmayanların serum UGCG ortanca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Kaşıntısı olanların olmayanlara göre (grup 2’de), kserozisi olanların olmayanlara göre (grup 4’de), splinter hemorajisi olanların olmayanlara göre (grup 3’de), tinea pedisi olanların olmayanlara göre (grup 5’de) serum UGCG düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Bunu izah edecek potansiyel mekanizma araştırıldığında literatürde Nicole Amen ve arkadaşlarının farelerde glukoseramid bağımlı epidermal keratinosit farklılaşmasını inceledikleri çalışmada; ciltte UGCG eksikliğinin epidermal bariyerin pH’ını ve su kaybını arttırdığı, iktiyozis ve atopik dermatit gibi cilt hastalıkları ile bağlantılı olabileceği sonucuna vardıkları (102), benzer olarak Jennemann Richard ve arkadaşlarının ‘epidermin bütünlük ve bariyer fonksiyonlarının glukoseramid sentezine bağımlılığı’ isimli farelerde yaptıkları çalışmalarında; epidermis spesifik UGCG’dan yoksun farelerde doğumdan 4 gün sonra stratum korneumda belirgin deskuamasyon ve ölüme kadar ilerleyen aşırı su kaybı gözlemledikleri (103) görülmüştür. Bizim çalışmamızda da grup 2’de kaşıntı, grup 4’de kserozis açısından serum UGCG yüksekliğinin epidermis pH’ını ve su kaybını düzenleyerek koruyucu rolü olduğu düşünülmüştür.



Hemodiyaliz hastalarında tırnakta splinter hemoraji genellikle mikrotravma, kapiller frajilite ve trombosit disfonksiyonu sonucu oluşmaktadır (63). Çalışmamızda nakil grubunda splinter hemorajisi olanların serum UGCG düzeyleri olmayanlara göre anlamlı düşük bulunmuştur. Literatürde tırnakta splinter hemoraji ve serum UGCG düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamak ile birlikte hücre membran yapısında bulunan glukozil seramidin sentezinde gerekli enzim olan UGCG'nin eksikliği ile membran yapısının dolayısı ile endotel membranlarının da etkilenerek kapiller frajilite artışı ile splinter hemoraji gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmüştür.

Sağlıklı insanlarda tinea pedis ve serum UGCG düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya literatürde rastlanılmamak ile birlikte bizim çalışmamızda tinea pedisi olanların serum UGCG düzeyleri olmayanlara göre anlamlı düşük saptandı. UGCG eksikliğinin epidermal bariyerin pH'ını ve su kaybını artırıp fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık yaratabileceği düşünülmüştür.

Bunların dışındaki cilt ve tırnak bulgularının varlığı ve yokluğu durumlarında serum UGCG ortanca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Cilt ve tırnak bulguları ile serum UGCG düzeylerinin ilişkisini araştıran daha geniş hasta popülasyonlarının dahil edildiği çalışmalar ile bu konuda daha doğru sonuçların elde edileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda en sık görülen cilt bulgusu tüm hasta grupları birlikte değerlendirildiğinde %51.3 oranında, tek tek değerlendirildiğinde ise hemodiyaliz grubunda %83.3, periton diyaliz grubunda %46.2, nakil grubunda %30, kronik böbrek hastalığı grubunda %44.8 oranında kserozis idi. Gruplar arasında kserozis görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Literatürde kronik böbrek hastalığı olanlarda kserozisin %59-93 oranında görüldüğü ve hemodiyaliz tedavisinin başlaması ile sıklığında artış izlendiği belirtilmektedir(4). Etiyolojisinde hipervitaminozis A'ya bağlı stratum korneum hidrasyonunda, ter, yağ bezlerinin miktarı ve fonksiyonunda azalma ayrıca diüretik kullanımı yer almaktadır (29). Bizim çalışmamızda da kserozis en fazla hemodiyaliz grubunda izlendi. Tüm hasta grupları birlikte değerlendirildiğinde kserozisi olanların MCV, TS, ferritin, BUN, kreatinin, fosfor ve potasyum değerleri olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Literatür kserozis ve ferritin ilişkisi açısından

incelendiğinde Doğramacı AC ve arkadaşlarının normal böbrek fonksiyonuna sahip 78 beta talasemi major hastasında yaptıkları çalışmada kserozisli hastaların serum ferritin değerlerini kserozisi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptadıkları görülmüştür (104). Yine çalışmamızda kserozisli hastaların serum BUN, kreatinin, fosfor, potasyum ve ferritin değerlerin kserozisi olmayanlara göre yüksek saptanması bize kronik böbrek hastalarında kserozis etiolojisinde bu faktörlerin rol oynuyor olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda ikinci sıklıkta görülen cilt bulgusu %43.4 oranında hiperpigmentasyon idi. Hasta grupları arasında hiperpigmentasyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Kronik böbrek hastalarında cilt pigmentasyonu sık görülen bir sorun olup etiolojisinde yer alan faktörler hakkında çok az bilgi mevcuttur. Literatürde  $\beta 2$  mikroglobulin ( $\beta 2$ -MG) düzeyinin cilt rengi ile korele olduğu, hemodiyalizasyon (HDF) tedavisinin cilt hiperpigmentasyonunu azalttığı, ayrıca büyük molekül ağırlıklı molekül olan  $\alpha 1$ -MG'in hemodiyaliz tedavisi ile serumdan yeterli oranda temizlenemediği ve pigmentasyondan sorumlu olabileceğini belirten yayınlar vardır (26). Amatya B ve arkadaşlarının Nepal'de kronik böbrek yetmezlikli 104 hastanın cilt ve tırnak değişikliklerini inceledikleri çalışmalarında da ikinci sıklıkta izlenen cilt bulgusu hiperpigmentasyon olarak belirtilmiştir (105). Bizim bulgumuza benzer olarak Lai ve arkadaşlarının farklı diyaliz tedavi modelleri altındaki son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda cilt renk değişikliklerini inceledikleri çalışmalarında periton ve hemodiyaliz tedavileri alan hastaların cilt renkleri arasında farklılık saptanmamış, kreatinin klerensi ve rezidü idrarı daha fazla olan periton diyaliz hastalarının cilt renklerini olmayanlara göre daha parlak bulmuşlardır (27). Çalışmamızda periton diyaliz grubunda hiperpigmentasyonu olan hastaların periton diyaliz tedavi süreleri olmayanlara göre daha uzun saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi. Literatüre bakıldığında diyaliz süresi ile cilt hiperpigmentasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki sadece bir çalışmada gözlemlenmiştir. Murami K ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yaptıkları bu çalışmada pigmentasyon markerı olarak serumda 5-S-sisteinil-Dopa (5SCD) ölçülmüş ve hemodiyaliz süresi arttıkça pigmentasyonun arttığı sonucuna varılmıştır (106). Fakat burada süre olarak kastedilen hemodiyaliz seans süresi olup bizim çalışmamızda süre olarak periton diyaliz tedavi süresi

kastedilmektedir. Ayrıca kronik böbrek hastalığı süresi arttıkça melanin birikiminin arttığı da yine literatürde belirtilmektedir (107). Bu bulgumuz periton diyaliz hastalarında efektif ve yeterli kt/V'nin sağlandığı diyaliz ile hiperpigmentasyonun azaltılabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda alopesi tüm hasta grupları birlikte değerlendirildiğinde %33 oranında izlendi. Gruplar arasında alopesi görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Benzer olarak Attia EA ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yaptıkları bir çalışmada hastalarda %33.7 oranında saç kaybı ve kuruluşu izlenmiş, alopesinin hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla görüldüğü belirtilmiştir (108). Literatür kronik böbrek hastalarında alopesi izlenmesinde rol oynayan mekanizmlar açısından tarandığında bir veriye ulaşılamamış olup Sadeghi S ve arkadaşlarının normal böbrek fonksiyonuna sahip alopesili hastaların serumlarında Th1/Th2 dengesini araştırıldıkları çalışmalarında oranın Th1 lehine arttığı saptadıkları görülmüştür (109). Çalışmamızda tüm hasta grupları birlikte ele alındığında alopesisi olanların olmayanlara göre kreatinin değerleri anlamlı derecede yüksek, kronik böbrek hastalığı süreleri uzun saptandı. Nakil grubunda ise alopesisi olanların transplantasyon süreleri olmayanlara göre kısa idi. Bu durum kronik böbrek hastalığında alopesinin bozulan immüniteye bağlı sık görülebildiğini ve renal replasman tedavi yöntemlerinden transplantasyonun kullanılan immünmodülatör ilaçlar sayesinde alopesiyi azalttığını düşündürmüştür.

Çalışmamızda gruplar arasında kaşıntı görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Kaşıntı en yüksek oranda periton diyaliz grubunda en düşük oranda ise nakil grubunda gözlemlendi. Kaşıntısı olanların hemoglobin, hematokrit, GFR ve albumin değerleri olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, BUN değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Benzer şekilde Solak B ve arkadaşları prediyaliz evresindeki kronik böbrek hastalarında kaşıntının epidemiyolojisini araştırdıkları çalışmalarında kaşıntı ile anemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlardır (110). Kaşıntı SDBY'de %58-90 sıklığı ile en sık görülen semptomdur. Üremide kaşıntı semptomunun ciltte mast hücrelerinden histamin salınımı sonucu olduğu düşünülmekle birlikte patofizyolojisi henüz netlik kazanmamıştır. Ürokrom ve üremik toksinlerin retansiyonu, eleve intakt parathormon (iPTH) düzeyi, B2

mikroglobulin düzeyinde artış, hipervitaminozis A, kalsiyum, magnezyum ve fosfat düzeylerindeki değişiklikler, ilaçlar, deri pH'sındaki değişiklikler, ter ve yağ bezlerindeki atrofiye bağlı deri kuruluğu, derideki mast hücrelerinin proliferasyonu ve buna bağlı olarak plazma histamin seviyesinde artış, damarsal tonus anomalileri ve hemodiyaliz esnasında kullanılan gereçler, ayrıca dezenfeksiyon için kullanılan antiseptik solüsyonlar, nikel içeren iğneler, formol gibi diğer allerjenik maddeler de üremik kaşıntıya neden olabilmektedir (30). Peres LA ve arkadaşlarının hemodiyaliz tedavisi altındaki kronik böbrek hastalarında cilt lezyonlarının araştırdıkları çalışmalarında kaşıntısı olanların potasyum ve fosfor seviyeleri olmayanlara göre yüksek, kt/v değerleri, diyaliz süreleri tavsiye edilenin altında saptanmış ve diyaliz yetersizliğinin kaşıntı gelişiminde önemi vurgulanmıştır (111). Kimata N ve arkadaşlarının 6480 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmada ise albumin seviyesi kaşıntısı olanlarda olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (112). Böbrek transplantasyonun üremik kaşıntıda kesin tedavi olduğu belirtilmektedir (113). Bizim çalışmamızda da bu bulguyu destekler şekilde nakil hastalarında kaşıntı diğer hasta gruplarına göre en düşük oranda görülmüştür.

Çalışmamızda follikülit %23.3 oranında en sık nakil grubunda izlendi. Folliküliti olanların olmayanlara göre BUN ve fosfor değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, hemoglobin ve hematokrit değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Thomas EA ve arkadaşlarının Hindistan Pencap'da kronik böbrek yetmezlikli 99 hastada cilt bulgularını araştırdıkları çalışmalarında follikülit %25.24 oranında izlenmiş olup bu durumun kronik böbrek hastalarında T lenfositlerin sayısının azalması ve bozulmuş immün sistemden kaynaklanabileceği düşünülmüştür(107). Bizim çalışmamızda organ nakli hastalarında tedavide kullanılan steroid ve diğer immünsüpresifler immüniyeti etkileyerek follikülit gelişimine neden olmuş; bahsi geçen ilaçların yoğun olarak nakil grubunda kullanılması da laboratuvar değerlerindeki istatistiksel anlam farklılığını ortaya çıkartmış olabilir.

Çalışmamızda tüm hasta grupları birlikte değerlendirildiğinde tırnaklarda subungal hiperkeratoz, splinter hemoraji ve onikoliz görülme sıklığı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptandı. En sık görülen tırnak patolojisi %66.1 oranı ile subungal hiperkeratoz idi. Subungal

hiperkeratozu olanların olmayanlara göre GFR değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, BUN değerleri ise yüksek saptandı. Dyachenko P ve arkadaşlarının İsrail Afula'da hemodiyaliz tedavisi gören ve kronik böbrek yetmezlikli hastalarda tırnak patolojilerini araştırdıkları çalışmalarında her iki grupta da en sık lunula yokluğu ve yarım/yarım tırnak ile karşılaşmışlardır. Bu çalışmada tırnak bulgusu olarak subungal hiperkeratoz çalışmaya dahil edilmemiştir (59). Yine Önelmiş H ve arkadaşlarının Kahramanmaraş'ta hemodiyaliz hastalarında cilt bulgularını araştırdıkları çalışmalarında en sık görülen tırnak bulgusu lunula yokluğu olarak belirtilmiştir (71). Güder S ve arkadaşlarının Afyonkarahisar'da hemodiyaliz tedavisi altındaki kronik böbrek yetmezlikli hastalarda cilt bulgularını araştırdıkları çalışmalarında ise en sık tırnak patolojisi olarak dikey sırtlanma saptanmıştır (114). Bizim çalışmamızda ise hemodiyaliz ve kronik böbrek hastalığı gruplarında tırnaklarda en sık subungal hiperkeratoz görüldü. Hemodiyaliz grubunda ikinci sıklıkta görülen tırnak bulgusu Güder S ve arkadaşlarının çalışması ile benzer şekilde dikey sırtlanma idi. Hastalarımızda lunula yokluğu ve yarım/yarım tırnak görülmedi. Subungal Hiperkeratoz distal tırnak yatağının anormal keratinizasyonu olup psoriasis, onikomikoz, travma ve ekzemada sıklıkla izlenmektedir (64). Peres LA ve arkadaşlarının 145 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmada subungal hiperkeratoz %13.8 oranında izlenmiştir (111). Kutikuler değişiklikler (kalınlaşma, hiperkeratoz, sertlik ve pürüzlülük) spesifik olmamakla birlikte diyabetes mellitusta sık görülmektedir (115). Çalışmamızda yüksek oranda saptanmasının nedeni hastalarımızın %14'ünde diyabetes mellitusun görülmesi olarak düşünölmüştür. Ayrıca çalışmamıza katılan hasta sayısının azlığı ve hasta popülasyonunun özelliği olarak lunula yokluğu bulgusuna rastlanılamamış olabilir.

Çalışmamızda tırnakta dikey sırtlanma tüm hasta grupları birlikte ele alındığında %41.7 oranında izlendi. Benzer olarak Güder S ve arkadaşlarının Afyonkarahisar'da hemodiyaliz tedavisi altındaki kronik böbrek yetmezlikli hastalarda cilt bulgularını araştırdıkları çalışmalarında tırnakta dikey sırtlanma %51 oranında izlenmiştir (114). Dikey sırtlanmaya neden olan geçici matriks fonksiyon kusurunun etiyolojisi bilinmemektedir. Liken planus, Romatoid Artrit, periferik vasküler hastalıklar ve Darier hastalığında da izlenilebildiği gibi yaşlılığa bağlı da gözlemlenebilmektedir (64). Çalışmamızda dikey sırtlanmanın sık görülmesinin

nedeni özellikle hemodiyaliz ve kronik böbrek hastalığı grubundaki hastalarımızın ileri yaşta olmaları olabilir.

Tüm hasta grupları birlikte değerlendirildiğinde onikoliz %27.8 oranında gözlemlendi. Onikolizi olanların olmayanlara göre kreatinin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, serbest T4 ve hemodiyaliz grubunda hemodiyaliz süreleri, hemodiyaliz K/tV değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Thomas E ve arkadaşlarının Hindistan Pencap'da kronik böbrek yetmezlikli 99 hastada cilt bulgularını araştırdıkları çalışmalarında onikoliz oranı %13.13 olarak belirtilmiştir (107). Önelmiş H ve arkadaşlarının Kahramanmaraş'ta hemodiyaliz hastalarında cilt bulgularını araştırdıkları çalışmalarında ise bizim çalışmamıza benzer şekilde onikoliz görülme oranı %34 olarak bulunmuştur (71). Peres LA ve arkadaşlarının 145 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmada onikoliz oranı %22.7 olarak belirtilmiştir (111). Onikoliz travma, maserasyon, pseudomonas, mantar enfeksiyonları, tırnak kozmetik ürünleri ve ilaçlara bağlı gelişebilmektedir. Ayrıca hipotroidi, hipertroidi, gebelik ve diyabetes mellitus onikolize neden olabilen diğer sistemik sebeplerdir (116). Çalışmamızda onikolizi olanların olmayanlara göre kreatinin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, hemodiyaliz grubunda hemodiyaliz K/tV değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanması onikolizin sistemik nedenlerinden birinin de kronik böbrek hastalığı olabileceğini ve efektif diyaliz ile onikoliz gelişiminin etkilenebileceğini düşündürmüştür. Ayrıca çalışmamızda diyabetes mellitus tanısı olan hasta sayısının fazlalığı da onikoliz görülme nedenlerinden biri olabilir.

Çalışmamızda lokonişi tüm hasta grupları birlikte değerlendirildiğinde %20.9 oranında izlendi. Lokonişi ile ilgili literatür tarandığında Saray Y ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada nakil hastalarında en sık görülen tırnak patolojisinin lokonişi olduğu, lokonişinin immünsüpresif tedavilere sekonder tırnak yatağında nasırlaşma ile gelişebildiği belirtilmiştir (63). Bizim çalışmamızda da lokonişi en fazla nakil grubunda izlendi. Lokonişisi olanların olmayanlara göre GFR ve beyaz küre değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, BUN, kreatinin ve fosfor değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Çalışmamızda organ nakli hastalarında tedavide kullanılan immünsüpresif ilaçlara bağlı lokonişi gelişmiş

ve bahsi geçen ilaçların yoğun olarak nakil grubunda kullanılması da laboratuvar değerlerindeki istatistiksel anlam farklılığını ortaya çıkartmış olabilir.

Çalışmamızda onikomikoz görülme sıklığı tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde %17.4 oranında izlendi. Dyachenko P ve arkadaşlarının İsrail Afula'da hemodiyaliz tedavisi gören ve kronik böbrek yetmezlikli hastalarda tırnak patolojilerini araştırdıkları çalışmalarında onikomikoz görülme sıklığı %13.7 olarak belirtilmiştir (59). Önelmiş H ve arkadaşlarının Kahramanmaraş'ta hemodiyaliz hastalarında cilt bulgularını araştırdıkları çalışmalarında ise onikomikoz %31 oranında görülmüş, kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (71). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında onikomikoz görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Onikomikoz için yatkınlık yaratan durumlardan biri de diyabetes mellitus olarak belirtilmektedir (117). Bozulmuş hücrel immüniteye bağlı hemodiyaliz hastalarında %6-52 arasında değişen oranlarda izlenmektedir (63). Çalışmamızda onikomikozu olanların olmayanlara göre glukoz ve kreatinin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, total bilirubin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Bulgumuz literatür ile uyumlu olarak onikomikoz sıklığının diyabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığında bozulan immüniteye bağlı sık görülebileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda tırnakta splinter hemoraji tüm hasta grupları birlikte değerlendirildiğinde %14.8 oranında gözlemlendi. Splinter hemorajisi olanların olmayanlara göre serbest T4 değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Benzer olarak Saray Y ve arkadaşlarının hemodiyaliz ve nakil hastalarında yaptıkları çalışmada hemodiyaliz hastalarında splinter hemoraji %13.7 oranında izlenmiştir (63). Önelmiş H ve arkadaşlarının Kahramanmaraş'ta hemodiyaliz hastalarında cilt bulgularını araştırdıkları çalışmalarında ise %36 oranında görülmüştür (71). Etiyopatogenizinde kapiller frajilite artışı ve trombosit fonksiyonlarında bozulma sorumlu tutulmaktadır. Hemodiyaliz süresiyle insidansı arasında ilişki bulunamamıştır. Hastalığın hemodiyaliz ile değil kronik böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (63). Biz de kronik böbrek hastalığında splinter hemorajinin görülme sıklığının arttığını ve hücre membran yapısında bulunan glukozil seramidin sentezinde gerekli enzim olan UGCG'nin eksikliği ile

membran yapısının dolayısı ile endotel membranlarının da etkilenecek kapiller frajilite artışı ile splinter hemoraji gelişimine katkıda bulunduğunu düşündük.





## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya hemodiyaliz grubundan (grup 1) 30 kişi, periton diyaliz grubundan (grup 2) 26 kişi, nakil grubundan (grup 3) 30 kişi, kronik böbrek hastalığı grubundan (grup 4) 29 kişi ve kontrol grubundan (grup 5) 30 kişi dahil edildi. Hemodiyaliz grubundan 1 hasta 60 ay periton diyaliz tedavisi, periton diyaliz grubunda 9 hasta ortalama  $2.12 \pm 1.60$  ay hemodiyaliz tedavisi görmüştü. Nakil grubundan 19 hasta öncesinde ortalama  $60.53 \pm 70.85$  ay hemodiyaliz tedavisi, 4 hasta ortalama  $52.50 \pm 45.79$  ay periton diyaliz tedavisi, kronik böbrek hastalığı grubundan sadece 1 hasta 2 ay hemodiyaliz tedavisi görmüştü. Çalışmaya katılan 145 hastanın yaş ortalaması  $46 \pm 17$  idi. Gruplar arasında boy, kilo, yaş, cinsiyet, kronik böbrek hastalığı süresi, MDRD ile hesaplanmış GFR, hemoglobin, MCV, hematokrit, platelet, beyaz küre, glikoz, BUN, kreatinin, sodyum, fosfor, albümin, ferritin ve serbest T3 ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi.

2. Cilt ve tırnak bulgularının varlığı-yokluğu durumunda serum IL-31 ortanca düzeyleri (sayısal değişkenler normal dağılıma uymadığından ortanca (minimum ve maksimum) değerleri alındı) karşılaştırıldığında nakil grubunda tinea pedisi olan ve olmayanların, kronik böbrek hastalığı grubunda dikey sırtlanması olan ve olmayanların serum IL-31 ortanca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

3. Renal transplant hastalarında tedavide gerekli olan immünsüpresiflerin Thelper 1 ve 2 hücrelerini koordine ederek IL-31 üretiminin önemli bir miktarında rol aldığı düşünülen NK hücrelerini baskıladıkları dolayısı ile serum IL-31 düzeyinin azalmasına neden oldukları, bu durumun tinea pedis enfeksiyonu gelişimine yol açtığı, kronik böbrek hastalarında serum IL-31 düzeyinin artmasının ise tırnakta dikey sırtlanma gelişiminde sebep ya da sonuç olarak rol oynuyor olabileceği düşünüldü.

4. Bunların dışındaki cilt ve tırnak bulgularının varlığı ve yokluğu durumlarında serum IL-31 ortanca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da grupların serum IL-31 düzeylerinin birbirinden farklı olması kronik böbrek hastalarının değişik evrelerinde kaşıntının patogeneğinde serum IL-31 düzeyinin rolünün aydınlatılmaya

ihtiyacı olduğunu bu yüzden fazla sayıda hasta ve sağlıklıların dahil edildiği çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşündürmüştür.

5. Cilt ve tırnak bulgularının varlığı-yokluğu durumunda serum UGCG ortanca düzeyleri (sayısal değişkenler normal dağılıma uymadığından ortanca (minimum ve maksimum) değerleri alındı) karşılaştırıldığında periton diyaliz grubunda kaşıntısı olan ve olmayanların, kronik böbrek hastalığı grubunda kserozisi olan ve olmayanların, nakil grubundasplinter hemorajisi olan ve olmayanların, kontrol grubunda ise tinea pedisi olan ve olmayanların serum UGCG ortanca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.Serum UGCG yüksekliğinin epidermis ph'ını ve su kaybını düzenleyerek kaşıntı ve kserozis gelişiminde koruyucu rolü olduğu,bu sebep ile UGCG eksikliğinde epidermis bariyerinin bozularak fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık yarattığı, ayrıca membran yapısının dolayısı ile endotel membranlarının da etkilenecek kapiller frajilite artışı ile splinter hemoraji gelişimine katkıda bulunduğu düşünüldü. Bunların dışındaki cilt ve tırnak bulgularının varlığı ve yokluğu durumlarında serum UGCG ortanca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

6. Hastalarımızda en sık görülen cilt bulgusu %51.3 oranında kserozis idi. Gruplar arasında kserozis görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ve bu en fazla hemodiyaliz grubunda izlenmesi şeklinde idi. Grup 1, 2, 3 ve 4 birlikte değerlendirildiğinde kserozisi olanların olmayanlara göre MCV, TS, ferritin, BUN, kreatinin, fosfor ve potasyum değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Böbrek hastalığının ilerlemesi ile kserozisin arttığı sonucuna varıldı.

7. Hastalarımızda ikinci sırada en sık görülen cilt bulgusu %43 oranında hiperpigmentasyon iken bunu %33 oranında alopesi izlendi. Gruplar arasında pigmentasyon ve alopesi görülme sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Hiperpigmentasyon en fazla periton diyaliz grubunda, alopesi ise hemodiyaliz grubunda gözlemlendi. Böbrek hastalığının kronisitesi arttıkça alopesi ve pigmentasyon görülme sıklığının arttığı saptandı.

8. Hastalarımızda kronik böbrek yetmezliğine spesifik deri bulgusu olan kalsiflaksi hemodiyaliz grubunda sadece 1 hastada izlendi.

9. Gruplar arasında kaşıntı görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ve en yüksek %38.5 oranı ile periton diyaliz grubunda idi. Gruplar arasında kaşıntı skoru açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Grup 1, 2, 3 ve 4 birlikte değerlendirildiğinde kaşıntısı olanların olmayanlara göre hemoglobin, hematokrit, GFR ve albumin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, BUN değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Kaşıntı görülme sıklığının böbrek hastalığının kronisitesi, anemi derinliği ve malnütrisyon ile doğru orantılı olduğu düşünüldü.

10. Hastalarımızda tırnak bulgularından en sık izlenenler sırası ile; subungal hiperkeratoz (%66.1), dikey sırtlanma (%41.7), onikoliz (%27.8) idi. Hastalarımızda kontrol grubuna göre subungal hiperkeratoz, splinter hemoraji ve onikoliz görülme sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Dikey sırtlanma, onikoliz, terry tırnak, onikomikoz ve subungal hiperkeratoz görülme sıklığının kronik böbrek hastalığının evresi ile doğru orantılı olarak arttığı sonucuna varıldı.

#### **Sınırlayıcı Faktörler**

Çalışmamız Trabzon ve çevresinde kronik böbrek hastalığı farklı evreleri ve farklı tedaviler altındaki non homojen hasta gruplarında yapılmıştır. Çok merkezli ve homojen hasta gruplarının değerlendirilmesinin literatüre daha fazla katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

#### **Geleceğe Dair Öneriler**

Kronik böbrek hastalarında gelişebilecek cilt bulgu ve semptomlarının etiyojisinde yer alması muhtemel IL-31 ve UCGC' nin fazla hasta sayılı çalışmalar kapsamında araştırılmasının böbrek hastalarında yaşam kalitesini bozabilecek cilt bulgularının önlenmesi ve tedavilerinde önemli rol oynayacağı düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Süleymanlar G. Kronik Böbrek Hastalığı ve Yetmezliği: Tanımı, Evreleri ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007, 3(38): 1-7.
2. Robinson-Bostom L, DiGiovanna J. Cutaneous manifestation of end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 975–986.
3. Tawade YV, Gokhale BB. Dermatologic manifestation of chronic renal failure. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1996; 62: 155-6.
4. Khanna D, Singal A, Kalra OP. Comparison of cutaneous manifestations in chronic kidney disease with or without dialysis. *Postgrad Med J*. 2010; 86(1021): 641-7.
5. Takaoka A, Arai I, Sugimoto M, Honma Y, Futaki N, Nakamura A, Nakaike S. Involvement of IL-31 on scratching behavior in NC/Nga mice with apoptotic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2006; 15(3): 161-7.
6. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, Alenius H, Dieu-Nosjean MC, Meller S, Rieker J, Steinhoff M, Hoffmann TK, Ruzicka T, Zlotnik A, Homey B IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(2): 411-7.
7. Raap U, Wichmann K, Bruder M, Ständer S, Wedi B, Kapp A, Werfel T. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(2): 421-3.
8. Haynes TA, Filippov V, Filippova M, Yang J, Zhang K, Duerksen-Hughes PJ. DNA damage induces down-regulation of UDP-glucose ceramide-glucosyltransferase, increases ceramide levels and triggers apoptosis in p53-deficient cancer cells. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1821(7): 943-53.
9. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Eçder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Odabas AR, Serdengeçti K. A Population-Based Survey Of Chronic Renal Disease In Turkey-the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1862–71.
10. KDIGO Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification And Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): 1-266.
11. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition And Classification Of Chronic Kidney Disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
12. Crowe E, Halpin D, Stevens P; Guideline Development Group. Early Identification And Management of Chronic Kidney Disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 29: 337.

13. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1-150.
14. Registry of the Nephrology, Dialysis And Transplantation in Turkey Registry 2014.
15. Rosner MH, Bolton WK. Renal function testing. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 174-83.
16. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A More Accurate Method to Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A New Equation To Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
18. Clarkson MR, Magee CN, Brenner BM. Pocket Companion To Brenner&Rector's The Kidney. Duman S, Koç M, Süleymanlar G, editör, Böbrek Hastalığı Olan Hastanın Klinik Değerlendirilmesi. 8.basım, İstanbul, Güneş Tıp Kitabevi, 2013; s. 14-20.
19. Ismail N, Becker BN. Treatment Options and Strategies in Uremia: Current Trends and Future Directions. *Semin Nephrol* 1994; 14: 282-99.
20. Stone WJ, Hakim RM. Therapeutic Options in the Management of End-Stage Renal Disease. The Principles and Practice of Nephrology, Jacobson RH, Striker EG, Klahr S (eds). St. Louis: Mosby Year Book, 1995; s. 653.
21. Zawada ET. Indications for Dialysis. Handbook of Dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Boston: Little Brown and Company 1994; s. 3-9.
22. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, İç Hastalıkları Cilt 1, 2.Basım, Kronik Böbrek Hastalığı. İstanbul, Güneş Tıp Kitabevi, 2003; s. 1303-1308.
23. Yalçın A, Akpolat T, Nefroloji El Kitabı, 4.basım. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G, editör, Kronik Böbrek Hastalığı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2007; s. 300.
24. Clarkson MR, Magee CN, Brenner BM, Pocket Companion To Brenner&Rector's The Kidney. Duman S, Koç M, Süleymanlar G, editör, Hemodiyaliz. 8.basım. İstanbul, Güneş Tıp Kitabevi, 2013; s. 704-705.
25. Utaş S, Nefroloji El Kitabı, Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G, editör. Kaşıntı ve Diğer Cilt Sorunları. 2.basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1999. s. 290.
26. Shibata M, Nagai K, Usami K, Tawadaand H, Taniguchi S. The Quantitative Evaluation of Online Haemodiafiltration Effect on Skin Hyperpigmentation. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 988-992.

27. Lai CF, Kao TW, Tsai TF, Chen HY, Huang KC, Wu MS, Wu KD. Quantitative Comparison of Skin Colors in Patients With ESRD Undergoing Different Dialysis Modalities. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 292–300.
28. Abdelbaqi-Salhab M, Shalhub S, Morgan MB. A current review of the cutaneous manifestations of renal disease. *J Cutan Pathol* 2003;30:527-38.
29. Arıcan Ö, Yaşlılarda Kserozis, Kaşıntı ve Tedavisi. *Türk Geriatri Dergisi*. 2004; 7(1): 51-55.
30. Hsu MC, Chen HW, Hwu YJ, Chanc CM, Liu CF. Effects of Thermal Therapy on Uremic Pruritus and Biochemical Parameters in Patients Having Hemodialysis. 2009; 65(11): 2397-408.
31. Cohen EP, Russell TJ, Garancis JC. Mast Cells And Calcium in Severe Uremic Itching. *Am J Med Sci*. 1992; 303(6):360-5.
32. Peer G, Kivity S, Agami O, Fireman E, Silverberg D, Blum M, Laina A. Randomised Crossover Trial of Naltrexone in Uraemic Pruritus. *Lancet*. 1996, 7; 348(9041): 1552-4.
33. Zucker I, Yosipovitch G, David M, Gafter U, Boner G. Prevalence And Characterization of Uremic Pruritus in Patient Sundergoing Hemodialysis: Uremic Pruritus Is Still A Major Problem For Patients With End-Stage Renal Disease. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49(5): 842-846.
34. Yalçın A, Akpolat T, Nefroloji El Kitabı, Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G, editör, 2.basım, Üremik Pruritis. İstanbul, Güzel Sanatlar Matbaası; 1999. s. 286-29.
35. Savica V, Calò LA, Monardo P, Santoro D, Bellinghieri G. Phosphate Binders And Management Of Hyperphosphataemia in End-Stage Renal Disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2065-8.
36. Slatopolsky E. New Developments in Hyperphosphatemia Management. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 297-9.
37. Walsh JS, Fairley JA. Calcifying Disorders of The Skin. *J Am Acad Dermatol*, 1995; 33: 693–706.
38. Oh DH, Eulau D, Tokugawa DA, McGuire JS, Kohler S. Five Cases Of Calciphylaxis And A Review of the Literature. *J Am Acad Dermatol*, 1999; 40: 979–987.
39. Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, Latinis K, Piera-Velazquez S, Jimenez SA. Description Of 12 Cases Of Nephrogenic Fibrosing Dermopathy and Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 238-249.
40. Cowper SE, Su LD, Bhawan J, Robin HS, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermatopathy. *Am J Dermatopathol* 2001; 23: 383-93.

41. High WA, Eng M, Ayers RA, Cowper SE. Gadolinium Is Quantifiable Within the Tissue of Patients With Nephrogenic Systemic Fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 710-712.
42. Shabana WM, Cohan RH, Ellis JH, Hussain HK, Francis IR, Su LD, Mukherji SK, Swartz RD. Ellis et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Report of 29 Cases. *AJR* 2008; 190: 736-741.
43. Grobner T. Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1104–1108.
44. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Heaf JG, Thomsen HS. Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3174-3178.
45. Collidge TA, Thomson OC, Mark PB. Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology* 2007; 245: 168-175.
46. Gönül M, Gül Ü, Çakmak S, Ergina C. A Case of Acquired Perforating Dermatoses in a Patient with Diabetes Mellitus, Chronic Renal Insufficiency and Vitiligo. *Türkiye Klinikleri. J Dermatol* 2005; 15(4): 211-4
47. Bilgin İ, Tosun O, Yılmaz G, Ermete M. Edinsel Perforan Dermatoz. *J Dermatol* 2000; 10(1): 66-9.
48. Yazdi S, Saadat P, Young S, Hamidi R, Vadmal MS. Acquired reactive perforating collagenosis associated with papillary thyroid carcinoma: a paraneoplastic phenomenon? *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35(2): 152-55.
49. Müller CS, Tilgen W, Rass K. Leucocytoclastic vasculitis associated with acquired reactive perforating collagenosis. *Dermatoendocrinology* 2009; 1(4): 229-31.
50. Cooke NS, McKenna K. A case of haemodialysis associated pseudoporphyria successfully treated with oral N-acetylcysteine. *Clinical and Experimental Dermatology* 2006; 32: 64-6.
51. Murphy GM. The Cutaneous porphyrias: a review. *British Journal of Dermatology* 1999; 140: 573-81.
52. King J, Day RS, Milne FJ, Bezwoda WR, Viljoen JD, Kramer S.. Delayed onset of overt porphyria cutanea tarda in a patient on long-term hemodialysis. *SA Med J* 1983; 63: 743-6.
53. O'Connor WJ. Porphyria cutanea tarda and HIV: two cases associated with hepatitis C. *AIDS Patient Care STDS* 1998; 12: 341-6.

54. Roberts AG, Whatley SD, Nicklin S, Worwood M, Pointon JJ, Stone C, Elder GH. The frequency of hemochromatosis-associated alleles in increased in British patients with sporadic porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 1997; 25: 159-61.
55. Lee MR, Shumack S. Prurigo nodularis: a review. *Australas J Dermatol* 2005; 46: 211-18.
56. Harris B, Harris K, Penneys NS. Demonstration by S-100 protein staining of increased numbers of nerves in the papillary dermis of patients with prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 56-8.
57. Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T, Hazen E, Kennedy WR. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain* 1999; 81:135-45.
58. Gunasti S, Marakli SS, Tuncer I, Ozpoyraz N, Aksungur VL. Clinical and histopathological findings of 'psoriatic neurodermatitis' and of typical lichen simplex chronicus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21(6): 811-7.
59. Dyachenko P, Monselise A, Shustak A, Ziv M, Rozenman D. Nail disorders in patients with chronic renal failure and undergoing haemodialysis treatment. *JEADV* 2007; 21: 340–344.
60. Lindsay PG. The Half-and-Half nail. *Arch Intern Med* 1967; 119: 583-7.
61. Leyden JJ, Wood MG. The "Half-and-Half nail". *Arch Dermatol* 1972; 105: 591-2.
62. Abdelaziz AM, Mahmoud KM, Elsayy EM, Bakr MA. Nail changes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 274-7.
63. 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.
64. Rich P. Overwiew of nail disorders (internet) 2015 (son güncellenme Şubat 2016; 14.03.2016 tarihinde erişildi). Erişim adresi <http://www.uptodate.com>.
65. Metin A, Güzeloğlu M, Delice İ, Subaşı Ş. 'Beau Çizgileri' Tırnak Deformitesi. *Van Tıp Dergisi* 1998; 5(2): 103-105.
66. Salem A, Mokadem Al S, Attwa E, Raoof El Abd S, Ebrahim HM, Faheem KT. Nail changes in chronic renal failure patients under haemodialysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1326-31.
67. Elewski BE. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clinical Microbiology Reviews* 1998; 11(3): 415-429.



68. Hasan M Al, Fitzgerald SM, Saoudian M, Krishnaswamy G. Dermatology for the practicing allergist: tinea pedis and its complications. *Clinical and Molecular Allergy* 2004; 2-11.
69. Şentürk N. Sistemik Hastalıklarda Tırnak Bulguları (internet) 2015 (son güncellenme Şubat 2013; 07.05.2015 tarihinde erişildi.) Erişim adresi <http://www.nilgunesenturk.com>.
70. Parlak HA, Özbostancı B. Pigmented Nail Disorders. *Türkiye Klinikleri, J Int Med Sci.* 2007; 3(30): 25-32.
71. Önelmiş H. Kahramanmaraş ve Çevresinde Hemodiyalize Giren Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalardaki Deri Bulguları ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırması (Tez). Kahramanmaraş: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi 2009.
72. Springer K, Brown M, Stulberg DL. Common Hair Loss Disorders. *Am Fam Physician* 2003; 68: 93-102.
73. Goldberg LJ, Folliculitis decalvans (internet) 2015 (son güncellenme Haziran 2015; 13.11.2015 tarihinde erişildi). Erişim adresi <http://www.uptodate.com>.
74. Eltas A, Tozoğlu U, Keleş M, Canakci V. Assessment Of Oral Health in Peritoneal Dialysis Patients With and Without Diabetes Mellitus. *Perit Dial Int.* 2012; 32: 81-85.
75. Were AJ, Swainson C, Anderton JL. Oral Herpes Simplex Virus Type 1 Infection Following Cadaveric Renal Transplantation in A Young Type 1 Diabetic Female. The Role Of Acyclovir: A Case Report. *East Afr Med J.* 1992; 69(12): 709-11.
76. Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, Haugen HS, Maurer M, Harder B, Johnston J, Bort S, Mudri S, Kuijper JL, Bukowski T, Shea P, Dong DL, Dasovich M, Grant FJ, Lockwood L, Levin SD, LeCiel C, Waggie K, Day H, Topouzis S, Kramer J, Kuestner R, Chen Z, Foster D, Parrish-Novak J, Gross JA, Hammond, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol.* 2004;(5): 752–760.
77. Ghilardi N, Li J, Hongo JA, Yi S, Gurney A, de Sauvage FJ.. A Novel Type I Cytokine Receptor is Expressed on Monocytes, Signals Proliferation, and Activates STAT-3 and STAT-5. *J Biol Chem,* 2002;(277): 16831–16836.
78. Diveu C, Lelièvre E, Perret D, Lak-Hal AH, Froger J, Guillet C, Chevalier S, Rousseau F, Wesa A, Preisser L, Chabbert M, Gauchat JF, Galy A, Gascan H, Morel A .GPL, A Novel Cytokine Receptor Related to GP130 and Leukemia Inhibitory Factor Receptor. *J Biol Chem* 2003; 278: 49850–9.

79. Bilborough J, Leung DY, Maurer M, Howell M, Boguniewicz M, Yao L, Storey H, LeCiel C, Harder B, Gross JA. IL-31 Is Associated With Cutaneous Lymphocyte Antigen-Positive Skin Homing T Cells in Patients With Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117(2): 418-25.
80. Ko MJ, Peng YS, Chen HY, Hsu SP, Pai MF, Yang JY, Wen SY, Jee SH, Wu HY, Chiu HC. Interleukin-31 is Associated With Uremic Pruritus in Patients Receiving Hemodialysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71(6): 1151-1159.
81. Broxmeyer HE, Li J, Hangoc G, Cooper S, Tao W, Mantel C, Graham-Evans B, Ghilardi N, de Sauvage FJ. Regulation Of Myeloid Progenitor Cell Proliferation/Survival by IL-31 receptor and IL-31. *Exp Hematol.* 2007; 35: 78–86.
82. Yagi Y, Andoh A, Nishida A, Shioya M, Nishimura T, Hashimoto T, Tsujikawa T, Saito Y, Fujiyama Y. Interleukin-31 Stimulates Production of inflammatory Mediators from Human Colonic Subepithelial Myofibroblasts. *Int J Mol Med.* 2007; 19: 941–946.
83. Ip WK, Wong CK, Li ML, Li PW, Cheung PF, Lam CW. Interleukin-31 Induces Cytokine And Chemokine Production From Human Bronchial Epithelial Cells Through Activation Of Mitogen-Activated Protein Kinase Signalling Pathways: Implications for the Allergic Response. *Immunology* 2007; 122: 532–541.
84. Perrigoue JG, Li J, Zaph C, Goldschmidt M, Scott P, de Sauvage FJ, Pearce EJ, Ghilardi N, Artis D. IL-31-IL-31R interactions Negatively Regulate Type 2 Inflammation in the Lung. *J Exp Med.* 2007; 204: 481–487.
85. Dambacher J, Beigel F, Seiderer J, Haller D, Göke B, Auernhammer CJ, Brand S. Interleukin 31 Mediates MAP Kinase and STAT1/3 Activation in Intestinal Epithelial Cells and Its Expression is Upregulated in Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 2007; 56: 1257–1265.
86. Lei Z, Liu G, Huang Q, Lv M, Zu R, Zhang GM, Feng ZH, Huang B. SCF and IL-31 Rather Than IL-17 and BAFF Are Potential Indicators in Patients With Allergic Asthma. *Allergy* 2008; 63: 327–332.
87. Takaoka A, Arai I, Sugimoto M, Yamaguchi A, Tanaka M, Nakaike S. Expression of IL-31 gene transcripts in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *Eur J Pharmacol.* 2005; 516: 180–181.
88. Zhang Q, Putheti P, Zhou Q, Liu Q, and Gaob W. Structures and biological functions of IL-31 and IL-31 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008; 19(5-6): 347–356.
89. Y Ishibashi, Ayako K, Y Hirabayashi. New insights on glucosylated lipids: Metabolism and functions. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2013; 1831: 1475–1485.

90. Marza E, Simonsen KT, Faergeman NJ, Lesa GM. Expression of ceramide glucosyltransferases, which are essential for glycosphingolipid synthesis, is only required in a small subset of *C. elegans* cells. *J. Cell Sci.* 2009; 122: 822–833.
91. H. Zhang, N. Abraham, L.A. Khan, D.H. Hall, J.T. Fleming, V. Gobel. Apicobasal domain identities of expanding tubular membranes depend on glycosphingolipid biosynthesis. *Nat. Cell Biol.* 2011; 13: 1189–1201.
92. Acar P, Özyuvacı E, Vatansever Ş, Toprak N, Akyol O, Sezaryenlerde İntratekal Levobupivakaine İlave Edilen Fentanil ve Morfinin Postoperatif Ağrı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi, *Ağrı* 2010; 22(4): 151-158.
93. Fraser SD, Roderick PJ May CR, McIntyre N, McIntyre C, Fluck RJ, Shardlow A, Taal MW. The Burden of Comorbidity in People with Chronic Kidney Disease Stage 3: a cohort study. *BMC Nephrol.* 2015 Dec 1;16:193.
94. Wetmore JB, Peng Y, Jackson S, Matlon TJ, Collins AJ, Gilbertson DT. Patient characteristics, disease burden, and medication use in stage 4-5 chronic kidney disease patients. *Clin Nephrol.* 2016 Feb;85 (2):101-111.
95. Şen D, Kabakçı G. Kronik Böbrek Hastalıkları ve Kardiyovasküler Sistem. *TKD* 2007 Aralık 35:499-507.
96. Czarnecka-Operacz M, Polańska A, Klimańska M, Teresiak-Mikołajczak E, Molińska-Glura M, Adamski Z, Jenerowicz D. Itching Sensation in Psoriatic Patients and Its Relation to Body Mass Index and IL-17 and IL-31 Concentrations. *Postep Derm Alergol*;2015, 32 (6): 426–430.
97. Cheon BR Shin JE, Kim YJ, Shim JW, Kim DS, Jung HL, Park MS, Shim JY. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and interleukin-31 levels, and the severity of atopic dermatitis in children. *Korean J Pediatr* 2015;58 (3);96-101.
98. Scher RK, Rich P, Pariser D, Elewski B. The epidemiology, etiology, and pathophysiology of onychomycosis. *Semin Cutan Med Surg.* 2013 Jun;32(2 Suppl 1):S2-4
99. Hoffmann U Neudörfl C Daemen K Keil J, Stevanovic-Meyer M, Lehner F, Haller H, Blume C, Falk CS.. NK Cells of Kidney Transplant Recipients Display an Activated Phenotype that Is Influenced by Immunosuppression and Pathological Staging. *Plos One* July 2015:1-19.
100. Szegedi K, Kremer AE, Kezic S, Teunissen MB, Bos JD, Luiten RM, Res PC, Middelkamp-Hup MA. Increased frequencies of IL-31-producing T cells are found in chronic atopic dermatitis skin. *Exp Dermatol* 2012; 21:431–6.

101. Kato A, Fujii E, Watanabe T et al. Distribution of IL-31 and its receptor expressing cells in skin of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2014; 74:229–35.
102. Amen N, Mathow D, Rabionet M, Sandhoff R, Langbein L, Gretz N, Jäckel C, Gröne HJ, Jennemann R.. Differentiation of epidermal keratinocytes is dependent on glucosylceramide: ceramide processing. *Human Molecular Genetics*, 2013, Vol. 22, No. 20 4164-4179.
103. Jennemann R, Sandhoff R, Langbein L, Kaden S, Rothermel U, Gallala H, Sandhoff K, Wiegandt H, Gröne HJ. Integrity and Barrier Function of the Epidermis Critically Depend on Glucosylceramide Synthesis. *The Journal Of Biological Chemistry* 2007 Vol. 282, No. 5, 3083–3094.
104. Dogramaci AC, Savas N, Ozer B, Duran N. Skin diseases in patients with beta-thalassemia major. *Int J Dermatol*. 2009 Oct;48(10):1057-61.
105. 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 Mar;35(3):140-5
106. Murakami K, Wakamatsu K, Nakanishi Y, Takahashi H, Sugiyama S, Ito S. Serum levels of pigmentation markers are elevated in patients undergoing hemodialysis. *Blood Purif*. 2007;25(5-6):483-9
107. Thomas EA, Pawar B, Thomas A. A prospective study of cutaneous abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol*. 2012 Mar; 22(2):116-20.
108. Attia EA, Hassan SI, Youssef NM. Cutaneous disorders in uremic patients on hemodialysis: an Egyptian case-controlled study. *Int J Dermatol*. 2010 Sep; 49(9):1024-30.
109. Sadeghi S, Sanati MH, Taghizadeh M, Mansouri P, Jadali Z. Study of Th1/Th2 balance in peripheral blood mononuclear cells of patients with alopecia areata. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2015 Sep;62(3):275-85.
110. Solak B, Acikgoz SB, Sipahi S, Erdem T. Epidemiology and determinants of pruritus in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Int Urol Nephrol*. 2016 Apr;48(4):585-91.
111. Peres LA, Passarini SR, Branco MF, Kruger LA. Skin lesions in chronic renal dialysis. *J Bras Nefrol*. 2014 Jan-Mar;36(1):42-7.
112. Kimata N, Fuller DS, Saito A, Akizawa T, Fukuhara S, Pisoni RL, Robinson BM, Akiba T. Pruritus in hemodialysis patients: Results from the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). *Hemodial Int*. 2014 Jul;18(3):657-67.

113. Robles-Mendez JC, Vazquez-Martinez O, Ocampo-Candiani J. Skin manifestations of chronic kidney disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2015 Oct;106(8):609-22.
114. Güder S. Afyonkarahisar ve Çevresinde Diyalize Giren Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalardaki Deri Bulguları (Tez). Afyonkarahisar: Afyon Kocatepe Üniversitesi 2009.
115. Elmansour I, Chiheb S, Benchikhi H. Nail changes in connective tissue diseases: a study of 39 cases. *Pan Afr Med J.* 2014 Jun 17;18:150.
116. Holzberg M. Nails. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. 3.basım Boston: Butterworths; 1990. Chapter 108.
117. Elewskı E, Tostı A. Risk Factors and Comorbidities for Onychomycosis Implications for Treatment with Topical Therapy. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2015;8(11):38–42.