



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMODİYALİZ HASTALARINDA ÜREMİK PRURİTUS İLE 25
HİDROKSİ VİTAMİN D ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Dilek GÖKÜSTÜN

ANKARA

2014



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMODİYALİZ HASTALARINDA ÜREMİK PRURİTUS İLE 25
HİDROKSİ VİTAMİN D ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Dilek GÖKÜSTÜN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Emre TUTAL

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisas eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış oldukları katkılarından dolayı başta kurucu rektörümüz Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a ve Dahili Tıp Bilimleri Başkanı Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na,

Asistanlık eğitimimiz boyunca, bilgi ve deneyimleriyle yolumuzu aydınlatan, anlayışını ve babacan tavrını bizlerden esirgemeyen, saygıdeğer hocam ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı'mız Sayın Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL'e,

Tez çalışmam sırasında bilgi ve tecrübesini, sabrını ve desteğini, güler yüzünü ve değerli vaktini benden esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, tez danışmanım değerli hocam, Sayın Doç. Dr. Emre TUTAL'a,

Eğitimimiz süresince her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen bütün İç Hastalıkları Anabilim Dalı değerli hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasında gösterdiği destek ve yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Zeynep BAL'a,

Tez çalışma dönemim boyunca ilgi ve yardımlarını gördüğüm değerli çalışma arkadaşlarım Uzman Dr Murat BAŞ ve Uzman Dr Elçin ERDOĞAN YÜCEL'e,

Beni bugünlere getiren ve hayatımın her anında yanımda olan canım annem, kıymetli babam ve sevgili kardeşlerime,

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Dilek Göküştün

Ankara 2014

ÖZET

Üremik kaşıntı (ÜK), kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda en sık görülen ve en önemli dermatolojik semptomdur. Prevelansı %50-90 arasında değişmektedir. Hemodiyaliz (HD) ile ilgili gelişmelere rağmen sıklığı azalmakla beraber görülmeye devam etmektedir. Etyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Yaşam kalitesini ve morbiditeyi olumsuz yönde etkilemektedir.

Multifonksiyonel bir vitamin olan D vitamini önemli bir immunmodülatör role sahiptir. KBY olan hastalarda 1,25 dihidroksi vitamin D'nin [1,25(OH)₂D] yanında 25 hidroksi vitamin D [25(OH)D]'nin eksikliği de bilinmektedir.

Bu çalışmada HD hastalarında 25(OH)D düzeyleri ile (ÜK)arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Kaşıntıyı değerlendirmek için Ankara Başkent Üniveristesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı'nda izlenmekte olan KBY tanılı en az altı aydır haftada üç gün dört saat HD tedavisi gören hastalara bir anket uygulandı. Kaşıntısı olan 47 hasta çalışma grubu, olmayan 47 hasta da kontrol grubu olarak seçildi. Kaşıntı şiddeti Görsel Analog Cetveli (Visual Analog Scale, VAS) ile değerlendirildi. Araştırmaya katılan hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), KBY etyolojileri ve HD süreleri ile son altı aylık diyaliz seansı girişinde alınan kandan elde edilen hemoglobin, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, PTH, ALP, kreatinin, ALT, CRP, albümin, total bilirubin değerleri ile hepatit serolojileri retrospektif olarak dosyalarından taranarak elde edildi. Tüm hastalardan diyaliz seansı girişinde alınan kandan 25(OH)D düzeyi çalışıldı.

Araştırmaya dahil edilen hasta sayısı 94, bu hastaların 39'u kadındı. Olguların demografik özelliklerine bakıldığında hastaların yaş ortalamaları 59,2±13,6 yıldır ve yaş aralığı 24 ile 88 yıl arasında değişmekteydi. Ortalama diyaliz süresi 7 ile 300 ay arasında değişmekteydi. Hastaların KBY etyolojileri incelendiğinde en sık nedenin diyabetik nefropati (%28,7) ve hipertansiyon (%14) olduğu belirlendi. Gruplar arasında yaş, HD süresi, kreatinin, hemoglobin, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, albümin, CRP, kalsiyum, magnezyum, ALT, ALP, PTH, total bilirubin, hepatit serolojileri ve aktif vitamin D kullanımı arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Kaşıntısı olan grupta ferritin düzeyi daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Çalışma grubunda fosfor (p=0,08) ve kalsiyumxfosfor (p=0,08) düzeyleri daha yüksek, 25(OH)D değerleri ise daha düşük bulundu (p=0,045) ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Kaşıntı kadın cinsiyette daha fazla görüldü ve istatistiksel olarak

anlamli fark bulundu($p=0,047$). Kaşintısı olan grupta cilt kuruluğu daha fazla görüldü ($p=0,003$). Kaşintının %29,8 hastada sırtta, %44,7 hastada ekstremitelere yoğun olduğu, gün içinde %34 hastada akşam, %34 hastada gece saatlerinde daha sık görüldüğu, %48,9 hastada bazen de olsa kaşintının uykuyu etkilediği tespit edildi. Kaşintısı olan %51,1 hastada kaşintı genellikle bir yıldan uzun süredir vardı ve hastaların %61,7'sinde hem yaz hem de kış mevsiminde görülmekteydi. Kaşintısı olan hastaların %53,2'sinde HD'nin kaşintıya etkisi olmadığı saptandı. Antihistaminik kullanan %42,5 hastanın %36,2'si ve topikal tedavi alan hastaların %29,8 hastanın %14,9'unda verilen tedaviye yanıt alındığı belirlendi.

Sonuç olarak; ÜK ile düşük 25(OH)D düzeyi arasında bir ilişki tespit ettik. 25(OH)D ÜK patogenezinde sorumlu bir faktör olabilir. Bu nedenle kaşintısı olan hastalarda 25(OH)D bakılmasını, bu hipotezle ilgili başka çalışmalar da yapılmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, 25 hidroksi vitamin D, Üremik kaşintı

ABSTRACT

The Relationship Between Uremic Pruritus and 25-Hydroxy Vitamin D in Hemodialysis Patients

Uremic pruritus (UP) is the most common and the most important dermatological symptom in patients with chronic kidney failure (CKF). Its prevalence varies between %50-90. Despite the recent developments in hemodialysis (HD), the frequency of UP has been decreased but still common. Its etiology and pathogenesis is not clear and affects the quality of life and morbidity in a negative way.

Vitamin D which is a multifunctional vitamin that has an important immunomodulator role. In CKF patients, 25 hydroxy vitamin D [25(OH)2D] deficiency as well as 1,25 dihydroxy vitamin D [1,25(OH)2D] is well-known phenomenon.

This study aimed to investigate the relationship between UP and the level of 25(OH)D in HD patients. To evaluate the pruritus, a questionnaire was answered by patients who received HD for 3 days and 4 hours for at least 6 months because of CKF in Ankara Başkent University Department of Nephrology. 47 patients with pruritus formed the study group and 47 patients without pruritus formed the control group. Severity of pruritus was evaluated by using Visual Analog Scale (VAS). Demographic features of patients (age, gender), etiology of CKF and duration of HD, parameters including hemoglobin, serum iron, serum iron binding capacity, ferritin, calcium, phosphor, magnesium, PTH, ALP, creatinine, ALT, CRP, albumine, total bilirubin in the blood samples which was obtained in the last 6 months for the HD and the serological markers of hepatitis were recorded retrospectively. 25(OH)D was studied in the blood which was taken at the initiation of the HD for all patients.

94 patients were enrolled the study. 39 of all was female. The mean age was $59,2 \pm 13,6$ and varied between 24-88. The mean duration time for dialysis varied between 7-300 months. The most common etiology for CKF was diabetic nephropathy (%28,7) and hypertension (%14) respectively. There were no statically significant differences in means of age, duration of HD, creatinine, hemoglobin, serum iron, serum iron binding capacity, albumine, CRP, calcium, magnesium, ALT, ALP, PTH, total bilirubin, serology of hepatitis and the use of active vitamin D between the study and control groups. Ferritin level was found higher in the pruritic group but this was not found statically significant.

Level of phosphor ($p=0,08$), calciumxphosphor ($p=0,08$) were higher and 25(OH)D ($p=0,045$) were lower in study grup. Pruritus was more common in the female gender and

it was statically significant ($p=0,047$). Skin dryness was found increased in the pruritic group ($p=0,003$). It was detected that pruritus was located in the back in the %29,8 of the patients and densified in the extremities in the 44,7% of the patients. Pruritus was common in the evenings and during the night time in the 34% and 34% of the patients respectively and may disturb the sleep in the 48,9% of the patients. 51,1% of the patients with pruritus, it had been lasting for at least one year and was seen both in summer and winter for 61,7% of them. It was established that HD was not effective on pruritus in 53,2% of the patients. Off all, 42,5% were treated with antihistaminic and 29,8% were treated with topical therapy. They had benefits from the treatment with the of 36,2% and 14,9% respectively.

In conclusion; we think that there is a relationship between UP and 25(OH)D deficiency. 25(OH)D could be a responsible factor in the UP pathogenesis. For this reason, we recommend to evaluate the 25(OH)D level in patients with pruritis and recommend to perform future studies about this hipotesis.

Key words: Hemodialysis, 25-Hydroxy Vitamin D, Uremic pruritus

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİL ve FİGÜRLER DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Kronik Böbrek Yetmezliği	3
2.1.1. Tanım ve Evrelendirme	3
2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji	5
2.1.3. Etyoloji.....	6
2.1.4. Patofizyoloji.....	6
2.1.5. Tanı	7
2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Renal Replasman Tedavisi	7
2.2.1. Diyalizin Klinik Endikasyonları	7
2.2.2. Diyalizin Göreceli Kontrendikasyonları	8
2.2.3. Diyaliz Prensipleri	8
2.2.4. Hemodiyaliz.....	9
2.2.4.1. Hemodiyaliz Avantajları	10
2.2.4.2. Hemodiyaliz Dezavantajları	10
2.2.4.3. Hemodiyaliz Komplikasyonları	10
2.2.4.4. Diyaliz Etkinliği Parametreleri.....	11
2.2.5. Periton Diyalizi	12
2.2.6. Böbrek Transplantasyonu	12
2.3. Üremik Sendrom	13
2.3.1. Üremik Sendromda Klinik.....	13
2.3.1.1. Kardiyovasküler Bulgular	13
2.3.1.2. Nörolojik Bulgular	14
2.3.1.3. Gastrointestinal Bulgular.....	15

2.3.1.4. Hematolojik Bozukluklar	15
2.3.1.5. Kemik Bozuklukları	15
2.3.1.6. Endokrin ve Metabolik Bozukluklar	16
2.3.1.7. Deri Bulguları.....	16
2.4. Üremik Kaşıntı	17
2.4.1. Epidemiyoloji ve Klinik.....	20
2.4.2. Patofizyoloji.....	21
2.4.2.1. İmmun Sistem ve İnflamasyon	21
2.4.2.2. Opioid Sistem	22
2.4.2.3. Kuru Cilt (kserozis)	22
2.4.2.4. Mast hücreleri ve Otokoidler.....	23
2.4.2.5. Nöropatik Mekanizmalar.....	23
2.4.2.6. Sekonder Hiperparatiroidizm	24
2.4.3. Üremik Kaşıntı Tedavisi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Araştırmanın Şekli	34
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikler	34
3.3. Evren ve Örneklem	34
3.4. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	51
7. KAYNAKLAR.....	52
8. EKLER	64

KISALTMALAR ve SİMGELER

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AKO	: Albüminin kreatinine oranı
ADE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ADKH	: Adinamik kemik hastalığı
Al	: Alüminyum
ALP	: Alkalen fosfataz
BUN	: Kan üre nitrojeni
Ca	: Kalsiyum
CaSR	: Calcium sensitive reseptör (Kalsiyum duyarlı reseptör)
CRP	: C reaktif protein
DM	: Diyabetes mellitus
DOPPS	: Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (Diyaliz sonuçları ve uygulama modelleri çalışması)
Fe	: Demir
FeBK	: Demir bağlama kapasitesi
FDA	: Gıda ve ilaç dairesi
GFH	: Glomerül filtrasyon hızı
GLA	: Gamma linolenik asit
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KDIGO	: Kidney Diseases: Improving Global Outcomes (Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Çalışma Grubu)
Kt/V	: t: diyaliz süresi, V: ürenin dağılım hacmi, K: diyalizörün üre klirensi
KUF	: Ultrafiltrasyon sabitesi
Mg	: Magnezyum
NCDS	: National Cooperative Dialysis Study (Ulusal kooperatif diyaliz çalışması)
NKF- KDOQI	: National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (Amerikan Ulusal Böbrek Vakfı, Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi)
P	: Fosfor
PD	: Periton diyalizi

PTH	: Paratiroid hormon
RAAS	: Renin anjitenzin aldesteron sistemi
RANK	: Reseptor activator of NF-Kappa b (NF-Kappa B reseptör aktivatörü)
RRT	: Renal replasman tedavileri
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
TGF- β	: Transforme edici büyüme faktörü β
TSH	: Tiroid stimulan hormon
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
ÜAO	: Üre azalma oranı
ÜK	: Üremik kaşıntı
VAS	: Visual analog scale (görsel analog cetveli)
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
VDR	: Vitamin D reseptörü

TABLÖLARDIZİNİ

	Sayfa no
Tablo 1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tanımlayıcı Kriterleri	3
Tablo 2. Kronik Böbrek Yetmezliği Nedenleri	4
Tablo 3. Kronik Böbrek Yetmezliği Evreleri	5
Tablo 4. Türkiye’de KBY Nedenleri ve Dağılımı.....	6
Tablo 5. Hemodiyaliz Komplikasyonları	11
Tablo 6. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Görülen Deri Bulguları.....	17
Tablo 7. Araştırmaya Dahil Edilen Tüm Olguların Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları	37
Tablo 8. Gruplara Göre Yaş ve Biyokimyasal Değerlerin Dağılımı.....	38
Tablo 9. Gruplar Arasında KBY Nedenlerinin Dağılımı	39
Tablo 10. Gruplar Arasında Aktif Vitamin D Kullanımı Dağılımı	39
Tablo 11. Gruplar Arasında Hepatit Serolojisi Dağılımı	40

ŞEKİL ve FİGÜRLER DİZİNİ

	Sayfa no
Şekil 1. Kaşıntı İletimi	18
Şekil 2. D Vitamini Metabolizması.....	28
Şekil 3. Kaşıntı Durumuna Göre Cilt Kuruluğu Varlığı Dağılımı	41
Şekil 4. Kaşınan Bölgelerin Dağılımı	41
Şekil 5. Çalışma Grubunda Mevcut Kaşıntı Süresi.....	42
Figür 1. VAS Skalası	20

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), klasik tanımı ile fonksiyone böbrek kitlesinin kaybına bağlı glomerül filtrasyon hızının kalıcı olarak azaldığı ve biriken üremik toksinlerin tüm sistemleri etkilediği klinik durumdur. KBY, artan sıklığı, yüksek maliyeti, kötü prognostik seyri nedeniyle dünya genelinde halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmaktadır (1).

Deri de etkilenen organlardan birisidir ve KBY'ye bağlı deri bulguları oldukça değişkendir. Kaşıntı KBY'de en sık görülen yakınmalardan biri olarak dikkati çekmektedir (2,3). Kaşıntı altta yatan farklı etyolojilere bağlı olarak ortaya çıkan, oldukça sık rastlanan ve yaşla birlikte artış gösteren bir semptomdur. Birçok deri hastalığının önde gelen bulgusu olsa da hastaların %10-50'sinde sistemik bir hastalığın belirtisi olabilmektedir (4).

KBY'ye bağlı gelişen kaşıntı üremik kaşıntı (üremik pruritus) olarak bilinmektedir. Çok sık görülmektedir ve prevalansı %50-90 arasında değişmektedir (5). Üremik kaşıntı (ÜK) denmesine rağmen akut böbrek yetmezliğine bağlı üremide görülmez. Sadece KBY olan hastalarda görülmektedir (6). Hayatı tehdit edici bir semptom olmasa da hastaların yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir (7). Günümüzde ÜK etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir, birçok neden ileri sürülmüş olsa da daha çok multifaktöriyel etmenler üzerinde durulmaktadır (8-10). Üremi, cilt kuruluğu, kalsiyum, fosfor, magnezyum gibi iki değerlikli iyonlar, sekonder hiperparatiroidi, histamin, serum A vitamin seviyesinde artış patogeneizde rol alabilirler. Ancak bunların ÜK'da sorumlu olduklarını kanıtlayacak yeterli veri yoktur (11).

Vitamin D'nin, kalsiyum, fosfor ve parathormon metabolizması üzerinde, vücudun büyüme ve gelişmesi üzerinde, hücrelerin farklılaşması, beyin gelişimi, bağışıklık ve savunma sistemleri üzerinde birçok önemli etkileri olduğu bilinmektedir. İmmün sistem hücrelerinin gelişimi ve düzenlenmesi üzerine etkileri olduğu da gösterilmiştir. Bakteriyal ve viral enfeksiyonlara karşı immünolojik cevapta artış ve otoimmün hastalık gelişiminin engellenmesi gibi önemli etkileri vardır. Vitamin D eksikliğinin raşitizm ve osteomalasinin yanı sıra multipl skleroz, tip 1 diyabet, prostat ve kolorektal kanserler başta olmak üzere bazı kanser türleri ve bağışıklık sistemiyle bağlantılı hastalıklara, enfeksiyonlara yatkınlığa yol açtığı gösterilmiştir. Devam eden çalışmalar D vitaminini, astım, diğer atopik hastalıklar ve alerji uzmanlarına başvuran otoimmün hastalıkları içeren geniş bir hastalık yelpazesinin altında yatan immunolojik mekanizmalarda santral bir medyatör olarak tanımlamıştır.

Diyalize giren KBY'li hastalarda 25 hidroksi vitamin D [kalsidiol, 25(OH)D] düzeylerinin normal popülasyona göre düşük olduğu bilinmektedir ve yapılan çalışmalarda düşük D vitamini düzeylerine sekonder hiperparatiroidi eşlik etmektedir. Bunun nedenleri; glomerül filtrasyon hızının (GFH) azalması, üriner yoldan 25(OH)D ve vitamin D bağlayıcı protein kaybının yüksek olması, diyet nedeniyle D vitamini içeren besin alımının azalması, vitamin D'nin endojen sentezinin 60 yaş üstündeki bireylerde deride melanin artması sonucu güneş ile temasın azalmasına bağlı azalması ve hemodiyaliz ile kayıp sayılabilir (12-14). Biyolojik sistemlerde 25 hidroksi vitamin D eksikliğinin önemli etkileri vardır.

Amacımız hemodiyalize giren, kaşıntısı olan ve olmayan olgularda 25(OH)D düzeyi bakarak kaşıntı ile 25(OH)D düzeyi arasındaki ilişkiyi saptamak, 25(OH)D eksikliği saptanması durumunda ÜK'sı olan hastalarda 1,25 dihidroksi vitamin D'nin [1,25(OH)₂D] yanı sıra 25(OH)D'nin de verilip verilmemesi konusunda araştırmalar yapılmasına ışık tutmak ve hastaların yaşam kalitesini artırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Kronik Böbrek Yetmezliği

2.1.1. Tanım ve Evrelendirme

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, ilerleyici ve geri dönüşsüz nefron kaybı ile karakterize bir sendromdur. KBY, böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,7m²'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (15, Tablo1).

Tablo 1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tanımlayıcı Kriterleri

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

KDIGO KILAVUZU 2004

Kronik böbrek yetmezliği, erken evrede asemptomatik iken ileri evrelerde semptomlar belirmeye başlar. Hastaların klinik semptom ve bulguları, böbrek yetmezliğinin patolojisi, derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. GFH, 35-50 ml/dakika'nın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. GFH, 20-25 ml/dakika olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. GFH değeri 15 ml/dakika'nın altına inince de son dönem böbrek yetmezliğinden(SDBY) bahsedilir (16). KBY sıklıkla (SDBY) ile sonuçlanan ve pek çok etyolojik sebebi olan patofizyolojik bir süreçtir (Tablo 2). SDBY ise böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden, üremiden korunmak için hastaya sürekli olarak diyaliz ya da organ nakli gibi renal replasman tedavilerinin (RRT) uygulandığı klinik bir tablodur(17).

Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından üremik sendroma kadar değişen bir spektrum gösterir. Aslında böbrek yetersizliğinin evreleri

birbirinin içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak fonksiyonel değişikliklere göre evreleme klinik ve tedavi planlanması açısından yararlıdır (15). KBY tanım ve sınıflaması 'National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative' (NKF-KDOQI) kılavuzunda 2002 yılında yayınlanmış, 2004 yılında 'Kidney Disease Improving Global Outcomes' (KDIGO) tarafından tekrar düzenlenerek kabul edilmiştir (18,19). Buna göre KBY 5 evrede sınıflandırılmıştır. Evre 3-5 sadece GFH ile tanımlanabilirken; evre 1 ve 2 için inatçı proteinüri, hematüri, albüminüri veya yapısal bozukluklar bulunmalıdır. Böbrek yetmezliğinin evreleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Kronik Böbrek Yetmezliği Nedenleri

Diyabetik glomeruloskleroz*

Hipertansif nefroskleroz

Glomeruler hastalıklar

Glomerulonefritler

Amiloidozis, hafif zincir hastalığı*

Sistemik lupus eritematozus, Wegener granülomatozu*

Tübülointerstisiyal hastalıklar

Reflü nefropatisi (kronik pyelonefritler)

Analjezik nefropatisi

Obstruktif nefropati (taş, benign prostat hipertrofisi)

Myelom böbreği*

Vasküler hastalıklar

Skleroderma*

Vaskülitler*

Renovasküler böbrek yetmezliği (iskemik nefropati)

Ateroembolik böbrek hastalığı*

Kistik hastalıklar

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

Medüller kistik böbrek hastalığı

*böbreği tutan sistemik hastalıklar

Tablo 3. Kronik Böbrek Yetmezliği Evreleri

Evre	GFR (ml/dk/1.73 m ²)	Tanım
1	≥ 90	Böbrek hasarı ile birlikte normal veya artmış GFH
2	60–89	Böbrek hasarı ile birlikte hafifçe azalmış GFH
3A	45–59	Böbrek hasarı olsun veya olmasın GFH’da anlamlı azalma
3B	30–44	
4	15–29	Böbrek hasarı olsun veya olmasın GFH’da ciddi azalma
5	<15	Böbrek yetmezliği

Klinik uygulamada albüminüri böbrek hasarının değerlendirildiği en sık belirteçtir. Albüminüri, makromoleküllere artmış geçirgenliği gösterir. Primer böbrek hastalığını veya sistemik hastalıkların böbrek tutulumunu yansıtabilir. Hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, sigara, obezite gibi durumlarda yaygın endotel hasarını gösterir (20). KDIGO tarafından spot idrarda albümin kreatinin oranı (AKO) kullanımıyla yeni bir sınıflama oluşturulmuştur (1,19). Buna göre; Evre A1; AKO’nun 30 mg/g’den düşük (<3,4 mg/mmol) değerleri, evre A2; AKO’nun 30-300 mg/g (3,4-34 mg/mmol) arasında olduğu değerleri; evre A3 ise AKO’nun 300 mg/g’den yüksek (>34 mg/mmol) olduğu değerleri gösterir. AKO’nun 30 mg/g üzerinde olması anormal kabul edilmiştir (21,22). AKO 30 mg/g’den yüksek bireylerde GFH>60 ml/dakika olsa bile artmış mortalite, KBY ve SDBY riski mevcuttur (23). AKO 10-29 mg/g olduğu normal değerlerde dahi risk artışı gösterilmiştir (24).

2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji

Kronik böbrek yetmezliği, tüm dünyada sıklığı giderek artan bir sağlık sorunudur. Türk Nefroloji Derneği verilerine göre SDBY prevalansı milyon nüfus başına 809, insidansı 236 olarak hesaplanmıştır. RRT alan hastaların sayısında artış eğilimi devam etmiş, 2011 yılı sonunda toplam 60443 hastanın RRT aldığı saptanmıştır (25).

2.1.3. Etyoloji

Kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri çeşitli olup, bu nedenler toplumlar arasında büyük değişkenlik gösterir (15). Özellikle son yirmi yılda SDBY insidansında dramatik bir artış olmuş, KBY'nin etyolojisinde ise göreceli bir değişiklik olmuştur. Geçmişte KBY'nin en sık nedeni glomerulonefrit iken, günümüzde ise diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Etyolojideki bu değişikliğin nedeni glomerulonefritlerden korunma ve etkin tedavi ile diyabetli ve hipertansiyonlu hastalarda mortalitenin azalmış olmasıdır. İlerlemiş KBY ile başvuran hastalarda altta yatan hastalığın saptanması mümkün olmayabilir (26). Tablo 4'te Türk nefroloji derneği verilerine göre 2011 yılında hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda etyolojik dağılım gösterilmektedir.

Tablo 4. Türkiye'de KBY Nedenleri ve Dağılımı

Etyoloji	Yüzde (%)
Diyabetes mellitus	%32
Hipertansiyon	%28
Glomerulonefrit	%7
Polikistik böbrek hastalığı	%5
Piyelonefrit	%3
Amiloidoz	%2
Renal vaskülerhastalık	%1
Diğer	%7
Etyolojisi bilinmeyen	%14
Bilgisi bulunmayan	%1

2.1.4. Patofizyoloji

Kronik böbrek yetmezliğinin patofizyolojisi altta yatan primer hastalığa özgü başlatıcı mekanizmalar içerir. Böbreğin iş gören kitlesinin azalması geride kalan nefronlarda vazoaktif moleküller, sitokinler, büyüme faktörlerinin etkisi ile kompensatuvar hipertrofiye neden olur. Sonuçta kısa süreli bu değişiklikler kalan nefronlarda skleroza zemin hazırlayan değişikliklere yol açar. Bu da altta yatan hastalıktan bağımsız olarak glomerüllerde skleroza yol açar. Geride kalan nefronların fonksiyonlarını azaltan bu patolojik yol altta yatan sebep inaktif hale gelse bile devam eder. Artmış intrarenal renin

anjiotensin aldesteron sistemi (RAAS) ve kısmen transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi büyüme faktörleri aracılığı ile hem başlangıçtaki adaptif hiperfiltrasyona hem de daha sonra oluşan hipertrofi ve skleroza katkıda bulunur. KBY'nin gelişme riskindeki kişisel farklılıklar, kısmen kodlanan gen komponentlerinin değişiklikleri ile açıklanabilir (26). Sistemik hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidemi, diyetle yüksek protein ve fosfor alınması, intertisyel nefrit varlığı KBY'nin ilerlemesine katkıda bulunan faktörlerdir (27).

2.1.5. Tanı

Düşük GFH, önemli proteinüri ya da renal parankimal orjinli anormal idrar sedimentinin gösterilmesi kronik böbrek hastalıklarının klinik tanısını koydurur (28). Laboratuvar testleri ve görüntüleme çalışmaları faydalı olabilir. Hiperfosfatemi, hipokalsemi, artmış paratiroid hormon (PTH) ve kemik alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri metabolik kemik hastalığını ve kronikleşmeyi gösterir. Normokrom normositer anemi sürecin bir süredir devam etmekte olduğunu, bilateral azalmış böbrek boyutu ise KBY'yi gösterir (26).

2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Renal Replasman Tedavisi

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda renal replasman tedavileri; periton diyalizi (PD), hemodiyaliz (HD) ve renal transplantasyondur (16). SDBY bulunan hastalar zaman içerisinde her üç tedaviden de yararlanmak zorunda kalabilirler. Türkiye'de 2011 yılı sonunda renal replasman tedavileri (RRT) alan SDBY hastalarının %82'si HD, %8'i PD, %10'u renal trans hastasıdır (25). KBY süreci sırasında izlenen olgular GFH 30 ml/dakika'nın altına düşünce RRT metodlarının avantajları ve dezavantajları açısından bilgilendirilmelidir (29).

2.2.1. Diyalizin Klinik Endikasyonları

- Akut böbrek yetmezliği
- Kronik böbrek yetmezliği: KBY olan hastalarda kreatinin klirensi 10 ml/dakika'nın altına inince kronik diyaliz tedavisine başlanır ancak bazı hastalarda kreatinin klirensi bu değerlere düşmeden çeşitli nedenlerle

hipervolemi, hiperpotasemi, asidoz ve üremik komplikasyonlar (perikardit, plörit, ensefalopati veya nöropati, üremik kanama diyatezi) gelişebilir. Bu hastalar konservatif tedavi ile düzeltilemez ise acil diyaliz tedavisine ihtiyaç duyarlar. Diüretiklere dirençli sıvı yüklenmesi, antihipertansif tedaviye yeterli yanıt vermeyen hipertansiyon, inatçı bulantı kusma, malnütrisyon varlığı KBY olan hastalarda diyaliz endikasyonları olarak sayılabilir.

- Hiperpotasemi
- Hiperkalsemi
- Hiperürisemi
- Metabolik asidoz
- İleri derecede sıvı, sodyum dengesizliği (hipervolemi, hiponatremi)
- Yüksek doz ilaç alımı ve zehirlenmeler

2.2.2. Diyalizin Göreceli Kontrendikasyonları

Diyaliz tedavisinin mutlak bir kontrendikasyonu yoktur ancak böbrek yetmezliğine eşlik eden bazı hastalıkların varlığında göreceli kontrendikasyon vardır. Bu hastalıklar;

- Alzheimer hastalığı
- Multi infarkt demans
- Hepatorenal sendrom
- Ensefalopati ile ilerlemiş siroz
- İlerlemiş malignite (tek istisna multiple miyelom)

2.2.3. Diyaliz Prensipleri

Diyaliz yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı solüt değişimini esas alan bir tedavi şeklidir. Su ve küçük molekül ağırlıklı maddeler membrandan kolayca geçerken proteinler gibi büyük molekül ağırlıklı maddeler geçemezler. Sıvı solüt hareketi genellikle hastanın kanından diyalizata doğru olduğundan bu diyalizatin uzaklaştırılması ile hastanın sıvı solüt dengesizliği normal değerlere yaklaştırılmış olur. Diyalizin iki temel prensibi; difüzyon ve ultrafiltrasyondur. Difüzyon, konsantrasyon farkına bağlı solütlerin yer değiştirmesidir. Difüzyon hızını ve yönünü etkileyen faktörler; konsantrasyon gradiyenti, solütlerin molekül ağırlığı ve

membran direncidir. Konsantrasyon gradiyenti arttıkça difüzyon hızı artarken, moleköl ağırlığı ve membran direnci arttıkça difüzyon hızı azalır.

Ultrafiltrasyon veya konvektif transport ise suyun ve suyu takiben solütlerin membranın diğer tarafına hareketidir (16,30-32). Bir membrandan su geçişi iki nedenle olur. Bunlardan birincisi hidrostatik basınç, diğer neden ise osmotik basınçtır. Hidrostatik basınç yolu ile ultrafiltrasyonun arttırılabilmesi özelliği HD'de kullanılan her cins membran için aynı değildir. Bazı membranlar por ve kalınlık özellikleri nedeni ile suyu daha fazla geçirirken, diğerleri suyu daha az geçirebilirler. Bir diyalizöre uygulanan 1 mmHg hidrostatik basınçla o diyalizörden bir dakikada alınan ultrafiltratın ml cinsinden miktarına o diyalizörün ultrafiltrasyon sabitesi (KUF) denir. KUF değeri ne kadar fazla ise o diyalizörden daha kolay ve bol ultrafiltrasyon sağlanabilir (33-35).

2.2.4. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz hastadan alınan kanın antikoagölasyonla vücut dışında bir makine yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek, sıvı solüt içeriğinin yeniden düzenlenip hastaya geri verilmesi işlemdir. Deneysel olarak ilk diyaliz 1913 yılında bilateral nefrektomize köpeklere uygulanmıştır. İnsanda ilk HD uygulaması ise 1946 yılından Willem Johan Kolff tarafından akut böbrek yetmezliği tedavisinde uygulanmış, 1960'lı yıllardan itibaren SDBY olan hastaların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. HD işleminin gerçekleştirilmesi için erişkinlerde 200-600 ml/dakika hızında yeterli kan akımı sağlanmalı bunun için de kalıcı veya geçici vasküler giriş yolu gerekmektedir. Geçici vasküler yolun sağlanması için günümüzde en yaygın olarak kullanılan yöntem çift lümenli bir kateterin femoral, subklaviyan veya internal juguler vene yerleştirilmesidir. Kalıcı vasküler giriş yolları ise arteriyovenöz greft, arteriyovenöz fistül ve kalıcı kateterdir. Arteriyovenöz fistül, arter ile ven arasında bir pencere açılmasıdır. Sıklıkla distalden başlayarak ön kol ve kol kullanılır (36).

Hemodiyaliz işleminin üç ana bileşeni; diyalizör (filtre), solüt klirensi için belirli bir kimyasal kompozisyonda sıvı (diyalizat) ve pompa yardımıyla kan diyalizat dolaşımını sağlayan sistemdir. Yarı geçirgen bir membranın bir tarafında kan akarken, diğer taraftan osmotik olarak dengede elektrolitleri ve glukozu içeren diyaliz sıvısı akar. Maksimum konsantrasyon farkını sağlamak için kan ve diyaliz sıvısı karşıt yönlerde akarlar. Yarı geçirgen membranın porları su molekülleri ve küçük moleköl ağırlıklı solütlerin diyalizata geçmesine izin verirken, kan hücreleri ve protein gibi yüksek moleköl ağırlıklı maddeler

kanda kalır (37). Böylece diyaliz sıvısında bulunmayan üre, kreatinin, fosfor ve daha birçok üremik toksin membrandan geçerek diyaliz sıvısına karışır, bu sıvının uzaklaştırılması ile de vücuttan atılmış olur. Kronik HD tedavisi haftada üç kez 4-6 saat ara ile uygulanır.

2.2.4.1. Hemodiyaliz Avantajları

- Hergün değil haftada 3 kez uygulanır
- Atık maddeler vücuttan hızla uzaklaştırılır
- Peritona ait komplikasyonlarla karşılaşmaz
- Hastaneye yatma gereksinimi daha az
- Malnütrisyon daha az görülür

2.2.4.2. Hemodiyaliz Dezavantajları

- Fistül için cerrahi girişim gerekmesi
- Tedavi sırasında iğneler kullanılması
- Diyaliz sonrası hastanın kendini iyi hissetmesi fakat metabolik değişiklikler nedeniyle bir sonraki diyaliz seansı öncesinde hastanın kendini rahatsız hissetmesi

2.2.4.3. Hemodiyaliz Komplikasyonları

Hemodiyaliz, SDBY olan hastalarda hayat kurtarıcı bir tedavidir. Diyaliz tedavisindeki teknolojik gelişmelere rağmen sık ve önemli komplikasyonları görülmektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Hemodiyaliz Komplikasyonları

Akut komplikasyonlar	Kronik komplikasyonlar
Hipotansiyon	Kardiyovasküler hastalıklarda hızlanma
Kas krampları	Hipertansiyon
Bulantı, kusma	Üremik kemik hastalığı (Renal osteodistrofi, adinamik kemik hastalığı, diyaliz amiloidi)
Baş, sırt ve göğüs ağrısı	Alüminyum intoksikasyonu
Titreme, ateş	Serozit (Perikardit, diyaliz asiti, plevral efüzyon)
Kanama, hemoliz	Vasküler yol infeksiyonları ve tromboz
Lökopeni ve akciğerde lökosit sekestrasyonu	Nörolojik komplikasyonlar (Diyaliz demansı, wernicke ensefalopatisi, polinöropati, mononöropati, uyku bozuklukları)
Hipoksi	Psödogut, tenosinovit, karpal tünel sendromu
Elektrolit dengesizlikleri	Pruritus (kaşıntı), cilt kuruluğu (kserozis)
Kaşıntı	Malnütrisyon
Diyaliz disequilibrium sendromu	Hepatit (HBV ve HCV infeksiyonları)
Hava embolisi	Diyaliz amiloidi (Beta-2 mikroglobulin birikimine bağlı)
Aritmi	Edinsel kistik hastalık
Konvülsiyon	Oküler komplikasyonlar (katarakt, retina dekolmanı, maküla ödemi, retinal hemoraji, optik nöropati)
Kalp tamponadı	

2.2.4.4. Diyaliz Etkinliği Parametreleri

Hemodiyaliz tedavisinin sık kullanılması, SDBY hastalarının mortalite ve morbiditesi açısından HD yeterliliğini ön plana çıkarmıştır. HD yeterliliğinin göstergesi olarak uzun süre hasta sürveyleri kullanılmış, morbidite ve hayat kalitesi daha sonra gündeme gelmiştir. Bu tedavinin yeterliliğinin bazı parametrelerle değerlendirilmesi ilk olarak 1983 yılında yayınlanan National Cooperative Dialysis Study (NCDS) çalışmasının ardından başlamıştır. Bu çalışmada hafta ortası diyaliz öncesi kan üre azotu (BUN) yerine zaman ortalamalı olarak ölçülen TACüre kullanılmış, TACüre düzeyi yüksek HD grubunda mortalite ve morbidite yüksek bulunmuştur. Sonucun ikinci önemli belirleyicisi olan diyaliz hastalarında protein alımının eşdeğeri, protein katabolizma hızı (PCR) olarak

bulunmuş, üre düzeyinin belli seviyede tutulabilmesi için diyaliz yeterliliğinin doz olarak kantifiye edilmesi vurgulanmıştır (38).

1985'te Sargent ve Gotch tarafından yayınlanan başka bir çalışmada diyaliz dozu üre klirensini esas alan bir modele göre tanımlanmıştır (39). Bu çalışma sonucunda klinikte kullanılan üre kinetik modellerinden biri olan, fraksiyonel üre klirensini belirten Kt/V oranı ortaya çıkmıştır. Bu oran birimsiz bir değer olup K ; diyalizörün üre klirensini (ml/dakika veya L/saat), t ; diyaliz tedavi süresini (dakika veya saat), V ; üre dağılım hacmini belirler. $Kt/V=1,0$ olduğunda diyaliz esnasında üreden temizlenen plazma hacmi üre dağılım hacmine eşit demektir. Üre azalma oranı (ÜAO), üre kinetik modellerinden diğer bir hemodiyaliz yeterliliği değerlendirme parametresidir. Bir HD boyunca BUN azalma yüzdesini gösterir. $ÜAO(\%)=100 \times (1 - \text{BUN HD sonra} / \text{BUN HD önce})$ formülüyle hesaplanır.

National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative kılavuzunda haftada üç gün beş saatten az HD dozu için önerilen minimal doz Kt/V için 1,2; ÜAO için % 65 olmalıdır. Hedef düzeyler ise Kt/V için 1,4; ÜAO için % 70 olmalıdır (40). Diyaliz dozu dışında nutrisyon durumu, anemi, komorbid hastalıkların varlığı, sosyoekonomik durum, HD için kullanılan membran tipi HD hastalarının mortalite ve morbiditesini etkileyen diğer faktörlerdir (41).

2.2.5. Periton Diyalizi

İlk olarak 1920'lerde Ganter tarafından insanlar üzerinde uygulandı. PD, periton boşluğuna verilen fizyolojik konsantrasyonlarda elektrolit ve değişen konsantrasyonlarda glukoz içeren diyalizat solüsyonunun 3-6 saat arasında değişebilen bekleme süresi sonunda boşaltılması esasına dayanan kapalı bir sistemdir. Vücutta biriken toksik maddeler ve su, difüzyon ve ultrafiltrasyon ile periton membranı aracılığı ile diyalizata geçer. PD'nin bileşenleri; PD kateteri, bu solüsyonu periton boşluğuna iletecek diyaliz seti ve steril diyaliz solüsyonudur (42,43).

2.2.6. Böbrek Transplantasyonu

Günümüzde böbrek transplantasyonu SDBY'nin en seçkin tedavi yöntemidir. Hasta rehabilitasyonunun üst düzeyde oluşu ve yaşam süresine olan olumlu etkileri nedeni ile transplantasyon, diyaliz yöntemlerine göre daha üstün bir tedavi yöntemidir. Canlı ya da

kadavra donörlerden yapılabilir. Transplantasyon öncesi diyaliz işlemine hiç gerek duyulmamışsa preempitif transplantasyondan söz edilir. Transplantasyonla ilgili ilk girişimler yirminci yüzyıl başlarında başlamış olmasına karşın, ilk başarılı transplantasyon ameliyatı 1954'te Murray ve arkadaşlarınca ABD'de yapılmıştır. Daha sonraki dönemde immunsupresif tedavilerdeki gelişmelere paralel olarak, günümüzdeki modern transplantasyon aşamasına gelinmiştir (44).

2.3. Üremik Sendrom

Böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun tüm sistemlere yansmasıyla oluşan sistemik bir intoksikasyonu gösteren belirti ve bulgulardan oluşan bir sendrom olarak tanımlanır. Böbrek yetmezliğinde biriken çok sayıda toksik metabolik ürün üremik sendromdan sorumlu tutulmuştur. Üremide biriken en muhtemel toksinler aminoasit ve proteinlerin son ürünleridir. Üreminin klinik semptomları ile bu ürünlerin kandaki seviyeleri zayıf ilişkilidir çünkü üremide aynı zamanda böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonunda bozulmaktadır. Bunun sonucunda karbonhidrat, yağ, protein metabolizma bozukluğu, enerji kullanımında yetersizlik, metabolik kemik hastalığı, anemi ve malnütrisyon oluşur. Ayrıca insülin, glukagon, PTH, seks hormonları ve prolaktin gibi birçok hormonun plazma düzeyinde değişiklik, eritopoetin ve 1,25(OH)₂D hormonlarının düzeyinde azalma olur. Özet olarak; üremik sendrom patofizyolojisi üç alanda fonksiyon yetersizliğine ayrılabilir: Bunlardan birincisi protein metabolizması son ürünlerinin birikmesi, ikincisi biriken toksinlerin sonucunda sıvı elektrolit dengesi ve hormon düzenleme gibi böbrek fonksiyonları kaybı, üçüncüsü ise ilerleyici sistemik enflamasyon ile bunun vasküler ve nutrisyonel sonuçlarıdır (45,46).

2.3.1. Üremik Sendromda Klinik

2.3.1.1. Kardiyovasküler Bulgular

Kardiyovasküler bulgular, ilerleyici KBY olan hastalar arasında karşılaşılan en sık morbidite ve mortalite nedenidir; bunlar arasında sıvı yükü, ödem, sistemik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, ritm bozuklukları ve üremik perikardit yer alır. Sistemik hipertansiyon ön planda sıvı yüküne bağlıdır, sorumlu diğer faktörler hiperreninemi ve eritropeoetin tedavisidir. KBY olan hastalarda

hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi geleneksel risk faktörleri ile sıvı yükü, glukoz intoleransı ve hiperparatiroidi gibi geleneksel olmayan risk faktörlerinin sıklığının artması sonucu hızlanmış bir ateroskleroz vardır. İlerlemiş KBY olan hastalarda sol ventrikül hipertrofisi görülür; bunun gelişmesine hem arteriyel hipertansiyonun hem de aneminin katkısı vardır. Kalp yetmezliği çok sayıda faktöre bağlıdır; ana faktörler sıvı yükü, hipertansiyon, anemi, iskemik kalp hastalığı ve üremik kardiyomyopati'dir. Ritm bozuklukları sıklıkla elektrolit bozukluklarına, metabolik asidoza, ileti sisteminin kalsifikasyonuna, iskemiye ve miyokard disfonksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Üremik perikardit, ilerlemiş üremisi olan olguların %6-10'unda görülür, diyalize başlanmasından hemen önce veya sonrasında saptanabilir, yüksek kan üre düzeyleri (60 mg/dl) ile birlikte ve olguların en azından %50'sinde hemorajik perikard efüzyonu görülür.

2.3.1.2. Nörolojik Bulgular

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hızlanmış ateroskleroza bağlı olarak serebrovasküler olaylar siktir. Üremik ensefalopati, ilerlemiş üremisi olan olgularda görülür; bu tabloda uykusuzluk, uyku düzeninde değişiklikler, konsantrasyon yeteneğinin bozulması, hafıza kaybı, konfüzyon, disoryantasyon, duygu durumunda değişkenlik, anksiyete, depresyon ve bazen halüsinasyonlar görülür. Ensefalopati tedavi edilmezse jeneralize konvülsiyonla, koma ve ölüme kadar giden tablolar olabilir. Diğer bulgular arasında dizartri, tremor ve myoklonik hareketler yer alır. İleri evrelerde reflekslerde artış, klonus ve Babinski bulgusu gelişebilir. Elektroensefalogramda kortikal aktivitede yaygın bir yavaşlama görülür. Diyaliz, üremik ensefalopati bulgularının birçoğunu düzeltir. Diğer bir komplikasyon periferik nöropatidir; bu durum tipik olarak sinsi bir şekilde alt ekstremitelerde mikst simetrik bir polinöropati ile ortaya çıkar. Üst ekstremiteleri etkileyebilirse de bu durum alt ekstremitelerin tutulmasından sonra görülür. Duyusal bozukluklar arasında huzursuz bacak sendromu ve ayaklarda yanma hissi yer alır; bunlar bazen hastanın dolaşmasını engelleyecek kadar ciddi olabilir. Motor bozukluklar, duysal bozukluklardan sonra ortaya çıkar. Ekstremitelerde güçsüzlük, duruş bozukluğu, derin tendon reflekslerinde azalma, bazen paraparezi ve hatta paralizi ile kendini gösterir. Otonom sinirler de etkilenebilir; bu durumda da ortostatik hipotansiyon, terleme bozuklukları, impotans ve Valsalva manevrasına anormal yanıt ile karşılaşılabilir.

2.3.1.3. Gastrointestinal Bulgular

İştahsızlık, bulantı, kusma ilerlemiş böbrek yetmezliğinin tipik bulgularıdır. İştahsızlık genelde daha erken başlar, aralıklı olabilir, bazen belirli gıdalara karşı gelişir. Bulantı başlangıçta sabahları ortaya çıkar. Bu semptomlara ek olarak protein ve enerji metabolizmasındaki bozukluklar, diyabetik hastalardaki gastroparezi gibi komorbid durumlar ve ilaçların yan etkileri sıklıkla malnütrisyondan gelişmesine yol açar. Üremik fetor, tükrükteki ürenin amonyağa parçalanması sonucunda nefesteki idrar kokusuna benzer kokudur; genellikle hoş olmayan metalik bir tat şeklinde algılanır. Diğer bulgular arasında sindirim kanalının her yerinde enflamatuvar ve/veya ülseratif lezyonların sıklığının artışı ve gastrointestinal kanamalar yer alır.

2.3.1.4. Hematolojik Bozukluklar

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hemen her zaman normokrom normositer bir anemi gelişir. Bu durum, temel olarak böbrekler tarafından eritropoetin üretiminin azalmasına bağlıdır. Anemiye başka faktörlerin de katkısı olabilir; bunlar arasında öncü hücrelerin eritropoetine yanıtının azalması, üremiye bağlı olarak hemolizin artması, vitamin eksiklikleri (folik asit gibi) ve gastrointestinal kanamalara bağlı olarak gelişen demir eksikliği sayılabilir. Lökosit sayısı genellikle normaldir ve infeksiyonlara yanıt olarak artar. Buna karşılık lökosit ve immün sistem fonksiyonları bozuktur bu da daha sık ve daha ciddi infeksiyon gelişmesine eğilim oluşturur. Trombosit sayısı normaldir fakat fonksiyonları bozuktur bu durum da kanama zamanını uzatarak kanamaya yatkınlık gelişmesine yol açar.

2.3.1.5. Kemik Bozuklukları

Renal osteodistrofi terimi, ilerleyici KBY hastalarında kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki bozukluklar sonucunda gelişen çeşitli kemik lezyonlarını tanımlar. Bu lezyonlar; sekonder hiperparatiroidi, osteomalazi, dinamik kemik hastalığı ve çocuklarda büyüme geriliğidir. Kalsiyum, fosfor çarpımının iyi kontrol altında olmadığı hastalarda deri altında, damarlarda, eklemlerde ve iç organlarda kalsifikasyonlarda görülür. Sekonder hiperparatiroidi, renal osteodistrofinin en sık karşılaşılan tipi olmakla birlikte, hastalarda sıklıkla baskın bir lezyonla karşılaşılır ya da çeşitli lezyonların kombinasyonu görülür. Hastaların yaklaşık tümünde kemik biyopsisinde bozukluklar görülmekle beraber, sadece

%40'ında radyolojik bozukluklar, %10'undan azında ise kemik ağrıları ve fraktürleri gibi klinik bulgular görülür. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasının uygun bir şekilde düzenlenmesi ile renal osteodistofi önlenebilir veya hafifletilebilir. Konuyla ilgili ileriki bölümde ayrıntılı bahsedilecektir.

2.3.1.6. Endokrin ve Metabolik Bozukluklar

İlerleyici KBY hastalarında cinsel fonksiyon bozuklukları sıklıkla görülür. Primer hipogonadizm sonucu impotans, infertilite ve libido azalması ortaya çıkar. Hiperprolaktinemiye bağlı olarak kadınlarda amenore ve galaktore görülebilir. Total T4, total T3 ve serbest T3 düşük olabilir fakat serbest T4, ters T3 ve tiroid stimulan hormon (TSH) normaldir bu da normal bir tiroid durumunu yansıtır. Erken dönemdeki KBY'de insülin direnci ve glukoz intoleransı (azotemik psödodiyabet) görülürken, ilerlemiş KBY'de renal katabolizmanın azalmasına bağlı olarak insülinin yarı ömrünün uzaması ve renal glukoneogenezin azalması sonucu hipoglisemi atakları sıklıkla görülür. Lipid bozuklukları arasında trigliseridlerin ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) artışı ve yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) azalması yer alır, toplam kolesterol normaldir ve lipoprotein artmış olabilir. Protein metabolizması bozuklukları olarak sentezde azalma ve katabolizmada artma görülür (47).

2.3.1.7. Deri Bulguları

Kronik böbrek yetmezliğinde etkilenmeyen organ veya sistem yok gibidir. Deri etkilenen organlardan birisidir. KBY'de görülen deri bulgularından bazıları sistemik sorunları vurgularken, sistemik lupus eritematosus hastalığında olduğu gibi bazı deri belirtileri böbrek yetmezliğine yol açan nedeni gösterebilirler. Ayrıca böbrek yetmezliğini düşündüren belirti olarak tanımlanabilecek deri bulguları bulunmaktadır fakat tanı koydurucu bulgu olarak tanımlanabilecek deri bulguları sadece bazı ileri evredeki olgularda görülmekte ve tanı koydurucu özellikleri sınırlı olmaktadır. KBY'ye bağlı deri bulguları değişkendir. Kaşıntı en sık görülen yakınmalardan biri olarak dikkati çekmektedir (2,3,48). KBY'de deri bulguları Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Görülen Deri Bulguları

Spesifik bulgular	Spesifik olmayan bulgular
Metastatik kalsifikasyon (benign nodüler kalsifikasyon, kalsifikasyon) Büllöz dermatozlar (porfiria kutenea tarda, psödoporfiria) Perforan deri hastalıkları (Kyrle hastalığı, Perforan folikülit, reaktif perforan kollagenoz) Nefrojenik fibrozan dermopati Foliküler hiperkeratoz Fototoksik reaksiyonlar Arterio-venöz şant dermatiti Psödokaposi sarkomu Amiloid Prekanseroz ve kanseroz deri lezyonları	Deri rengi değişiklikleri • Solukluk • Sarı renk değişikliği • Hiperpigmentasyon Peteşi, purpura, ekimoz, Kserozis (cilt kuruluğu), akkiz iktiyoz Elastozis Deri turgorunda azalma Üremik frost Tırnak değişiklikleri (yarım-yarım tırnak) Üremik pruritus (üremik kaşıntı) Deri infeksiyonları (onikomikoz, tinea pedis, tinea versicolor)

2.4. Üremik Kaşıntı

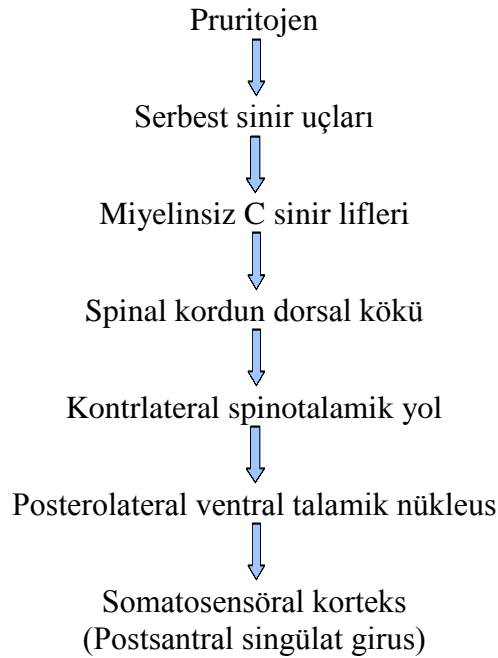
Kaşıntı kaşıma isteğine neden olan rahatsız edici duyu olarak tanımlanabilir. Kaşıntı altta yatan farklı nedenlere bağlı ortaya çıkan, oldukça sık rastlanan ve yaşla artış gösteren bir semptomdur. Birçok deri hastalığının en sık görülen semptomu olsa da hastaların %10-50'sinde sistemik bir hastalığın belirtisi olabilmektedir.

Kaşıntının nörofizyolojik mekanizması yıllardır farklı teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan ilki; duyu reseptörlerinin hafif uyarılması ile kaşıntı, kuvvetli uyarılması ile ağrıların oluştuğu görüşüdür ve günümüzde geçerliliğini yitirmiştir. Kaşıntı, ağrı ile yakın ilişkilidir ve aynı sinirsel yolları izler. Ağrı duyusunun konjenital yokluğu kaşıntıya duyarsızlığa neden olur ancak kaşıntı ve ağrıyı ileten nöronlarda fonksiyonel farklılıklar vardır. Kaşıntı reseptörleri deride daha yüzeysel olarak yerleşirler (49-54).

Kaşıntı duyusunu dermoepidermal bileşkeye yakın olarak yerleşen serbest sinir sonlanmaları iletir. Kaşıntı reseptörleri polimodal C nosiseptörler sınıfından olup, miyelinsizdirler. Derideki C nöronlarının %15-20'sini oluştururlar. Kimyasal uyarılara duyarlı olup mekanik uyarılara duyarlı olmayan C lifleri, yavaş ileti hızına sahiptirler. Bu miyelinsiz C sinir lifleri ile kaşıntı duyusu dorsal kök ganglionundan karşı taraftaki anterolateral spinotalamus trakta, oradan da talamustaki posterolateral talamik çekirdeğe iletilir. Talamustan sonra kaşıntı yolağı internal kapsüle ve oradan da somatosensör kortekse ulaşır. Kaşıntı duyusu aynı zamanda motor korteksi de uyararak kaşınmanın başlamasını sağlar (39,40,55,56). Pozitron emisyon tekniği ile yapılan çalışmalarda kaşıntının santral merkezinin sol primer duyuusal korteks olduğu gösterilmiştir (57).

Sıcak ortamlarda kaşıntının artması, kaşıntıya spesifik C nöronlarının ısıya duyarlı olması ile açıklanmaktadır. Kaşıntının gece artması, vücut ısısının gece ortalama bir derece daha yüksek olması ve bazı kaşıntı medyatörlerinin sirkadyen ritimleri ile ilişkili olabilir (50,58).

Opioid peptidler kaşıntı hissinin periferik ve santral regülasyonunda temel rol oynar. Basınç, termal uyarı gibi fiziksel etkenler ya da histamin, serotonin, kinin ve kostik maddeler gibi kimyasal uyarılar kaşıntıyı aktive eder. Histamin kaşıntıda rol oynadığı en iyi bilinen kimyasal medyatördür. Histamin sinir sonlanmalarını hem doğrudan olarak uyarır hem de dolaylı olarak diğer medyatörler aracılığı ile aktive eder. Ancak histamin kaşıntıda rol oynayan tek medyatör değildir (59). Kaşıntı nörofizyolojisinde asetilkolin, bradikinin, serotonin ve endotelin gibi medyatörler dışında tripsin, kimotripsin ve papain gibi proteinazlar, IL-2, IL-4 ve IL-6 gibi sitokinler, lökotrien B4, prostoglandin E1 ve E2 gibi prostoglandinler, vazoaktif intestinal polipeptid, nörotensin, sekretin, somatostatin, anjiotensin, karnozin, melanosit uyarıcı hormon, nöropeptid Y ve nörofizinler gibi peptid yapılı maddeler, substans P, nörokinin A ve B gibi taşıkininler de rol oynar (60). Genel olarak adı geçen bu medyatörlerin çoğu kaşıntı fizyolojisinde histamin salgısını artırmak veya eşik değerini düşürmek yoluyla dolaylı olarak rol alırlar (59).

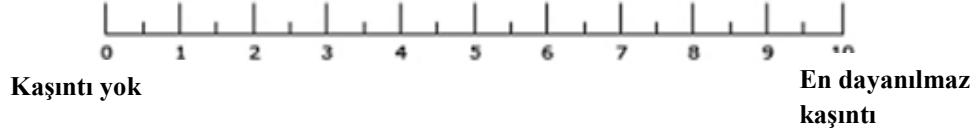


Şekil 1. Kaşıntı İletimi

Kaşıntı KBY’de en sık görülen yakınmalardan biri olarak dikkati çekmektedir (2,3). Kaşıntı subjektif bir bulgu olduğundan klinik karakteristiğini anlatmak zordur. Kaşıntı olduğunu söylemek için hasta şu iki durumdan birini tarif etmelidir. Birincisi; iki hafta veya daha az bir zaman diliminde gün içinde birkaç kez ortaya çıkan, hastayı rahatsız edecek düzeyde olan ve birkaç dakikada sonlanan en az üç kaşıntı atağının olması, ikincisi; altı aylık bir zaman diliminde ilkinden daha az sıklıkta düzenli paternde kaşıntı atağının olması. Üremik diyebilme için ise diyaliz başlangıcından hemen önce ya da diyalize başladıktan sonra başlaması ve neden olabilecek diğer aktif hastalıkların bulunmaması gerekir. KBY’ye bağlı olarak gelişen kaşıntı “üremik pruritus” (üremik kaşıntı) olarak bilinmektedir. Çok sık görülmektedir ve prevalansı %50-90 arasında bildirilmiştir (5). Üremik kaşıntı (ÜK) denmesine rağmen kan üresinin yükseldiği akut böbrek yetmezliğine bağlı üremide görülmez. Sadece KBY olan hastalarda görülmektedir (6). ÜK terimi uzun zamandır kullanılmasına rağmen kaşıntının özellikle KBY olanlarda görülmesi, tipik olarak akut böbrek yetmezliğinde görülmemesi ve primer olarak gerçek bir neden-sonuç ilişkisi olmaması nedeniyle bazı yazarlar ÜK teriminin yanıltıcı olacağını belirtmektedirler. Onun yerine “KBY ile ilişkili kaşıntı” teriminin daha doğru bir bilimsel adlandırma olacağını savunmaktadırlar (9,61,62).Hayatı tehdit edici bir semptom olmasa da hastaların yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir (7).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalardaki kaşıntının, KBY ile çok sık birlikteliği olan ve kaşıntıya neden olan ilaç aracılı hipersensitivite, karaciğer hastalıkları (hepatit B ve C enfeksiyonları), diyabetes mellitus, endokrin hastalıklar (hipertroidizm, hipotirodizm)ve lenfoproliferatif veya solid tümörlerle ilişkili olabileceği de akılda tutulmalıdır(63).Ayrıca prevalans, patofizyoloji ve tedaviye yönelik araştırmalarda karşılaştırma yapabilmek için bu kompleks semptomun standardize bir tanımlamasının yapılması ve geçerli bir ölçüm yöntemi kullanılması zorunluluğu da vardır (9). Kaşıntının değerlendirilmesi ve ölçümü amacıyla ilk kez Yosipovitch ve arkadaşları tarafından 2000 yılında bir anket formu geliştirilmiştir (64). Bu anket formları McGill Ağrı Anketi (McGill Pain Questionnaire) esas alınarak hazırlanmış ve psoriasis hastalarında uygulanmıştır. Daha sonra ÜK’sı olan hastalarda geçerliliği denenmiş ve birçok çalışmada kullanılmıştır (5,64-66). ÜK’nın yoğunluğu, Görsel Analog Cetveli (Visual Analog Scale, VAS) kullanılarak değerlendirildiğinde ise anlamlı değişiklikler göstermektedir (67). VAS, özellikle ağrının değerlendirilmesi için ortaya atılan ve oldukça yaygın olarak kullanılan subjektif bir ölçüm yöntemi olmuştur. VAS ile hastalara kaşıntının şiddeti sorulur ya da daha önceden hazırlanmış bir cetvel üzerinde işaretlemesi istenir. Bu cetvel, bir ucu hiç kaşıntı yok, diğer

ucu çok şiddetli kaşıntı var şeklinde olmak üzere 10 cm uzunluğunda düz bir çizgidir. Böylelikle kaşıntının şiddeti için 0'dan 10'a kadar rakamsal bir değer elde edilmiş olur (68, Figür 1). KBY'ye bağlı kaşıntı ilk olarak 1932'de tanımlanmış, Chargin ve Keil, serilerindeki hastaların %13'ünde kaşıntı bulunduğunu bildirmişlerdir(69).



Figür 1. VAS Skalası

2.4.1. Epidemiyoloji ve Klinik

Diyalizin KBY tedavisinde kullanıma girmesinden önce ÜK prevalansı %15-49 iken günümüzde bu oran her ne kadar diyaliz tekniklerindeki biyoyumlu membranlar ve hasta bakımındaki gelişmelerin bir sonucu olarak son on yılda azalmış olsa da, hala KBY'li olan yetişkinlerin %42-52'sinde görülmektedir (3,9,70). PD ile HD tedavisi alan hastalar arasında ÜK sıklığı ve şiddetinde fark tespit edilmemiştir (11). Bazı çalışmalarda ise ÜK sıklığının HD hastalarında PD yapan hastalardan daha fazla olduğu görülmüştür (62,69,71,72). HD'nin kaşıntı üzerindeki etkisi konusunda karşıt görüşler vardır. Bazıları HD seansları sonrası kaşıntıda kısa süreli rahatlama bildirirken, bazı yazarlar HD sırasında ya da sonrasında semptomların kötüleştiğini bildirmiştir. Karşıt birkaç yayın olsada çalışmaların çoğunda ÜK sıklığı ile hastaların yaşı, cinsi, diyalizörün türü (selülöz veya asetat), KBY nedeni arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Aynı zamanda diyaliz süresi, diyabet, iskemik kalp hastalığı ve karaciğer hastalığının varlığı, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, furosemid, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, alfa blokerler, nitratlar ve aspirin gibi ilaçların kullanımıyla kaşıntı arasında ilişki görülmemiştir (5,9,64,69,73). Yapılan bir çalışmada, diyalizlerinde polisülfan membran kullanılan hastaların, hemofan ya da kuprofan kullanılan hastalardan daha sık kaşıntı yaşadığı gösterilmiş, ancak başka bir çalışmada kaşıntı ile diyalizde kullanılan membran tipi arasında bir ilişki bulunmamıştır (66,73). Yüksek akımlı (high flux) polimetilmetakrilat membranlar ile diyalize giren hastalarda azalmış kaşıntı skorları gösteren çalışmalar vardır. Bu etki muhtemelen bu membranların yüksek sitokin adsorpsiyon kapasiteleri ile açıklanabilir (74,75).

Üremik kaşıntının klinik özellikleri kişiden kişiye ve aynı kişide zaman içerisinde değişiklik gösterebilir. Bazı hastalar kaşıntının gün içinde sadece birkaç dakika gibi kısa sürelerde olduğundan yakınırken, bazıları ise gün boyunca devam eden sürekli bir kaşıntıdan şikayet ederler. Kaşıntı sıklığı günlük, haftalık ya da aylık aralarla olabilirken şiddeti genellikle geceleri artmaktadır (5,64,76). En çok sırt bölgesi etkilenirken kollar, baş ve karın bölgesi de sık etkilenen vücut bölgeleridir (76). Eksternal ısı, terleme, stres ve kuru cilt ÜK'yı artırabilirken, sıcak ya da soğuk duş, düşük ortam ısı ve aktivite, kaşıntıyı azaltabilir (9). Kaşıntılı cilt normal olabilir veya devamlı kaşınma nedeniyle mekanik cilt hasarına neden olabilir bu durumda da süperimpoze enfeksiyonlar ve liken simpleks, prurigo nodularis, keratosis papules gibi değişik lezyonlar görülebilir (77). ÜK'nın ayrıca fiziksel ve mental kapasitede azalma, anksiyete, depresyon ve uyku bozukluğu gibi, yaşam kalitesi üzerinde güçlü olumsuz bir etkisi vardır (5,64,78). Uyku bozuklukları; uykuya dalmada güçlük, gece uyanmaları, gece uyanık kalma, gün içinde uyuma ve kronik yorgunluk olarak tanımlanır. Yakın zamanda yapılan pek çok çalışma, ÜK'nın artmış mortalite oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (67,78). 18.000'den fazla hastayla yapılan Diyaliz Sonuçları ve Uygulama Paternleri Çalışması'nda (DOPPS) %17 hastada yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (78).

2.4.2. Patofizyoloji

Günümüzde ÜK etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir, birçok neden ileri sürülmüş olsa da daha çok multifaktöriyel etmenler üzerinde durulmaktadır (8-10). ÜK'nın gelişimini açıklamaya çalışan pek çok hipotez vardır. Bunlar; dermatolojik anomaliler, metabolik anomaliler, nörolojik anomaliler, immün hipotez ve opioid hipotez.

2.4.2.1. İmmün Sistem ve İnflamasyon

ÜK'nın, lokal bir cilt hastalığından çok sistemik enflamatuvar bir hastalık oluşuna dair güçlü kanıtlar vardır. Bazı çalışmalarda kaşıntısı olan üremik hastalarda negatif akut faz reaktanlarından albümin ve transferrin düzeylerinin anlamlı şekilde düşük, ferritin gibi enflamatuvar proteinlerin ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin ise yüksek olduğu bulunmuştur (63,78-80). Th1/Th2 hücrelerinin oranı, ÜK olan hastalarda artmıştır ve enflamasyonu destekler. Th1 sitokinler, enflamatuvar lökositleri destekleyip aktive etmesinden dolayı enflamatuvar bir durumla ilişkiliyken, Th2 hücreleri anti-enflamatuvar

sitokinleri sekrete eder. Th1 lenfositler ÜK'da rolü olabilecek IL-2 ve diğer sitokinleri üretir. IL-2'nin intravenöz olarak verilmesi kaşıntı ve eriteme yol açarken, intradermal verilmesi ise şiddetli kaşıntıya yol açmaktadır. Ultraviyole B (UVB), Talidomid ve Tacrolimus krem ÜK tedavisinde etkili olduğu bilinen ajanlardır ve bu ajanlar Th1 hücrelerinin supresyonu Th2 lenfositlerin farklılaşmasına yol açarlar (79,81-85). HD süresince, kanın diyaliz membranları ile teması sonucu değişik sitokinler salınmaktadır. Deri biyopsi örneklerinde ÜK'da rol alan pruritojenik maddelerin salınımından sorumlu olan CD1+ hücrelerin ÜK'sı olan hastalarda kaşıntısı olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (86).

2.4.2.2. Opioid Sistem

Güncel kanıtlar, opioid sistemdeki düzensizliğin ÜK gelişiminde bir rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Opioid sistemdeki farklı reseptörlerin, kaşıntı üzerine farklı etkileri vardır. Morfin gibi μ reseptör agonistleri kaşıntıyı tetiklerken, naltrekson gibi κ reseptör antagonistleri bu semptomu baskılar. HD hastalarında artmış bir serum β endorfin/dinorfin A oranı vardır ve oran kaşıntının şiddetini artırır (87). Bu durum, ÜK ile sonuçlanan μ reseptör aktivitesine ve κ reseptörlerinin down regülasyonuna neden olabilir (3). Bazı çalışmalar, bir κ reseptör agonisti olan nalfurafinin, ÜK'da etkili olabileceğini göstermiştir (88).

2.4.2.3. Kuru Cilt (kserozis)

Kuru cilt, HD tedavisi alan hastalarda en sık görülen dermatolojik bulgudur. Kuru cildin, ter ve yağ bezlerinin atrofisi, bozulmuş ter sekresyonu ve dermal hidrasyonda bozulmadan kaynaklandığı düşünülmektedir (89,90). Bazı çalışmalarda diyaliz hastalarında cilt kuruluğu ile ÜK arasında anlamlı bir ilişki olduğu, diyalize giren ÜK'sı olan hastalarda dermal hidrasyonun, kaşıntısı olmayan hastalara göre düşük olduğu bildirilmiş ancak diğer çalışmalarda bu sonuç doğrulanmamıştır (91-95). Yapılan bir çalışmada diyaliz hastalarında transdermal su kaybı normal olarak değerlendirilmiş ve ÜK ile kutanöz permeabilite arasında bir ilişki bulunamamıştır (96).

2.4.2.4. Mast hücreleri ve Otokoidler

Mast hücreleri, kaşıntı için potent bir medyatör olan histamin salgılar. Üremik hastalarda, artmış histamin seviyeleri yanında, ciltlerinde bulunan mast hücre düzeyleri de artmıştır (97,98). Artmış seviyelere rağmen, pek çok çalışmada histamin seviyeleri ve ÜK arasında bir korelasyon gösterilememiştir (98-101). Bazı çalışmalarda antihistaminik tedavi ile ÜK'da azalma gösterilirken, pek çok çalışmada bu fayda doğrulanamamıştır (62,100,101). Antihistaminik tedavi ÜK tedavisinde genellikle etkisiz olduğundan, histaminin tek başına patojenik rol oynaması olası değildir. Yakın zamanda mast hücrelerinin degranülasyonunu inhibe ederek histamin ve lökotrien salınımını bloke eden mast hücre stabilizatörlerinin ve lökotrien antagonistlerinin kullanımı ile ÜK'nın azaltıldığı belirtilmiştir, ancak bu bulguların büyük klinik çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir (102-104).

2.4.2.5. Nöropatik Mekanizmalar

Kaşıntının, ağrı ile ilişkili olan ve alt epidermis ya da dermoepidermal bileşkede yer alan liflerden farklı olarak, afferent myelinsiz C liflerinin terminal dallarından orjin aldığı düşünülmektedir. Üremik hastalarda belirgin nörolojik anomaliler bildirilmiştir. Bu hastalarda, anormal innervasyon paternleri yanında kutanöz liflerin sayısında ve fonksiyonel aktivitesinde azalma gösterilmiştir (104-106). Dermisteki mast hücreleri, afferent C nöron terminalleri yakınında uzanır ve bu yapılar arasındaki etkileşimler, ÜK'da önemli rol oynuyor olabilir (57). Proteazlar, pruritojenik öğelerdir ve proteaz reseptörleri C liflerin distal uçlarında tanımlanmıştır. Bu reseptörlerin stimülasyonu, santral bir kaşıntı hissine neden olur ve sırayla mast hücrelerini sensitize eden substans P salınır (8). Kapsaisin, substans P'yi azaltan bir ajandır ve ÜK tedavisinde başarı ile kullanılmaya başlanmıştır (107). Diyabeti olmayan ve kaşıntısı olan KBY hastalarının büyük bir çoğunluğunda nöropati vardır ve bu hastalarda gabapentinin başarılı kullanımı, ÜK gelişiminde nöropatik mekanizmaların önemini vurgulamaktadır (108-110).

Bunların dışında ÜK gelişiminde epidermal retinol düzeyinin yükselmesi nedeniyle A hipervitaminozu, anemi, yüksek alüminyum seviyeleri, orta molekül ağırlıklı üremik toksinlerin uzaklaştırılmasında yetersizlik, β_2 mikroglobulin, safra asidi, serotonin yüksekliği gibi başka nedenler de suçlanmış ve ÜK'sı olan hastalarda HLA-B35'in yüksek prevalansı ile tanımlanan genetik yatkınlık bildirilmiştir (8,67,88,111-115).

2.4.2.6. Sekonder Hiperparatiroidizm

Üremik kaşıntı etyolojisinde gösterilen en sık neden sekonder hiperparatiroidizmdir. GFH düşmeye başlayınca renal tübüllerden fosfor (P) atılımı azalır, P düzeyi artınca serum kalsiyum (Ca) değeri düşer ve Ca ile P arasındaki denge korunur. Serum iyonize Ca değerinin düşmesi ve hiperfosfatemi, PTH salgılanmasını uyarır. PTH'ın fosfatürik etkisi ile böbreklerden P atılımı artar. GFH %30-40'ın altına düşünce serum P düzeyi yükselmeye başlar. Aynı zamanda 1,25 dihidroksi vitamin D [1,25(OH)₂D] azalmaya başlar. Barsaklardan yeterli miktarda Ca emilemediğinden hipokalsemi gelişir. Bu evrede hastalarda hipokalsemi, hiperfosfatemi, PTH düzeyinde yükselme olur. PTH aşırı yapımı, paratiroid bezlerin aşırı uyarılması sonucu paratiroid bezlerde hiperplazi ileri dönemlerde adenomlar gelişir. Bunun sonucunda değişen derecelerde kemik metabolizması bozuklukları gelişir ve bu durum renal osteodistrofi olarak adlandırılır (116). Renal osteodistrofinin tipleri;

- 1) Yüksek döngülü kemik hastalığı (Osteitis fibrosa cystica)
 - 2) Düşük döngülü kemik hastalığı (İdiopatik adinamik kemik hastalığı)
 - 3) Osteomalazi
 - 4) Osteosklerozis
 - 5) Osteoporozis
- olarak sıralanabilir (117).

2.4.2.6.1.Yüksek Döngülü Kemik Hastalığı

Kronik böbrek yetmezliği sürecinde kreatinin klirensinin düşmesi ile ortaya çıkan P retansiyonu, Ca_xP çarpımının sabitliği nedeniyle serum Ca düzeyini düşürür. Azalmış böbrek kitlesine paralel olarak aktif D vitamini yapımı azalır, yükselmiş olan P, PTH'ın salgılanmasını stimüle ederken, 1-alfa hidroksilaz aktivitesini düşürerek D vitamininin oluşumunu daha da bloke eder (117). Hem renal yetmezlik, hem P retansiyonu, PTH'ın mRNA stabilitesini ve hormon sentezini posttranskripsiyonel fazda etkiler. Paratiroid bezinin apoptozis hızının düşük olması ve paratiroid hücrelerin yarı ömrünün 30 yıldan fazla olması sebebiyle gelişen paratiroid bez hiperplazisinin geri döndürülmesi oldukça zordur. PTH, Ca'nın düzenlediği PTH sekresyonunun baskılanamayan komponenti nedeniyle kontrolsüz hale gelir. Paratiroid bezde vitamin D reseptörlerinde ve Ca duyarlı reseptörlerin (CaSR) ekspresyonunda azalma olur (118). Sonuç olarak renal yetmezlikli

hastalarda serum PTH düzeylerini arttıran reversible sebepler hiperfosfatemi, hipokalsemi ve düşük serum kalsitriol seviyeleri olup irreversible sebepler ise PTH'a üremik rezistans, azalmış PTH metabolizması, azalmış kalsitriol ve Ca reseptör yoğunluğudur (119). Artmış olan PTH sinyalini ilk alan osteoklastlar, kemik yıkımını hızlandırır, ikinci olarak devreye giren osteoblastlar ise kemik yapımını hızlandırır. Kemikte yüksek döngülü bir hiperaktivite durumu ortaya çıkar. Hipokalseminin mevcudiyeti, P yüksekliği gibi faktörler tam düzeltilemediğinden az ya da çok ölçüde kemik yapım hızı, yıkım hızının gerisinde kalır. Kemikteki Ca, magnezyum (Mg) ve P serbest kalır, P yüksekliği devam ederse CaxP sabitesi nedeni ile yumuşak dokulara Ca çökmesi gibi ciddi bir komplikasyon ortaya çıkar. Arteriyel, oküler, periartiküler, cilt ve cilt altında, kalp, akciğerler, böbrekler ve midede metastatik kalsifikasyonlar ortaya çıkar (117). Serum CaxP değeri ile kaşıntı şiddeti arasında ve alüminyum seviyeleri ile hem kaşıntı varlığı hem de şiddeti arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (113). Üremik hastalarda sık görülen hiperfosfateminin de generalize kaşıntı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Serum P seviyesi düştüğünde kaşıntıda azalma görülür (120).

PTH artışı, üremik kardiyomiopati, üremik ensefalopati, nöropati, karbonhidrat intoleransı, hipertansiyon ve anemi kontrolsüzlüğü, impotans, üremik kaşıntı gibi komplikasyonların gelişimine neden olmaktadır (119). Hiperparatiroidizm mast hücrelerinden histamin salınımını stimüle ederken, Ca ve Mg tuzlarının deride çökelti oluşturmaya neden olabilir (11,96). Paratiroidektomi sonrasında kaşıntı düzelebilmektedir (121,122).

2.4.2.6.2. Düşük Döngülü Kemik Hastalığı (İdiopatik Adinamik Kemik Hastalığı)

Kemik yenilenme döngüsünün yavaşlamış, kemik yenilenme hızını gösteren laboratuvar ve diğer parametrelerin düşük kemik yenilenme hızı ile uyumlu olarak değişime uğradığı klinik bir tablodur (117). Hem HD hem de PD hasta popülasyonunda sıklığı giderek artmaktadır. Temelinde PTH düzeylerinin aşırı baskılanması yatar. KBY'de kemik yenilenme döngüsünün normal şekilde devam edebilmesi için PTH düzeyinin normalin 1,5-3 katı kadar yüksek olması gerekir. Alüminyum (Al) toksisitesi olmayan ve PTH düzeyleri normal ya da daha düşük (<150 pg/ml) hastalarda kemik matriks formasyonu ve mineralizasyonu bozulmuş, osteoid kalınlığı artmış, kemik yüzeyinde osteoblast ve osteoklast sayısı azalmıştır. Kalsiyum azalmış kemik tutulumu nedeniyle kemik tarafından alınmaz ve dokularda birikir (123). ADKH'a yol açan faktörler; Ca

içeren P bağlayıcı ajanların kullanımı, D vitamini kullanımı, ileri yaş ve diyabetes mellitustur (124).

2.4.2.7.Magnezyum

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum Mg düzeyleri GFH 20 ml/dakika'nın altına inene kadar korunur, çünkü kalan nefron fonksiyonu Mg atılımını artırır. GFH hızı 10 ml/dakika'nının altına indiği zaman orta dereceli bir hipermagnezemi izlenir (2,4-3,6 mg/dl). Ciddi hipomagnezemi paratiroid sekresyonunu baskılar ve iskelet kasının PTH'a karşı duyarlılığını azaltır, böylece hipokalsemi ve hipomagnezemi birlikte izlenir. Ek olarak 1,25(OH)₂D'nin düşük plazma seviyeleri hipomagnezemi eğilim yaratır ve Ca düzeyinin düşük kalmasına katkıda bulunur (125).

Magnezyum nörojenik stimülasyonla veya mast hücrelerinden histamin salınımı yoluyla kaşıntı reseptörlerini uyararak kaşıntıya yol açar (120, 126).

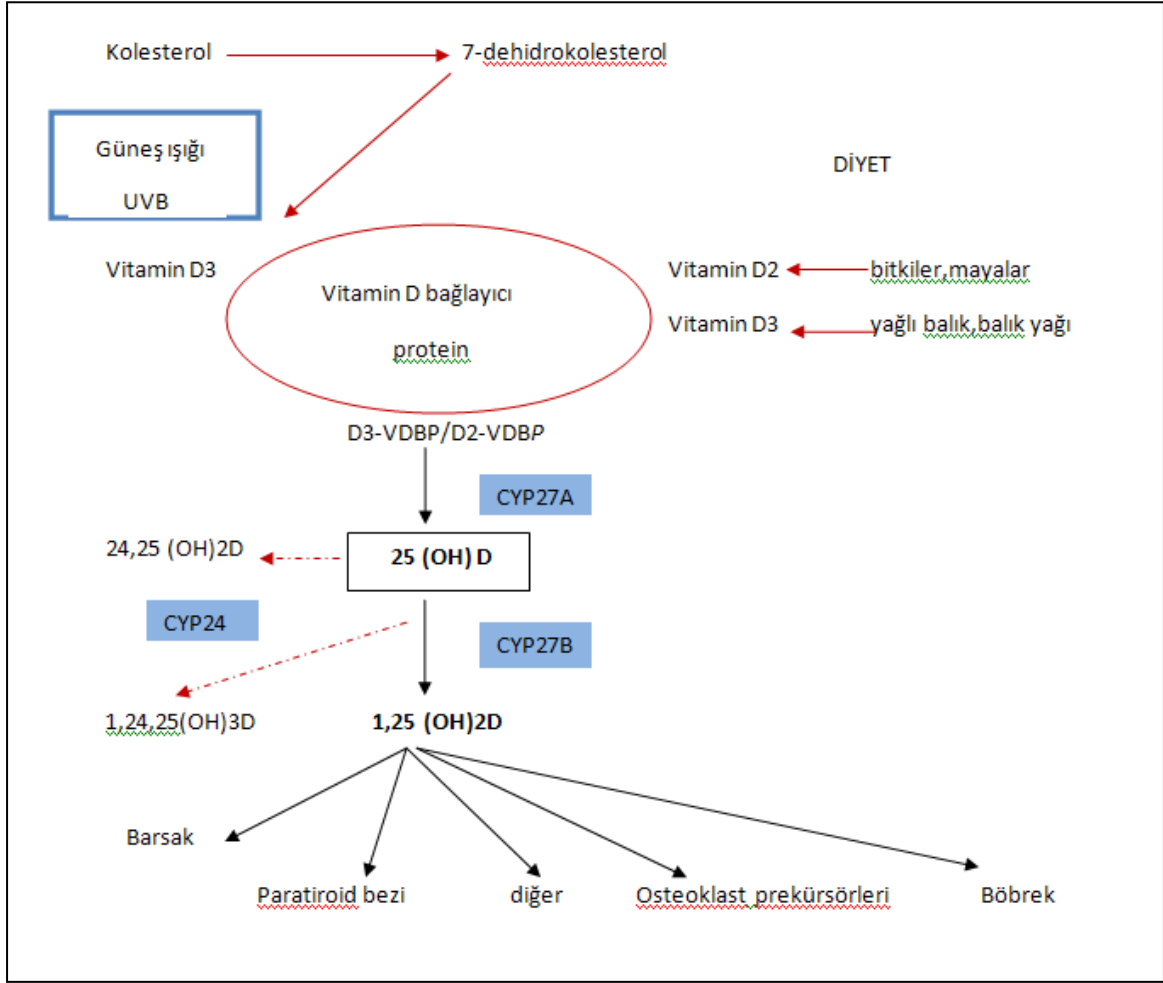
2.4.2.8. D Vitamini

Vitamin D terimi ilk kez 1922'de Mc Callum tarafından, morina balığı karaciğeri yağından elde edilen antiraşitik faktör için kullanılmıştır (127). Bir ön hormon olan D vitamininin kolekalsiferol (vitamin D₃, hayvansal kaynaklı) ve ergokalsiferol (vitamin D₂, bitkisel kaynaklı) olmak üzere iki kaynağı vardır. Kolekalsiferol 290-310 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarının etkisiyle deride 7-dehidrokolesterolden yapılır ve bu endojen D vitamininin ana kaynağıdır. İnsanda D vitamini ihtiyacının %90'dan fazlası deriden sağlanır (128,129). Vitamin D sentezlendikten sonra vitamin D bağlayıcı protein ile epidermisten dolaşıma taşınır, ciltteki melanin ultraviyole fotonları için 7-dehidrokolesterolle yarışır ve böylece vitamin D sentezi sınırlandırılabilir. Güneşe uzun süreli maruziyette previtamin D ve vitamin D'nin aşırı birikimini önleyen en önemli mekanizma, biyokimyasal olarak ikisinin aktif olmayan ürünlere fotokimyasal izomerizasyonudur (130). Kolekalsiferol karaciğerde, enzimlerle 25-hidroksi vitamin D'ye [25(OH)D]₂, kalsidiol) metabolize edilir. D vitamininin hepatik 25-hidroksilasyonu, feedback kontrolü yoluyla denetlenir.

Dolaşımdaki esas metabolitlerden biri olan 25(OH)D'nin yarı ömrü yaklaşık 20 gündür. Farklı laboratuvarlarda normal serum 25(OH)D düzeyi 20-200 nmol/L (8-80 ng/mL) arasında değişmektedir. Serum 25(OH)D'nin düzeyi, endojen vitamin D sentezinin

artması, güneş ışığına yoğun maruz kalma, diyetle aşırı alımda artar. Ağır kronik karaciğer hastalığında ise düzeyi azalır (131). Fenobarbital, fenitoin, karbamezepin, rifampisin, alkol, izoniazid ve teofilin sitokrom p-450 enzimlerinin ve 25 hidroksilazın işlevlerini değiştirerek 25(OH)D düzeyinde bir azalmaya neden olurlar. 25(OH)D düzeyi, vitamin D eksikliği ve yetersizliği durumlarını tanımlamak için en iyi göstergedir. 25(OH)D, karaciğerde oluştuktan sonra vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak enterohepatik dolaşıma katılır, böbrekte metabolize edilerek, D vitaminin en aktif metaboliti olan 1,25(OH)₂D'ye, (kalsitriol) dönüştürülür. Proksimal tübüller başlıca kalsitriol yapım yeridir. Kalsitriol kemik hücreleri, endotelial hücreler, periferik monositler ve aktive makrofajlar desidual hücreler, keratinositler tarafından da üretilir (132-135). Serum 1,25(OH)₂D düzeyi 40-160 pmol/L (16-65) pg/mL) ve serum yarılanma ömrü 3-6 saattir (130).

Hipokalsemi ve hipofosfatemi 1,25(OH)₂D üretimini uyarırken, hiperkalsemi ve hiperfosfatemi baskılar (133). Plazma Ca ve P düzeyleri normal olduğunda, böbrekteki 25(OH)D-1alfa hidroksilaz aktivitesi azalır 25(OH)D-24 hidroksilaz aktivitesi artar 25(OH)D, 24,25(OH)₂D'e metabolize edilir bu da 1,24,25(OH)₃D'ye dönüştürülür ve inaktif bir madde olan kalsitroik asite metabolize olur. Bu dönüşüm feedback olarak 1,25(OH)₂D tarafından kontrol edilir (130).



Şekil 2. D Vitamini Metabolizması

2.4.2.8.1. Vitamin D Fizyolojisi

1,25(OH)₂D genomik ve non genomik etkilere sahiptir. 1,25(OH)₂D, vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak hedef dokulara taşınır. Burada spesifik bir nükleer transport proteine taşınır. Vitamin D reseptörü (VDR) aktive olduktan sonra, barsaklarda kalsiyum bağlayıcı protein sentezini, kemikte osteokalsin, osteopontin ve alkalen fosfataz üretimini uyarır. 1,25(OH)₂D barsaklarda ve böbrek epitelinde voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını aktiveleştirir ve kalsiyumun ekstrasellüler alandan intrasellüler alana taşınmasını artırır (130,134). Aktif D vitaminin temel görevi intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum ve fosfor dengesinin korumaktır (135). VDR, incebarsak ve osteoblast dışında beyin, kalp, pankreas, meme, kolon, kas, cilt ve immün hücreler gibi neredeyse her doku ve hücrede tanımlanmıştır.

PTH ve kalsitriol, osteoblastlar ve stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast yüzeyinde RANK (receptor activator of NF-kappa B) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların yüzeyinde bulunan RANK reseptörlerine bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır. Ayrıca kalsitriolün hücre büyümesi ve matürasyonu düzenleme, aktive T ve B lenfositlerin işlevlerini artırma, renin üretiminin azaltılması ve insülin salınımını uyarma gibi etkileri de bulunmaktadır(136-140).

2.4.2.8.2 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Vitamin D Eksikliği

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D eksikliğine sık rastlanmaktadır. Bu prediyaliz, HD ve PD hastalarında yapılmış çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (145). Bunun nedenleri; GFH'nin azalması, üriner yoldan 25(OH)D ve vitamin D bağlayıcı protein kaybının yüksek olması, diyet nedeniyle D vitamini içeren besin alımının azalması, Vitamin D'nin endojen sentezinin 60 yaş üstündeki bireylerde deride melanin artması sonucu güneş ile temasın azalmasına bağlı azalması ve HD ile kayıp sayılabilir (141,142).

Malnütrisyon ve azalmış D vitamini alımı nefrotik düzeyde proteinürisi olmayanlarda D vitamini eksikliğini açıklar. Üremide, D vitamini sentezini cilt aktivitesini baskılayarak azaltabilir (143). Renal fonksiyonları bozuk olmayanlarda PTH tarafından 1-alfa hidroksilazın uyarılması nedeniyle 25(OH)D eksikliği olsa bile 1,25(OH)₂D sentezi sürer. KBY'de fonksiyonel renal kitle azalması nedeniyle 1,25(OH)₂D seviyesi azalır. KBY'de artan hiperfosfate mi, hiperürisemi, metabolik asidoz ve diğer üremik toksinlerin birikmesi 1-alfa hidroksilaz enziminin fonksiyonlarını suprese eder (144-147). 1,25(OH)₂D eksikliği, P retansiyonu ve hipokalsemi, KBY'li hastalarda sekonder hiperparatiroidizm gelişmesinin majör nedenleridir(148).

Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (KDOQI) rehberine göre; evre 3 KBY'de intakt PTH 35-70 pg/ml, evre 4C'de ise 70-110 pg/ml arasında olmalıdır. PTH hedeflenen değerlerin üzerindeyse serum 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. K-DOQI rehberine göre dolaşımdaki 25(OH)D düzeyini 5 ng/ml'den düşük ise ciddi vitamin D eksikliği, 5-15 ng/ml arasında ise hafif vitamin D eksikliği, 15-29 ng/ml arasında ise vitamin D yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal vitamin D düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise vitamin D intoksikasyonu olarak değerlendirilmektedir .25(OH)D düzeyleri 30

ng/ml'nin altında ise vitamin D₂ (ergokalsiferol) yerine koyma tedavisi başlanması önerilmektedir (149).

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzu, evre 1-5 KBY hastalarında 25(OH)D düzeylerinin ölçülmesini ve vitamin D eksikliğinin genel toplumdaki gibi tedavi edilmesini önermektedir (150).

Ayrıca; yapılan bir kohort çalışmasında, açıklanamayan jeneralize kaşıntı, anjiyodem, döküntü veya ürtiker ile başvuran sağlıklı bireylerde, 25(OH)D düzeyi bakılmış, 25[OH]D <32 ng/ml saptanan bireylere 8 ila 12 hafta boyunca haftalık olarak 50.000 IU D vitamini ile tedavi edilmiş ve tedavileri günlük suplementasyonla devam etmiş ve hastaların %84'ünde semptomların tamamen düzelmesi ile tedavi başarılı olmuştur (14).

2.4.3. Üremik Kaşıntı Tedavisi

Tedaviye başlamadan önce kaşıntının gerçekten üremiye bağlı olup olmadığı ayırt edilmelidir. Etyopatogenezinde çok sayıda faktörün neden olduğu ÜK'nın tedavisi güçtür. Bu nedenle tedavide farklı ilaç ve yöntemler önerilmektedir.

2.4.3.1. Genel Önlemler

Etyolojisi ne olursa olsun kaşıntıyı uyaran veya artıran faktörlerden kaçınma en önemli tedavi yaklaşımlarından birisidir. Aşırı sıcak ve soğuktan, deriyi kurutan işlemlerden, yün gibi tahriş edici giysilerden kaçınma ve stresi en aza indirme başta gelir. Düşük miktarda protein içeren diyetler ÜK'sı olan hastalarda faydalı olabilir. Demir eksikliği olanlarda demir desteği yapılması kaşıntıyı azaltabilir (112,151).

2.4.3.2. Etkili Diyaliz Yöntemleri

Hemodiyaliz sıklığını artırmak bazı hastalarda ÜK'yı artırırken, bazılarında tedavi edici etki göstermiş, bazı hastalarda da herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Düşük Ca (<2,5 meq/L) ve Mg içeren diyalizat ile HD tedavisi verilen hastalarda kaşıntıda düzelme görülmüştür(8,126).

Orta ve büyük moleküllü toksinlerin (β 2 mikroglobulin gibi orta, PTH gibi büyük molekül) temizlenmesini sağlayan yüksek geçirgenlikli HD ile geleneksel HD yönteminin

karşılaştırıldığı bir çalışmada kaşıntının yüksek geçirgenlikli HD yönteminde anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (152).

Yapılan bir çalışmada, diyalizlerinde polisülfan membran kullanılan hastaların, hemofan yada kuprofan kullanılan hastalardan daha sık kaşıntı yaşadığı gösterilmiş, ancak başka bir çalışmada kaşıntı ile diyalizde kullanılan membran tipi arasında bir korelasyon bulunmamıştır (66,73). Yüksek akımlı (high flux) polimetilmetakrilat membranlar ile diyalize giren hastalarda azalmış kaşıntı skorları gösteren çalışmalar vardır. Bu etki muhtemelen bu membranların yüksek sitokin adsorbsiyon kapasiteleri ile açıklanabilir (74,75).

Diyaliz etkinliği ile ÜK ilişkisi araştırılmış ve diyaliz etkinliğini gösteren Kt/V değeri ile ÜK arasında ilişki saptanamamıştır. Kt/V değeri küçük molekül ağırlıklı toksinlerin temizlenmesini ifade ettiği için kaşıntının orta ya da büyük molekül ağırlıklı toksinlerin birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir (52). Duque ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise yüksek Kt/V değeri ile ÜK sıklığının arttığı bildirilmiştir (66).

2.4.3.3. Topikal Tedavi

Topikal tedaviler; cilt yumuşatıcıları, esansiyel yağ asitleri açısından zengin çuha çiçeği yağı, gamma linolenik asit (GLA), pramoxine bazlı losyon, kapsaisin krem ve topikal tacrolimus tedavisini içerir. KBY olan hastaların büyük çoğunluğunda cilt kuruluğu vardır ve sudan zengin cilt yumuşatıcıları kullanımı sonrası stratum korneum yapısındaki su miktarının artışı ÜK olan hastalarda oldukça önemlidir. Birçok çalışma bu ajanların ÜK'yı azaltmada etkili ve güvenilir olduğunu kanıtlanmıştır (92). Bu nedenle su içeriği olan, parfüm veya başka katkı maddesi içermeyen nemlendiricilerin kullanılması önerilmektedir (3,9,8).

Esansiyel yağ asitleri ve derivelerinin koruyucu fonksiyonu vardır ve cilt yapısı ile fizyolojik özelliklerini etkiler. GLA, antiinflamatuvar ve immunoregülatör özellikleri olan bir eikosanoid olan prostaglandin E₂'nin direk prekürsörü dihomogammalinolenik aside metabolize edilir (157). Yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda, GLA'nın KBY'li hastalarda ÜK'yı azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (153,154). Yapılan başka bir çalışmada, aynı zamanda lokal anestezi ajanı olan pramoxin bazlı losyon, kaşıntıyı anlamlı olarak azaltmıştır (155).

Üremik kaşıntı tedavisinde kullanılan kırmızı biber bitkisinde bulunan doğal bir alkaloid kapsaisin, periferik nöronlarda substans P düzeyini azaltarak etki gösterir.

HD'yegiren hastalara uygulandığında, kaşıntıyı anlamlı olarak azaltır (108,156). Bu ajanın kullanımında, uygulama alanında yanma hissi bildirilmiştir. Lokalize kaşıntıda etkili olmasına rağmen, geniş alanlarda kullanımı pratik değildir(100).

Tacrolimus, Th1 lenfositlerin diferansiyasyonunu bloke eder, IL-2 oluşumunu baskılar (9). Bu ajanın topikal merhem olarak kullanıldığı iki çalışmanın sonuçları çelişkilidir. Bir çalışmada, bu ajan ile 6 haftalık tedavinin etkili olduğu gösterilirken, diğer çalışmada hiçbir fayda bulunamamıştır (84,157). Çalışmalarda immunsupresyon amacıyla sistemik takrolimus kullanımının melanoma dışı deri kanserleri ve lenfoma gelişimini anlamlı şekilde arttırdığı bildirilmiş olmasına rağmen topikal takrolimus kullanımı ile kanser gelişimi riskinin arttığına dair kesin bulgular yoktur (158). Ancak, tacrolimus krem ve merhemlerinin uzun süreli kullanımı, hayvan çalışmalarında deri malignitelere neden olmuştur ve FDA, bu ajanlar için 2006 yılında siyah uyarı kutuları çıkarmıştır.

2.4.3.4. Sistemik Tedavi

Antihistaminikler, yaygın olarak kullanılsalar da genellikle etkisiz oldukları gözlenmiştir. Mast hücre stabilizatörleri ketotifen ve kromolin ile, lökotrien antagonisti montelukastla yapılan çalışmalarda başarılı tedaviye ilişkin pek çok rapor bulunmaktadır (104-106).

Oral bir μ reseptör antagonisti olan naltrekson, küçük çaplı bir klinik çalışmada ÜK'yı azalmış, ancak daha büyük, plasebo kontrollü bir çalışmada bu sonuçlar doğrulanamamıştır (81,159). Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada, bir κ opioid reseptör agonisti olan nalfurafin ile iki haftalık tedavi, şiddetli kaşıntı semptomlarını anlamlı olarak azaltmış, ancak tedaviye iki hafta daha devam edince, bu etki ortadan kaybolmuştur (88).

Gabapentin bir gama aminobütirik asid analogudur ve antikonvülzan ajan olarak kullanılır. Randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada, haftada üç gün HD seansından sonra verilen 300 mg dozundaki gabapentinin ÜK'yı azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır (109). Yapılan bir başka çalışmada bu sonuçları doğrulamış ve KBY olan hastalarda gabapentin aracılı nefropati ve koma riskini azaltmak için 100 mg'lık bir dozla başlanıp yavaş doz artımı gerektiği savunulmuştur (110).

Selektif 5-HT₃ inhibitörleri olan ondansetron ve granisetron, ÜK tedavisinde kullanılmıştır. Ondansetron, küçük bir çalışma grubunda etkili olsa da, randomize, plasebo

kontrollü, çift kör bir klinik çalışma, ondansetronun plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (46,70). Granisetronun kaşıntıyı azaltmada etkili olduğu tek vakalık olgu sunumunda ve kontrol grubu olmayan küçük bir çalışmada gösterilmiştir (8,10).

Eritropoetinin yapılan bir çalışmada plazma histamin düzeylerini düşürerek ÜK tedavisinde etkili olduğu bildirilmiş, yapılan başka bir çalışma ile bu sonuç doğrulanamamıştır (100).

2.4.3.5.Fiziksel Tedavi

Ultraviyole B (UVB) fototerapisi ÜK tedavisinde en etkili tedavi yöntemi olarak bilinmektedir. 6-8 seanslık UVB tedavisinden sonra remisyon elde edilmekte ve ortalama 18 aylık bir sürede nüks gözlenmemektedir (2). Yapılan çalışmalarda UVB'nin ultraviyole A'ya (UVA) oranla daha etkili olduğu gösterilmiştir (8). UVB'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte Th1 hücrelerini baskılayıp, Th2 lenfositlerin farklılaşmasına yol açarak etki ettiği düşünülmektedir (84). Ayrıca dermal mast hücrelerinin apoptozuna yol açarak, substans P gibi nöropeptitlerin salınımını azaltarak, nitrik oksit ve pruritojenik IL-2 yapımını azaltarak ÜK tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir.En sık belirtilen yan etki güneş yanığı olsa da, potansiyel karsinojenik etki ile ilgili kaygılar artmaktadır.Yakın zamanda, daha az eritemojenik olan dar bantlı UVB tedavisinin etkinliği kanıtlanmıştır ve ÜK tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır(160).

Ağızdan aktif kömür verilmesi, heparin, kolestiramin, nicergolin, HD sırasında lidokain verilmesi, paratiroidektomi, akupunktur, balneolojik (banyo ile ilgili tedavi) ve sauna tedavisi gibi başka tedavilerin, küçük çaplı klinik çalışmalarda kaşıntıyı azalttığı bildirilmiştir (100,161-165).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli

Araştırma kesitsel bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikler

Araştırma Ankara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı'nda izlenmekte olan KBY tanılı en az altı aydır haftada üç gün dört saat HD tedavisi alan diyaliz hastaları üzerinde yapılmıştır.

3.3. Evren ve Örneklem

Ankara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı'nda izlenmekte olan KBY tanılı en az altı aydır haftada üç gün dört saat HD tedavisi gören, dışlama kriterleri olarak alınan paratiroidektomi öyküsünün olması, kronik inflamatuvar hastalığı, aktif enfeksiyonu, malignitesi, hiperbiluribinemi ile seyreden kronik karaciğer hastalığı veya polistemia vera bulunan hastaların dışında kalan hastaların tamamı araştırmanın evrenini oluşturmaktadır.

Evrenin tamamı örnekleme dahil edilmiş ve araştırmaya en az altı aydır haftada üç gün dört saat HD tedavisi alan ve dışlama kriterlerinden herhangi biri bulunmayan araştırmaya katılmayı kabul eden 47 ÜK'sı olan hasta ile kontrol grubu olarak 47 kaşıntısı olmayan hasta alınmıştır. Araştırmaya alınan tüm hastalar çalışma hakkında gönüllü denek bilgilendirme ve onay formu ile bilgilendirilmiş, onayları alınmıştır (Ek 1).

Araştırmaya alınan tüm hastalar 300-350 ml/dakika ortalama akım hızıyla low-flux sentetik diyalizör kullanılarak bikarbonatlı diyaliz tedavisi alıyordu. Tüm hastaların Kt/V değerleri >1,2 idi.

3.4. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Araştırmaya katılan hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), KBY etyolojileri ve HD süreleri ile son altı aylık diyaliz seansı girişinde alınan kandan elde edilen hemoglobin, serum demiri (Fe), serum demir bağlama kapasitesi (FeBK), ferritin, Ca, P, Mg, total bilirubin, PTH, ALP, kreatinin, ALT, CRP, albümin değerleri ile hepatit

serolojileri ve kullandıkları aktif D vitamini preparatları retrospektif olarak dosyalarından taranarak elde edildi. Tüm biyokimyasal verilerin ortalaması alındı ve ortalama laboratuvar değeri olarak kaydedildi. Olgulara kaşıntı için Yosipovitch ve arkadaşları tarafından geliştirilen anket formu ile McGill Ağrı Anketi'nden (McGill Pain Questionnaire) derlediğimiz derlediğimiz anket formu (76,115,166, Ek 1) dolduruldu. Kaşıntı şiddeti Görsel Analog Cetveli (Visual Analog Scale=VAS) ile değerlendirildi (Ek 1). Görsel Analog Cetvel özellikle ağrının değerlendirilmesi için ortaya atılan ve oldukça yaygın kullanılan subjektif bir ölçüm yöntemi olmuştur. Görsel Analog Cetvel ile hastalara kaşıntının şiddeti sorulur ya da önceden hazırlanmış bir cetvel üzerinde işaretlemesi istenir. Bu cetvel bir ucu hiç kaşıntı yok, diğer ucu çok şiddetli kaşıntı var şeklinde olmak üzere 10 cm uzunluğunda düz bir çizgidir. Böylelikle kaşıntının şiddeti için sıfırdan ona kadar rakamsal bir değer elde edilmiş olur (68). Tüm olgularda plazma 25(OH)D düzeyi bakıldı. 25(OH)D yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile ölçüldü.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Kaşıntısı olan ve olmayan iki grup oluşturuldu. Bu gruplar yaş, cinsiyet, HD süresi, SDBY etyolojisi, biyokimyasal değerleri ile karşılaştırıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılan veriler aritmetik ortalama±standart sapma, normal dağılmayan veriler ortanca (çeyreklerarası aralık) olarak ifade edildi. Rakamsal veriler dağılım durumuna göre Independent samples t test, Mann-Whitney U ve Wilcoxon testleri ile karşılaştırılmıştır. Rakamsal olmayan veriler yüzde (%) olarak ifade edildi, karşılaştırmaları amacıyla ki-kare (Chi square) uygulandı. Güvenlik aralığı %95 olarak belirlendi ve anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen hasta sayısı 94, bu hastaların 39'u kadın (%41,5), 55'i (%58,5) erkekti. Olguların demografik özelliklerine bakıldığında hastaların yaş ortalamaları $59,2 \pm 13,6$ yıldır ve yaş aralığı 24 ile 88 yıl arasında değişmekteydi. Ortalama diyaliz süresi 7 ile 300 ay arasında değişmekteydi. HD tedavisi alan ve kaşıntısı olan hastaların sayısı 47, kaşıntısı olmayan hastaların sayısı 47 idi. Hastaların KBY etyolojileri incelendiğinde en sık nedenin diyabetik nefropati (% 28,7) ve hipertansiyon (%14) olduğu belirlendi. Tüm hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 7'de özetlenmiştir.

Kaşıntısı olan ve olmayan grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,752$). HD süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,547$). Kaşıntısı olan grupta kadın cinsiyetin daha fazla olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,047$)

Kaşıntısı olan grupta fosfor ($p=0,08$) ve kalsiyumxfosfor ($p=0,08$) düzeyleri daha yüksek, 25(OH)D değerleri ise daha düşük bulundu ($p=0,045$) ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

Gruplar arasında kreatinin, ALT, total bilirubin, hemoglobin, serum Fe, serum FeBK, ferritin, albümin, CRP, Mg, ALP, PTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 7. Araştırmaya Dahil Edilen Tüm Olguların Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları

DEĞİŞKENLER	N=94
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	39/55
Yaş (yıl)	59,28±13,62
HD süresi (ay)	60(116,5)
Etyoloji	
DM	27
HT	16
Diğer	16
Bilinmeyen	15
Nefrolityazis	8
PKBH	6
Glomerulonefrit	3
Piyelonefrit	2
Veziko üretral reflü (VUR)	1
Kreatinin (mg/dl)	8,72±2,60
ALT (U/L)	13,1±6,95 (4-33)
Total bilirubin (mg/dl)	0,7±0,2
Hemoglobin (gr/dl)	11,59±1,40 (7,9-16,6)
Fe (µg/dL)	55,81±23,86 (12-207)
FeBK (µg/dL)	157,28±46,51 (41-327)
Ferritin (ng/ml)	602,5(338)
Albümin (gr/dl)	3,97±0,31 (2,9-4,6)
CRP (mg/L)	7,65(12,6)
Ca (mg/dl)	8,34±0,83 (6-10,2)
P (mg/dl)	5,55±1,45 (2,3-9,8)
CaxP (mg²/dl²)	46,30±12,83 (20,9- 80,1)
Mg (mg/dl)	2,31±0,35(1,43-3,25)
ALP (U/L)	136(133,2)
PTH (pg/ml)	542,4(657,2)
25(OH)D (µg/L)	23,40±6,83(10-49)

Tablo 8. Gruplara Göre Yaş ve Biyokimyasal Değerlerin Dağılımı

Değişkenler	Kaşıntısız olmayan N=47	Kaşıntılı olan N=47	P değeri
Cinsiyet(Kadın/Erkek)	14/33	26/21	0,047*
Yaş (yıl)	58,8±13,3	59,7±14,0	0,752
HD süresi (ay)	54(120)	60(116)	0,547
Kreatinin (mg/dl)	9,00±2,45	8,45±2,74	0,309
ALT (U/L)	12,36±6,24	14,02±7,57	0,250
Total bilirubin (mg/dl)	0,7±0,1	0,6±0,2	0,827
Hemoglobin (gr/dl)	11,56±1,33	11,62±1,48	0,828
Fe (µg/dl)	52,76±18,12	58,87±28,35	0,217
FeBK (µg/dl)	155,89±40,47	158,68±52,27	0,773
Ferritin (ng/ml)	584(298)	622(359)	0,074
Albümin (gr/dl)	3,99±0,33	3,95±0,29	0,538
CRP (mg/L)	7,1(14,4)	7,9(11,9)	0,594
Ca (mg/dl)	8,31±0,85	8,37±0,81	0,739
P (mg/dl)	5,16±1,21	5,95±1,58	0,008*
CaxP (mg²/dl²)	42,82±10,63	49,78±13,95	0,008*
Mg (mg/dl)	2,37±0,37	2,25±0,31	0,098
ALP (U/L)	127(109)	145(159)	0,187
PTH (pg/ml)	528,14(521,06)	620,71(993,38)	0,102
25(OH)D (µg/L)	24,72±7,57	22,08±5,77	0,045*

*p değerleri kaşıntılı olan ve olmayan hasta grubunda 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

Gruplar arasında KBY nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,212).

Tablo 9.Gruplar Arasında KBY Nedenlerinin Dağılımı

ETYOLOJİ	Kaşıntısı olmayan N=47		Kaşıntısı olan N=47	
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)
Diyabetik nefropati	9	%19,1	18	%38,3
Hipertansiyon	10	%21,3	6	%12,8
Diğer	11	%23,4	5	%10,6
Nedeni bilinmeyen	8	%17,1	7	%14,9
Nefrolityazis	5	%10,6	3	%6,4
Polikistik böbrek hastalığı	3	%6,4	3	%6,4
Glomerulonefrit	0	%0	3	%6,4
Piyelonefrit	1	%2,1	1	%2,1
Vezikoüretal reflü	0	%0	1	%2,1

Gruplar arasında aktif D vitamini kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,156).

Tablo 10.Gruplar Arasında Aktif Vitamin D Kullanımı Dağılımı

Aktif Vitamin D Kullanımı	Kaşıntısı olmayan N=47		Kaşıntısı olan N=47	
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)
AktifvitaminD kullanmayan	8	%17	8	%17
Parakalsitol	10	%21,3	7	%14,9
Kalsitriol	24	%51	17	%36,2
Parakalsitol+sinakalset	2	%4,3	6	%12,8
Kalsitriol+sinakalset	2	%4,3	8	%17
Sinakalset	0	%0	1	%2,1
Kolekalsiferol	1	%2,1	0	%0

Kaşıntısı olmayan 47 hastanın 41'inde (%87,2) hepatit enfeksiyonu yoktu. 1 (%2,2) hastada hepatit B, 5 (%10,6) hastada hepatit C enfeksiyonu vardı. Kaşıntısı olan grupta ise 41 (%87,2) hastada hepatit enfeksiyonu yoktu. 3 (%6,4) hastada hepatit B, 3 (%6,4) hastada hepatit C enfeksiyonu vardı, tüm hastaların ALT ve total bilirubin düzeyleri normaldi. Gruplar arasında hepatit enfeksiyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,472).

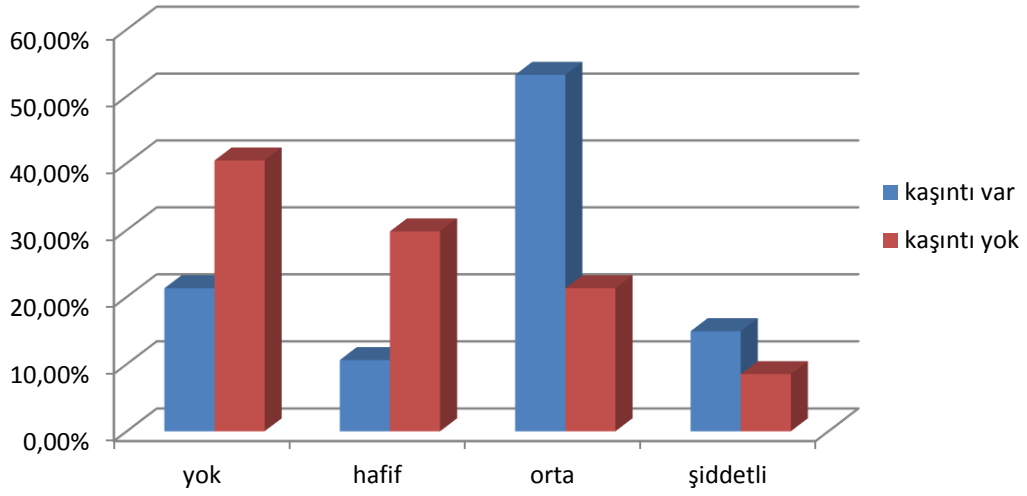
Tablo 11. Gruplar Arasında Hepatit Serolojisi Dağılımı

Hepatit Enfeksiyonu	Kaşıntısı olmayan N=47		Kaşıntısı olan N=47	
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
Yok	41	%87,2	41	%87,2
HBV	1	%2,2	3	%6,4
HCV	5	%10,6	3	%6,4

Kaşıntısı olan 47 hastanın 8'inde (%17) ve kaşıntısı olmayan 47 hastanın 9'unda (%19,1) diyalize başlamadan önce rahatsız edici kaşıntı şikayeti olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak HD öncesinde kaşıntı varlığı bakımından anlamlı fark bulunmadı (p=0,79).

Kaşıntısı olan 47 hastanın 9'unda (%19,1) alerji öyküsü mevcutken, kaşıntısı olmayan 47 hastanın 5'inde (%10,6) alerji öyküsü vardı. Gruplar arasında alerji öyküsü bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,249).

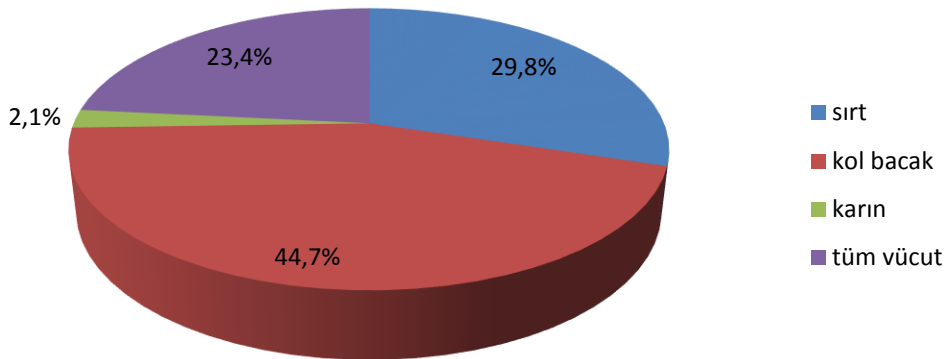
Kaşıntısı olan 47 hastanın 37'sinde (%78,7) cilt kuruluğu mevcutken, kaşıntısı olmayan 47 hastanın 28'inde (%59,6) cilt kuruluğu vardı. Gruplar arasında cilt kuruluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,003). Kaşıntısı olan 47 hastanın 5'inde (%10,6) hafif derecede cilt kuruluğu varken, 25 (%53,2) hastada orta derecede, 7 (%14,9) hastada şiddetli derecede cilt kuruluğu vardı. Kaşıntısı olmayan 47 hastanın 14'ünde (%29,8) hafif, 10 (%21,3) hastada orta, 4 (%8,5) hastada şiddetli derecede cilt kuruluğu vardı.



Şekil 3. Kaşıntı Durumuna Göre Cilt Kuruluğu Varlığı Dağılımı

Kaşıntısı olan 47 hastanın 12'sinde (%25,5) HD tedavisine başlamadan önce cilt kuruluğu mevcutken, kaşıntısı olmayan 47 hastanın 2'sinde (%4,3) cilt kuruluğu vardı. Gruplar arasında HD öncesi cilt kuruluğu varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,004$).

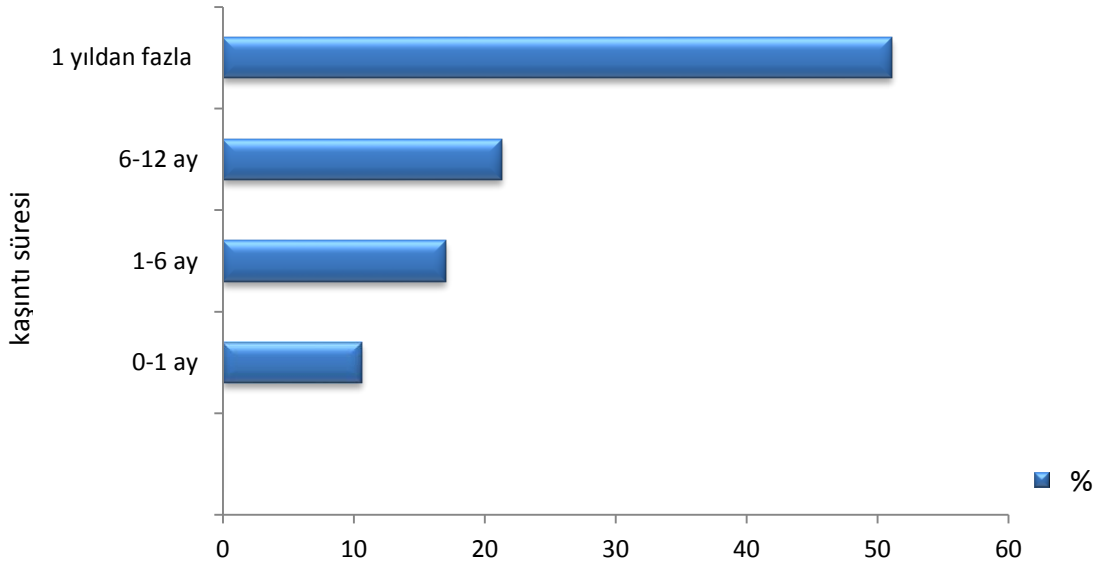
Kaşıntı şiddetinin Görsel Analog Cetvel skor ortalaması $4,85 \pm 1,48$ (2-8) olarak belirlendi. Kaşıntısı olan 47 hastaya, kaşıntının vücutlarının hangi bölgesinde olduğu sorulduğunda 14 (%29,8) hasta sırtta, 1 (%2,1) hasta karında, 21 (%44,7) hasta kol ve bacaklarda, 11 (%23,4) hasta tüm vücutta olduğunu ifade etmişlerdir.



Şekil 4. Kaşınan Bölgelerin Dağılımı

Kaşıntı sıklığı sorulduğunda; 11 (%23,4) hasta sürekli (gece gündüz), 19 (%40,4) hasta haftada 3 kez, 12 (%25,6) hasta haftada 2 kez, 4 (%8,5) hasta haftada 1 kez, 1 (%2,1) hasta ayda 1-2 kez olduğunu belirtmişlerdir. Kaşıntının hangi mevsimde görüldüğü sorulduğunda; 10 (%21,3) hasta yaz mevsiminde, 8(%17) hasta kış mevsiminde, 29 (%61,7) hasta hem yaz hem de kış mevsiminde görüldüğünü ifade etmişlerdir. Gün içerisinde kaşıntının görüldüğü saat sorulduğunda; 1(%2,2) hasta sabah, 16 (%34) hasta akşam, 16 (%34) hasta gece, 14 (%29,8) hasta gün boyu olduğunu belirtmişlerdir.

29 (%61,7) hasta kaşıntının on dakikadan az sürdüğünü belirtirken, 18 (%38,3) hasta kaşıntının on dakikadan fazla sürdüğünü belirtmişlerdir. Hastalara kaşıntının mevcut süresi sorulduğunda 5 (%10,6) hasta bir aydan az süredir, 8 (%17) hasta 1-6 aydır, 10 (%21,3) hasta 6-12 aydır, 24 (%51,1) hasta ise bir yıldan uzun süredir kaşıntı şikayetlerinin olduğunu ifade etmişlerdir.



Şekil 5. Çalışma Grubunda Mevcut Kaşıntı Süresi

Kaşıntının uyku düzenine etkisi sorulduğunda; 21 (%44,7) hasta kaşıntının uykuya etkisi olmadığını, 23 (%48,9) hasta bazen, 3 (%6,4) hasta hemen hemen sürekli etkilediğini belirtmiştir.

Hemodiyalizin kaşıntı üzerine etkisi sorgulandığında; 25 (%53,2) hasta etkisi olmadığını, 6 (%12,8) hasta diyaliz seansı sırasında kaşıntının arttığını, 16 (%34) hasta diyaliz sonrasında kaşıntının azaldığını ifade etmişlerdir.

Kaşıntıya yönelik tedavi sorgulandığında; 13 (%27,7) hasta tedavi almadığını, 20 (%42,5) hasta oral, 14 (%29,8) hasta topikal tedavi aldıklarını ifade etmişlerdir. Oral alınan tedavilerin hepsi antihistaminikti. Topikal alınan tedaviler krem ve losyondur. Antihistaminik kullanan 3 (%6,3) hasta ile krem ve losyon kullanan 7 (%14,9) hasta aldığı tedaviden fayda görmediğini belirtirken, antihistaminik kullanan 17 (%36,2) hasta ile krem ve losyon kullanan 7(%14,9) hasta aldığı tedaviden fayda gördüklerini belirtmişlerdir. Ultraviyole tedavisi alan hastaya rastlanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği sıklıkla SDBY ile sonuçlanan pek çok etyolojik sebebi olan böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden, üremiden korunmak için hastaya sürekli olarak diyaliz ya da organ nakli gibi RRT'nin uygulandığı klinik bir tablodur (16).

Kronik böbrek yetmezliğinde etkilenmeyen organ veya sistem yok gibidir. Deri etkilenen organlardan birisidir. KBY'de değişik deri bulguları görülse de, en sık görülen ve en önemli dermatolojik semptom kaşıntıdır (45,59). KBY'ye bağlı kaşıntı ilk olarak 1932'de tanımlanmış, Chargin ve Keil, serilerindeki hastaların %13'ünde kaşıntı bulunduğunu bildirmişlerdir (69). Prevelansı çeşitli kaynaklara göre %50-90 arasında değişmektedir (5).

Çalışmamızda ÜK'sı olmayan hasta grubunda %29,8 kadın, %70,2'si erkek, ÜK'sı olan grupta ise %55,3'ü kadın, %44,7'si erkek olduğu saptandı. Kaşıntısı olan grupta kadın cinsiyetin daha fazla olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,047$). Kaşıntısı olmayan grupta yaş ortalaması $58,8\pm 13,3$ iken kaşıntısı olan grupta ise yaş ortalaması $59,7\pm 14,0$ idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmaların çoğunda ÜK sıklığı ile hastaların yaş ve cinsiyetleri arasında ilişki olmadığı bildirilse de (5,9,62,167), Jacek C. Szepletowski ve arkadaşlarının 130 HD hastası ile yaptıkları bir çalışmada %40,8 hastada kaşıntı saptanmış, kaşıntının kadın hastalarda yaygın olduğu, yaş faktörü ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (73). Balaskas ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da ÜK'nın kadın hastalarda daha fazla izlendiği bildirilmiştir (91). ÜK'nın etyolojisi ve prognostik faktörleri üzerine yapılan başka bir araştırmada erkek cinsiyet bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (67). Yapılan başka bir çalışmada da kaşıntının erkek hastalarda daha fazla izlendiği bildirilmiştir (64). Bu açıdan çalışmamız, Jacek C. Szepletowski ile Balaskas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyum içerisindedir.

Çalışmamızda ÜK'sı olan grupta HD süresi 9 ile 264 ay iken ÜK'sı olmayan grupta 7 ile 300 ay arasında değişmekteydi. Kaşıntısı olan grupta diyabetes mellitus sık görülürken, kaşıntısı olmayan grupta diğer nedenler daha fazlaydı. Akhyani ve arkadaşlarının HD hastalarında kaşıntı sıklığı ve klinik ve laboratuvar bulgularının ilişkini araştırmak için yaptıkları çalışmada altta yatan hastalık ile diyaliz süresi ve ÜK arasında bir ilişki saptanmamıştır (168). Zucker ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da altta yatan hastalık ile ÜK arasında bir ilişki saptanmamıştır (5). ÜK ile diyaliz süresi ve primer

neden arasında ilişki olmadığını gösteren başka çalışmalar olduğu gibi (11,62), ÜK ile HD başlama zamanı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (73,100). Çalışmamızda gruplar arasında ÜK ile diyaliz süresi ve primer hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ve literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu bulundu.

Bazı araştırmacılar Fe eksikliği anemisinin ÜK patogenezinde rolünün olabileceği bildirilmiştir (169). Virga ve arkadaşlarının HD hastaları ile yaptıkları bir çalışmada hastalar kaşıntısı olmayan, ara sıra kaşıntısı olan ve sürekli kaşıntısı olan olmak üzere üç gruba ayrılmış, gruplar arasında bakılan hemoglobin ve serum Fe'si ile ÜK arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (80). Kimmel ve arkadaşları ile Akhyani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da ÜK ile hemoglobin ve hematokrit düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (79,168). Çalışmamızda ÜK olan 47 hastanın 30'unda, kaşıntısı olmayan 47 hastanın 28'inde hemoglobin düzeyi 12 g/dl'nin altındaydı. Biz de literatürdeki birçok çalışmada bildirildiği gibi Hb, serum Fe ve FeBK gibi parametrelerle ÜK arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Birçok çalışmayla benzer şekilde kreatinin düzeyi ile ÜK arasında anlamlı bir ilişki bulamadık (5,79,80,100,167).

Virga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HD hastalarında hem ÜK varlığı hem de kaşıntı şiddeti ile negatif akut faz reaktanlarından serum albümin, transferin düzeylerinin anlamlı şekilde düşük, CRP, ferritin gibi enflamatuvar proteinlerin yüksek olduğu bulunmuştur (80). Kimmel ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise ÜK'lı hastalarda yüksek serum CRP düzeyleri ile düşük albümin düzeyleri tespit edilmiş, ferritin ve transferin düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (79). Çalışmamızda her iki grup arasında serum albümin, CRP, ferritin düzeyleri arasında istatistiksel bir fark saptamadık ve ÜK arasında bir ilişki bulamadık ancak her iki grupta ferritin düzeyi yüksekti, bu yüksekliğe hem kronik hastalık anemisinin, hem de enflamasyonun neden olduğu düşünüldü.

Diyaliz ile uzaklaştırılmayan Ca, P, Mg gibi çift değerlikli iyonların deride birikmesi kaşıntı merkezleri ve reseptörleri üzerine etki ederek ÜK patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (11,92,100,169,170). Kaşıntısı olan üremili hastaların deri biyopsi örneklerinde Ca ve Mg düzeylerinin sağlıklı bireylere ve kaşıntısı olmayan üremili hastalara göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu da, ÜK'nın deride çift değerlikli iyon içeriğinin artması ve bunun sonucunda kalsiyum ve magnezyum fosfat çökeltisine bağlı olabileceğini düşündürmektedir (168). Yüksek düzeylerde Ca ve Mg'nin deride mast

hücrelerinden histamin ve serotonin salınımını etkileyebildiği ileri sürülmüştür (92). Desteklemeyen çalışmalar olsa da (80,96,168), 18.000'den fazla hastayla yapılan DOPPS'da yüksek serum Ca (>10,2 mg/dl), yüksek serum P (>5,5 mg/dl) ve yüksek serum CaxP (>80 mg²/dl²) seviyeleri ile ÜK arasında sıkı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (78). Friga ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CaxP düzeyleri ile kaşıntı şiddeti arasında ilişki olduğunu bildirmişler (114). Çalışmamızda Ca, Mg, ALP ile kaşıntı arasında bir ilişki saptamadık (96,168). Her iki grup arasında P ve CaxP düzeyi ile ÜK arasında istatistiksel olarak anlamlı (p=0,008) ilişki tespit ettik. Bu bulgular HD tedavisi alan hastalarda P kontrolünün önemini ortaya koymaktadır.

Sekonder hiperparatiroidinin ÜK patogenezinde rolünün olabileceği düşünülmekte ve paratiroidektomi sonrasında kaşıntının kaybolması bu görüşü desteklemektedir (165). Diğer taraftan şiddetli hiperparatiroidili hastaların hepsinde kaşıntı görülmemesi, kaşıntısı olan ve olmayan hastalar arasında PTH seviyeleri arasında fark olmaması, PTH'nin intradermal enjeksiyonu ile kaşıntı oluşmaması ve deri biyopsi örneklerinde PTH'nin immunhistokimyasal olarak negatif olması kaşıntı oluşmasında PTH'nin direk rolünün olmadığını desteklemektedir (11,62,96,167). Çalışmamızda birçok çalışmada bildirildiği gibi PTH düzeyleri ve ÜK varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Cilt kuruluğu, HD tedavisi alan hastalarda sık rastlanan dermatolojik bulgudur (101,171-173). Kuru cildin, epidermiste vitamin A düzeylerinde artışa yol açarak, yağ ve ter bezlerinde atrofi, dermal hidrasyonda bozulmaya neden olarak kaşıntıya katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (89,90,100,170). Bazı çalışmalarda derinin hidrasyonu ya da cilt kuruluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (6,95,168). Morton ve arkadaşları PD ve HD tedavisi alan hastalarda azalmış stratum korneum hidrasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (92). Duque ve arkadaşlarının yaptıkları bir kohort çalışmasında kaşıntı şiddeti ile cilt kuruluğu arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (174). Çalışmamızda kaşıntısı olan gruptaki hastaların %78,7'sinde, kaşıntısı olmayan grupta ise %59,6 hastada cilt kuruluğu vardı. Literatürdeki birçok çalışmayla uyumlu olarak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0,003) tespit ettik ve kaşıntı ile ilişkili olduğunu saptadık. Kaşıntısı olan 47 hastanın 5'inde (%10,6) hafif derecede cilt kuruluğu varken, 25 (%53,2) hastada orta derecede, 7 (%14,9) hastada şiddetli derecede cilt kuruluğu vardı. Kaşıntısı olmayan 47 hastanın 14'ünde (%29,8) hafif, 10 (%21,3) hastada orta, 4 (%8,5) hastada şiddetli derecede cilt kuruluğu vardı.

Üremik kaşıntının klinik özellikleri kişiden kişiye ve aynı kişide zaman içerisinde değişiklik gösterebilir. Bazı hastalar kaşıntının gün içinde sadece birkaç dakika gibi kısa sürelerde olduğundan yakınırken, bazıları ise gün boyunca devam eden sürekli bir kaşıntıdan şikayet ederler. Kaşıntı sıklığı günlük, haftalık ya da aylık aralarla olabilirken şiddeti genellikle geceleri artmaktadır (5,64,76). En sık etkilenen vücut bölgesi sırttır ancak kollar, baş ve karın da sıklıkla kaşınan diğer bölgelerdir (64). Hastaların yaklaşık 1/3'ünde diffüz kaşıntı görülmektedir (5). Çalışmamızda kaşıntısı olan grupta hastaların %23,4'ü sürekli (gece gündüz), %40,4 hasta haftada 3 kez, %25,6 hasta haftada 2 kez, %8,5 hasta haftada 1 kez, %2,1 hasta ayda 1-2 kez kaşıntısı olduğunu belirledi. Kaşıntı hastaların %2,2'sinde sabah, %34 hastada akşam, %34 hastada gece, %29,8 hastada gün boyu görüldüğü tespit edilmiştir. Çalışmamızda literatürle paralel olarak kaşıntının daha çok ekstremiteler ve sırtta ortaya çıktığını, kaşıntının sıklıkla akşam ve gece saatlerinde görüldüğü, hastaların üçte birine yakın bir kısmında ise diffüz olduğu belirlendi. Hastaların yarısından fazlasında kaşıntının on dakikadan kısa sürdüğü tespit edildi.

Bazı çalışmalarda terleme, kuru cilt ve stresin ÜK'yı artırabilirken, sıcak ya da soğuk duş, düşük ortam ısısı ve aktivitenin, kaşıntıyı azaltabileceği bildirilmiştir (5,9). Çalışmamızda ÜK ile sıcak ve soğuk ortam arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Üremik kaşıntı, hastaların çoğunda uyku bozukluğuna neden olmakta ve yaşam kalitesini etkilemektedir (5). Çalışmamızda %44,7 hasta kaşıntının uykuya etkisi olmadığını, %48,9 hasta kaşıntının bazen uykuyu böldüğünü, %6,4 hasta kaşıntı nedeniyle sürekli uyku problemi yaşadığını belirtmiştir.

Üremik kaşıntı şiddetini değerlendirmek için değişik yöntemler kullanılmasına rağmen, Yosipovitch ve arkadaşları tarafından geliştirilen VAS oldukça yaygın olarak kullanılan subjektif bir ölçüm yöntemi olmuştur (5,68,76). Çalışmamızda kaşıntı şiddetinin ortalaması $4,85 \pm 1,48$ (2-8) olarak belirlendi. Kaşıntı şiddeti VAS ile sıfır ile on arasında değerlendirildiğinde en düşük değer iki, en yüksek değer sekiz olduğu tespit edildi.

Hemodiyaliz kaşıntı üzerindeki etkisi konusunda karşıt görüşler vardır. Bazıları HD seansları sonrası kaşıntıda kısa süreli rahatlama bildirirken, bazı yazarlar HD sırasında ya da sonrasında semptomların kötüleştiğini bildirmiştir. Karşıt birkaç yayın olsa da çalışmaların çoğunda ÜK sıklığı ile hastaların yaşı, cinsi, diyaliz türü (selülöz veya asetat), KBY nedeni arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (5,9,64,69,73). Çalışmamızda kaşıntısı olan hastaların %53,2'si diyaliz kaşıntıya etkisi olmadığını, %12,8 hasta diyaliz seansı sırasında kaşıntının arttığını, %34 hasta diyaliz sonrasında kaşıntının azaldığını

ifade etmişlerdir. Çalışmamızda literatürdeki birçok çalışmayla uyumlu olarak HD ile kaşıntı arasında bir ilişki saptamadık.

Hemodiyalize giren hastalarda HBV enfeksiyonu prevalansı son yıllarda %11–12,2 olarak bildirilirken HCV enfeksiyonu prevalansı ise %10,8–18 sıklığında bildirilmiştir (175,176). Ayrıca hepatit C enfeksiyonunun ÜK ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (177). Çalışmamızda kaşıntısı olmayan 47 hastanın 41’inde (%87,2) hepatit enfeksiyonu yoktu. 1 (%2,2) hastada hepatit B, 5 (%10,6) hastada hepatit C enfeksiyonu vardı. Kaşıntısı olan grupta ise 41 (%87,2) hastada hepatit enfeksiyonu yoktu. 3 (%6,4) hastada hepatit B, 3 (%6,4) hastada hepatit C enfeksiyonu vardı, tüm hastaların total bilirubinve ALT düzeyleri normaldi. Gruplar arasında hepatit enfeksiyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ve ÜK ile hepatit B ve C enfeksiyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Üremik kaşıntı tedavisinde etkinliğinin az olduğu bildirilmesine rağmen en yaygın kullanılan ilaçlar antihistaminiklerdir (8). Russo ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ÜK olan hastalara terfenadin verilmiş ve hastaların %68’inde şikayetlerde gerileme gözlemlendiği bildirilmiştir (178). Franchos ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kaşıntısı olan ve olmayan iki grup alınmış, kaşıntısı olan beş kişilik gruba sekiz hafta boyunca ketotifen verilmiş ve sekiz hafta sonunda kaşıntıda gerileme olduğu bildirilmiştir (102). Rosner ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ÜK’sı olan bir gruba 6 ay oral loratidine, 6 ay cilt emülsiyonları, 3 ay oral hidrokisizim, 5 hafta oral doksepin verilmiş, verilen tedavilere dirençli ÜK olan 2 hastaya günde 4 kez 100 mg kromolin sodyum reçete edilmiş ve ampüllerin yemeklerden önce ve yatmadan önce kırılıp, su içinde çözüldürüldükten sonra içilmesi önerilmiş ve birkaç hafta sonra kaşıntıda gerileme olduğu bildirilmiştir (103). Nasrollahi ve arkadaşlarının dirençli kaşıntısı olan 16 HD hastası ile yaptığı bir çalışmada, hastalar iki gruba ayrılmış, bir gruba 20 gün 10 mg montelukast tablet verilmiş, diğer gruba plasebo verilmiş, tedavi sonunda montelukast verilen grupta kaşıntı %35 azalırken diğer grupta %7 azalma ($p=0,002$) bildirilmiştir (104). Ancak bu ajanların rutin kullanılmasından önce randomize kontrollü çalışmalara gerek vardır (179). Çalışmamızda kaşıntısı olan 13 (%27,7) hasta tedavi almıyordu, 20 (%42,5) hasta sistemik, 14 (%29,8) hasta topikal tedavi alıyordu. Sistemik tedavilerin hepsi antihistaminikti. Topikal alınan tedaviler krem ve losyondur. Antihistaminik kullanan 3 (%6,3) hasta ile krem ve losyon kullanan 7 (%14,9) hasta aldığı tedaviden fayda görmediğini belirtirken, antihistaminik kullanan 17 (%36,2) hasta ile krem ve losyon kullanan 7(%14,9) hasta aldığı tedaviden fayda gördüklerini belirtmişlerdir. Çalışmamız bu bulgularla literatürdeki birçok çalışmayla uyumlu bulundu ve fayda görülen tedavinin ağırlıklı olarak

antihistaminikler olması dikkati çekti. Bu durum tek neden olmasa da ÜK'sı olan hastalarda, dermal mast hücre sayısının ve plazma histamin seviyesinin artmış olmasıyla açıklanabilir (59,102).

Vitamin D'nin, Ca, P ve PTH metabolizması üzerinde, vücudun büyüme ve gelişmesi üzerinde, hücrelerin farklılaşması, beyin gelişimi, bağışıklık ve savunma sistemleri üzerinde birçok önemli etkileri olduğu; D vitamini eksikliğinin raşitizm ve osteomalasinin yanı sıra multipl skleroz, tip 1 diyabet, prostat ve kolorektal kanserler başta olmak üzere bazı kanser türleri ve bağışıklık sistemiyle bağlantılı hastalıklara, enfeksiyonlara yatkınlığa yol açtığı gösterilmiştir (180). Devam eden çalışmalar D vitaminini, astım, diğer atopik hastalıklar ve alerji uzmanlarına başvuran otoimmün hastalıkları içeren geniş bir hastalık yelpazesinin altında yatan immunolojik mekanizmalarda santral bir medyatör olarak tanımlamıştır (14).

Kronik böbrek yetmezliği ilerledikçe böbrekte 1 α hidroksilaz aktivitesi azalmakta, dolayısıyla kalsitriol üretimi azalmakta ve PTH düzeyleri yükselmektedir. Bunun başlıca nedeninin, rezidüel renal kitlenin azalması hiperfosfatemi, metabolik asidoz ve üremik toksinlerin 1 α hidroksilaz aktivitesini baskılaması olduğu düşünülmektedir. Böbrek dışında deri (bazal keratinositler, kıl foliküllerinde), lenf nodu, kolon (epitelyum hücresi ve parasempatik ganglionunda), pankreas (adacık hücrelerinde), vasküler, adrenal medulla, beyin (serebellum ve serebral kortekste) ve plasenta (desidua) gibi birçok normal ya da patolojik doku hücrelerinde 1 α hidroksilaz aktivitesi olduğu saptanmıştır (28). Son zamanlarda böbrek tübül hücrelerindeki 1 α hidroksilaz ile oluşturulan aktif vitamin D'nin başlıca kalsiyum, fosfor ve PTH metabolizmasında rol oynayan otokrin etkiden, diğer hücrelerdeki 1 α hidroksilaz aktivitesi ile oluşturulan aktif vitamin D'nin ise parakrin etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu bilgi ileri evre kronik böbrek hastalarında da vitamin D eksikliğinin düzeltilmesinin önemli olabileceğini ve tüm kronik böbrek hastalarında PTH düzeylerinden bağımsız olarak 25(OH)D düzeylerinin değerlendirilmesinin gerekliliğindüşündürmüştür (180).

Literatüre baktığımızda HD tedavisi alan ve ÜK'sı olan 50 hasta ile yapılan bir çalışmada, kaşıntı şiddeti ile 25(OH)D düzeyi ilişkisi değerlendirilmek üzere 25 hastaya 12 hafta boyunca haftada bir kez 50.000 IU ergokalsiferol (Vitamin D₂), 25 hastaya da plasebo verilmiş. Her iki haftada bir tüm hastaların kaşıntı şiddeti değerlendirilmiş. Tedavi sonunda, ergokolekalsiferol verilen grupta belirgin olmamak üzere her iki grupta da kaşıntı şiddetinde düşüş izlenmiş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark (p=0,34) bulunmamış (181). DW. Goetz tarafından bildirilen KBY olmayan, sağlıklı bireylerde yapılan başka bir

çalışmada kaşıntı, döküntü, ürtiker ve/veya anjioödem ile düşük 25 hidroksi vitamin D [25(OH)D<32 ng/ml] arasında ilişki tanımlanmıştır. (14). Bu vaka serisinde altı aylık sürede primer deri yakınmaları (kaşınma, döküntü, ürtiker ya da anjioödem) ile başvuran hastalar dahil edilmiş. Kaşıntı, döküntü, ürtiker ya da anjioödem şikayetleri doktor tarafından doğrulanmış bir tanı ile açıklanan hastaların dosyaları çalışma dışı bırakılmış. Çalışma dışı bırakılan tipik tanılar; atopik dermatit, kontakt dermatit, seboreik dermatit, psoriasis, böcek ısırıkları, ilaç ve gıda alerjisi olarak sıralanmış. Çalışma dışı bırakılanların ardından, açıklanamayan kaşıntı, döküntü, ürtiker ya da anjioödem olan 63 hasta bu vaka serisini oluşturmuş. Deri semptomları döküntü olmaksızın yaygın kaşıntı, ürtiker ve anjioödem, kaşıntı ve/veya başka diğer tipte döküntü olmak üzere üç kategoride toplanmış. Tüm hastalarda, antihistaminikleri içeren (H1 ve H2) ve gerektiğinde topikal preparatlar eklenen semptomatik tedavi devam etmiş. Diğer tüm tedaviler, başlangıç değerlendirmesi ve laboratuvar testleri tamamlandıktan sonra konulan tanıya göre reçetelendirilmiş. D vitamini replasmanı, serum 25(OH)D düzeyleri 32 ng/ml'nin altında olan hastalara verilmiş. Düşük D vitamini için tedavi genellikle 8 ila 12 hafta boyunca haftada 50.000 IU'lık bir kapsül olacak şekilde reçetelenmiş. Ardından reçetesiz olarak günlük 1000 IU vitamin D ile devam etmiş. 50.000 IU'lık D vitamini dozunu tolere edemeyen iki hasta günlük reçetesiz 1000 IU D vitamini almış. Altı hasta, kendi tedavilerini günlük 400 IU-1000 IU arasında kendileri belirlemiş. Tedaviye yanıt; semptomların tam olarak düzelmesi ya da düzelme olmaması olarak kaydedilmiş. Kaşıntı için pozitif yanıt; yaygın kaşıntının tam olarak düzelmesi, ürtiker ve anjioödem için pozitif yanıt; tüm ürtiker ve anjioödem geçmesi, döküntü için pozitif yanıt; dahil olan alandaki cildin, döküntü gelişmeden önceki haline dönmesi olarak tanımlanmış. Ürtiker ve anjioödem döküntü eşlik ederse, pozitif yanıt hepsinin tam olarak düzelmesi olarak belirtilmiş. Daha önce düzenli nonsedatif antihistaminik kullanan hastalarda, pozitif yanıt bu ajanların bırakılmasını gerektirmemiş. Düşük vitamin D [25(OH)D<32 ng/ml] seviyeleri olan ve her birine vitamin D reçetelenen 57 hastadan 40'ında semptomlar tam olarak düzelmiş.

Çalışmamızda ÜK ile 25(OH)D arasında anlamlı ilişki saptadık. Tüm bu bulgulardan yola çıkarak ÜK'sı olan hastalarda 25(OH)D düzeyi bakılmasını bu hipotezle ilgili başka çalışmalar yapılmasını öneriyoruz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Üremik kaşıntı KBY'li hastalarda yaşam kalitesini etkilemektedir
2. Üremik kaşıntı P ve CaxP düzeyi ile ilişki göstermektedir. Bu nedenle Ca ve P düzeyi kontrolü önemlidir.
3. Üremik kaşıntısı olan hastaların çoğunda cilt kuruluğu mevcuttur. Bu hastalara nemlendirici ajanlar önerilebilir.
4. Üremik kaşıntı genellikle akşam ve gece saatlerinde görülmekte ve çoğu hastada uyku düzenini etkilemektedir.
5. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda 25(OH)D düzeyi düşüklüğü bilinmektedir. Sağlıklı bireylerde kaşıntı ile 25(OH)D düzeyinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. KBY'li hastaların çoğunun aktif D vitamini kullanmalarına rağmen ÜK yakınmalarının devam etmesi 25(OH)D eksikliğinin henüz aydınlatılmamış mekanizmalarla ÜK'yı tetiklediğini düşündürmektedir. Bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
6. Üremik kaşıntısı olan hastalara semptomatik rahatlamayı sağlamak amacıyla antihistaminikler verilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002. 39(2Suppl1): 266
2. Utaş S, Ferahbaş A. Kronik Böbrek Yetmezliği: Dermatolojik Sorunlar, Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005, 1(21): 52-62.
3. Kuypers DR. Skin problems in chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5: 157-170.
4. Greaves MW. Recent advances in pathophysiology and current management of itch. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36(9): 788-792.
5. Zucker I, Yosipovitch G, Davin M, Gafter U, Boner G. Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: Uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal failure. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 842-846.
6. Stahle-Backdahl M. Uremic pruritus. *Semin Dermatol* 1995; 14: 297-301.
7. Wikström B. Itchy skin-a clinical problem for haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 Suppl 5: 3-7.
8. Lugon JR. Uremic pruritus: a review. *Hemodial Int* 2005; 9: 180-188.
9. Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G, An Update on Pruritus associated with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 11-20.
10. Mettang T, Pauli-Magnus C, Alscher DM, Uremic pruritus new perspectives and insights from recent trials. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1558–1563
11. Narita I, Iguchi S, Omori K, Gejyo F. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol* 2008; 21(2): 161-165.
12. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 1026-1033.
13. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004; 24:
14. Goetz DW. Idiopathic itch, rash and ve urticaria/anjioedema merit serum vitamin D evaluation Exemplar *Allergy&Astma*, Morgantown, WV, USA. *Med J.* 2011. Jan-Feb; 107 (1): 14-20.
15. Süleymanlar G. Kronik Böbrek Hastalığı ve Yetmezliği: Tanımı, Evreleri ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3:1-7.
16. İsmail N, Becker BN. Treatment options and strategies in remia: current trends and future directions. *Semin Nephrol* 1994; 14:292-299

17. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliği. In: İliçin G, Biberöğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (Eds.) Temel İç Hastalıkları Kitabı 2. Baskı 1. Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005; 1298-1308
18. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002. 39(2Suppl1):S1-246
19. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005; 67:2089
20. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. J Clin Invest 2006; 116:288.
21. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney disease (NIDDK). Am J Kidney Dis 2003; 42:617
22. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. Clin Chem 2009; 55:24
23. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition ,classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int 2011; 80:17
24. Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. Kidney Int 2011; 79:1341
25. Registry of the Nephrology, Dialysis and Transplantation In Turkey, Registry 2011, Published by the Turkish Society of Nephrology
26. Skorecki K, Grenn J. Chronic renal failure. Harrison's Principles of Internal Medicine 16 th Edition by Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson Publisher: McGraw-Hill Professional; 16 edition. 2004: 2919-2934
27. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji el kitabı. 4. Baskı. 2007
28. Schrier Robert W. Nefroloji el kitabı. Çev. Ed. Süleymanlar G. 2000
29. Yenicesu M, Kronik Böbrek Hastalığı, Arık N, Dilek M (editörler). Nefroloji 2009
30. Akpolat T, Utaş C. Böbrek yetmezliği: Diyaliz hakkında genel bilgiler. In Akpolat T, Utaş C, (Eds.) Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı, 2. Baskı, Kayseri: Türk Nefroloji Derneği Yayın Organı Anadolu Yayıncılık, 2001:1-14.
31. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G: Nefroloji El Kitabı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 3. basım; 2002; 328-329.
32. Pendse, S, Singh, A, Zawada, E. Initiation of dialysis in Handbook of Dialysis, 4th ed, Daugirdas, JT, Blake, PG, Ing, TS (Eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007.
33. Handbook of Dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Little, Brown and Company, Boston 1994

34. Replacement of renal function by dialysis. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (eds). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1996
35. Akoğlu E. Hemodiyaliz El Kitabı. 1995
36. Akpolat T, Utaş C. Böbrek yetmezliği: Diyaliz hakkında genel bilgiler. In: Akpolat T, Utaş C, (Eds.) Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı, 2. Baskı, Kayseri: Türk Nefroloji Derneği Yayın Organı Anadolu Yayıncılık, 2001: 20-306
37. Levy J, Morgan J, Brown E, (çev ed: Uslan İ.): Oxford Diyaliz El Kitabı. İstanbul, Nobel Kitabevi. 2004
38. Lowrie E, Laird NM, Parker TF, Effect of hemodialysis prescription on patient morbidity report from National Cooperative Dialysis Study. N Engl J Med, 1981; 1176-1181
39. Daugirdas JT, Second Generation logarithmic estimates of Single Pool Volume Kt/V; on Analysis of Error, J Am Soc Nephrol, 1993; 4: 1205-1213
40. K/DOQI National Kidney Foundation, clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, 2006; s:16-41
41. Acchiardo SR, Moore W, Latew AP; Malnutrition As The Main Factor In Morbidity and Mortality of Hemodialysis Patients, Kidney Int,: 24; 199-203.
42. Çamsarı T, Sağlam F. Kronik Böbrek Yetmezliği. Erol Ç. İç Hastalıkları. 1.baskı, Ankara: Nobel Tıp, 2008; 2783-2784
43. Goldman L, Schafer Andrew, Goldman's Cecil Medicine 24 th edition, 2012; s: 821
44. Akoğlu E, Süleymanlar G, Kronik böbrek yetmezliği. In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (Eds) Temel İç Hastalıkları Kitabı. Baskı 3. 1. Cilt Güneş Kitabevi, 2012: 1157-1158
45. Yasavul Ü, Kronik Böbrek Hastalığı ve Tedavisi, Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı, Semih Ofset Matbaası, Ankara, 2004, 2. Baskı, s:1286-1315
46. Chronic renal failure. Harrison's Principles of Internal Medicine 17 th Edition by Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, J. Loscalzo Publisher: McGraw-Hill Professional; 17 edition. Part 12, Chapter 274
47. Lerma V, Edgar, Berns S, Jeffrey Berns, Nissenson Allen R, Current Diagnosis and Treatment Serisi, Nefroloji ve Hipertansiyon tanı ve tedavisi . Editör Şükrü Sindel 2012 Güneş Tıp Kitabevi, s:149-152
48. Aktan Ş. Kronik böbrek yetmezliğinde cilt bulguları. Actual Medicine 2006;14:22-4
49. Arıcan Ö. Kasıntının patofizyolojisi, kliniği ve tedavisi TÜRKDERM 2005;39(2):88-97
50. Greaves MW. Pruritus. Rook's Textbook of Dermatology. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Oxford, Blackwell Science, 2004; 16.1-16.15.
51. Greaves MW, Mediators of Pruritus. Dermatology. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP ve ark. Edinburgh, Mosby, 2003; 85-93

52. Krajnik M, Zylicz Z. Understanding pruritus in systemic disease. *J Pain Symptom Manage* 2001;21: 151-168.
53. Wallengren J. Neuroanatomy and neurophysiology of itch. *Dermatol Ther* 2005; 18:292-303
54. Guarneri C, Terranova M, Terranova G, Guarneri F. The future : critical knowledge about anti-itch therapy. *Dermatol Ther* 2005; 18: 363-365
55. Mela M, Mancuso A, Burrughs AK. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 857-870
56. Lidstone V, Thorns A, Pruritus in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 305-312
57. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet* 2003; 361: 690-694
58. Yosipovitch G. Pruritus. *Curr Probl Dermatol* 2003; 15: 143-164
59. Schwartz I, Iania A. Uremic pruritus. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1999; 14: 834- 839
60. Stander S, Steinhoff M, Schmelz M, Weishaar E, Metze D, Luger T. Neurophysiology of Pruritus. *Arch Dermatology* 2003; 139: 1463-1470
61. Saxena AK. "Uremic pruritus" : a misnomer. *Hemodial Int* 2005; 9: 416-417
62. Murphy M, Carmichael AJ. Renal itch. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25(2): 103-106
63. Keithi-Reddy SR, Patel TV, Armstrong AW, Singh AK: Uremic pruritus. *Kidney Int* 2007; 72: 373-377
64. Mistik S, Utaş S, Ferahbaş A Tokgöz B, Ünsal G, Şahan H, Öztürk A, Utaş C. An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(6):672-678
65. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol.* 2000;143(5):969-973
66. Duque MI, Thevarajah S, Chan YH, Tuttle AB, Freedman BI, Yosipovitch G. Uremic pruritus is associated with higher kt/V and serum calcium concentration. *Clin Nephrol* 2006;66(3):184-191
67. Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, Kondo D, Skatsume M, Maruyama S, Kazama JJ, Akazawa K, Gejyo F. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006; 69(9): 1626-1632
68. Wewers ME, Lowe NK A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health.* 1990; 13(4): 227-236
69. Szepietowski JC, Schwartz RA. Uremic pruritus. *Int J Dermatol* 1998;37(4):247-253
70. Stahle-Backdehl M, Uremic Pruritus, Clinical and Histological Skin Changes In Chronic Renal Failure; Evidence For A Dialysis Resistant, Transplant-Responsive Microangiopathy, *Lancet* 1980;2:1271-1275
71. Derman ST, A Review Of Pruritus, *J Am Acad Dermatol*, 1986; 14: 3775-3792

72. Layegh P, Mojahedi MJ, Malekshah PE, Pezeshkpour F, Vahedian M, Nazemian F et al. Effect of oral granisetron in uremic pruritus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:231-234
73. Szepletowski JC, Sikora M, Kusztal M, Salomon J, Magott M, Szepletowski T: Uremic pruritus: A clinical study of maintenance hemodialysis patients. *J Dermatol* 2002; 29: 621-627
74. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Takahashi T, Watanabe T, Maruyama Y, Hishida A: Polymethylmethacrylate efficacy in reduction of renal itching in hemodialysis patients: Crossover study and role of tumor necrosis factor- α . *Artif Organs* 2001; 25: 441-447
75. Lin HH, Liu YL, Liu JH, Chou CY, Yang YF, Kuo HL, Huang CC: Uremic pruritus, cytokines, and polymethylmethacrylate artificial kidney. *Artif Organs* 2008; 32: 468-472
76. Yosipovitch G, Zucker I, Boner G, Gafter U, Shapira Y, David M. A questionnaire for the assessment of pruritus: validation in uremic patients. *Acta Derm Venereol* 2001; 81(2): 108-111
77. Dyachenko P, Shustak A, Rozenman D: Hemodialysis-related pruritus and associated cutaneous manifestations. *Int J Dermatol* 2006; 45: 664-667
78. Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, Saran R, Mendelssohn DC, Young EW, Port FK: Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3495-3505
79. Kimmel M, Alscher DM, Dunst R, Braun N, Machleidt C, Kiefer T, Stülten C, van der Kuip H, Pauli-Magnus C, Raub U, Kuhlmann U, Mettang T: The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 749-755
80. Virga G, Visentin I, La Milia V, Bonadonna A. Inflammation and pruritus in haemodialysis patients, *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2164–2169
81. Pauli-Magnus, C. et al., Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Am Soc Nephrol*, 2000;11:514-519.
82. Silva SR, Viana PC, Lugon NV, Hoette M, Ruzany F, Lugon JR. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron* 1994;67(3):270-273.
83. Garssen J, Vandebriel RJ, De Gruijl FR, Wolvers DA, Van Dijk M, Fluitman A, Van Loveren H. UVB exposure-induced systemic modulation of Th1- and Th2-mediated immune responses. *Immunology*. 1999;97(3):506-514.
84. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1895-1901.

85. David AN. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:17-25.
86. Mamianetti A, Tripodi V, Vescina C, Garrido D, Vizioli N, Carducci C, Agost Carreño C: Serum bile acids and pruritus in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000; 53: 194-198
87. Kumagai H, Saruta T, Matsuwaka S et al: Prospects for a novel kappa opioid receptor agonist, TRK-820, in uremic pruritus. Yosipovitch G, Greaves MW, Fleischer JA, McGlone F (eds.): *Itch, Basic Mechanisms and Therapy*, New York; NY: Dekker, 2004;279-286
88. Wikstrom B, Gellert R, Ladefoged SD, Danda Y, Akai M, Ide K et al. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3742-3747.
89. Fantini F, Baraldi A, Sevignani C, Spattini A, Pincelli C, Giannetti A: Cutaneous innervation in chronic renal failure patients. An immunohistochemical study. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 102-105
90. Johansson O, Hilliges M, Stahle-Backdahl M: Intraepidermal neuron-specific enolase (NSE)-immunoreactive nerve fibres: Evidence for sprouting in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Neurosci Lett* 1989; 99: 281-286
91. Balaskas EV, Chu M, Uldall RP, Gupta A, Oreopoulos DG: Pruritus in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Perit Dial Int* 1993; 13: S527-532
92. Morton CA, Lafferty M, Hau C, Henderson I, Jones M, Lowe JG: Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2031-2036
93. Goicoechea M, de Sequera P, Ochando A, Andrea C, Caramelo C: Uremic pruritus: An unresolved problem in hemodialysis patients. *Nephron* 1999; 82: 73-74
94. Stahle-Backdahl M, Hagermark O, Lins LE: Pruritus in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Med Scand* 1988; 224: 55-60
95. Yosipovitch G, Tur E, Morduchowicz G, Boner G: Skin surface pH, moisture, and pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1129-1132
96. Ostlere LS, Taylor C, Baillod R, Wright S. Relationship between pruritus, transepidermal water loss, and biochemical markers of renal itch in haemodialysis patients *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1302-1304.
97. Mettang T, Fritz P, Weber J, Machleidt C, Hübel E, Kuhlmann U: Uremic pruritus in patients on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The role of plasma histamine and skin mast cells. *Clin Nephrol* 1990; 34: 136-141
98. Szepietowski J, Thepen T, van Vloten WA, Szepietowski T, Bihari IC: Pruritus and mast cell proliferation in the skin of haemodialysis patients. *Inflamm Res* 1995; 44: S84-85
99. Baysal V, Akdoğan M, Alan H, Sarı M. Pruritus in hemodialysis patient: relation to serum urea, parathormone and histamine levels. *Gazi Medical Journal*, 1997;8(1):27-31.

100. Urbonas A, Schwartz RA, Szepietowski JC: Uremic pruritus-an update. *Am J Nephrol* 2001; 21: 343-350
101. Ponticelli C, Bencini PL: Uremic pruritus: A review. *Nephron* 1992; 60: 1-5
102. Francos GC, Kauh YC, Gittlen SD, Schulman ES, Besarab A, Goyal S, Burke JF Jr: Elevated plasma histamine in chronic uremia. Effects of ketotifen on pruritus. *Int J Dermatol* 1991; 30: 884-889
103. Rosner MH: Cromolyn sodium: A potential therapy for uremic pruritus? *Hemodial Int* 2006; 10: 189-192
104. Nasrollahi AR, Miladipour A, Ghanei E, Yavari P, Haghverdi F: Montelukast for treatment of refractory pruritus in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis* 2007; 1: 73-77
105. Andrew D, Craig AD: Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: A central neural pathway for itch. *Nat Neurosci* 2001; 4: 72-77
106. Fantini F, Baraldi A, Pincelli A: Neuron-specific enolase immunoreactive fibres in uremic patients. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 363-365
107. Tarng DC, Cho YL, Liu HN, Huang TP: Hemodialysis-related pruritus: A double-blind, placebo-controlled, crossover study of capsaicin 0.025% cream. *Nephron* 1996; 72: 617-622
108. Jedras M, Zakrzewska-Pniewska B, Wardyn K, Switalski M: Uremic neuropathy--II. Is pruritus in dialyzed patients related to neuropathy? *Pol Arch Med Wewn* 1998; 99: 462-469
109. Günal AI, Özalp G, Yoldaş TK, Günal SY, Kirciman E, Çeliker H: Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3137-3139
110. Manenti L, Vaglio A, Costantino E, Danisi D, Oliva B, Pini S, Prati E, Testori A: Gabapentin in the treatment of uremic itch: An index case and a pilot evaluation. *J Nephrol* 2005; 18: 86-91
111. Berne B, Vahlquist A, Fischer T, Danielson BG, Berne C: UV treatment of uraemic pruritus reduces the vitamin A content of the skin. *Eur J Clin Invest* 1984; 14: 203-236
112. Dimković N, Djukanović L, Radmilović A, Bojić P, Juloski T: Uremic pruritus and skin mast cells. *Nephron* 1992; 61: 5-9
113. De Marchi S, Cecchin E, Villalta D, Sepiacchi G, Santini G, Bartoli E: Relief of pruritus and decreases in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia. *N Engl J Med* 1992; 326: 969-974
114. Friga V, Linos A, Linos DA: Is aluminum toxicity responsible for uremic pruritus in chronic hemodialysis patients? *Nephron* 1997; 75: 48-53
115. Balaskas EV, Bamihias GI, Karamouzis M, Voyiatzis G, Tourkantonis A. Histamine and serotonin in uremic pruritus: effect of ondansetron in CAPD-pruritic patients. *Nephron* 1998; 78: 395-402.

116. Akoğlu E, Süleymanlar G, Kronik böbrek yetmezliği. In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (Eds) Temel İç Hastalıkları Kitabı. Baskı 3. 1. Cilt Güneş Kitabevi, 2012: 1130-1131
117. Terzibaşoğlu A.M, Pekpak M, Akarırmak Ü. Renal Osteodistrofi. Osteoporoz dünyasından; 2004 (Cilt:10,Sayı:4).
118. Lerma V.Edgar, Berns S. Jeffrey ,Nissenson Allen R, Current Diagnosis and Treatment Serisi, Nefroloji ve Hipertansiyon tanı ve tedavisi . Editör Şükrü Sindel 2012 Güneş Tıp Kitabevi, s:170-173
119. Selamet U, Üremik Hastalarda Görsel Uyarılmış Potansiyeller ve Elektoretinogram Değişiklikleri (tez), İstanbul:Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005
120. Szepletowski J. Selected elements of the pathogenesis of pruritus in hemodialysis patients: on my own study. Med Sci Monit 1996; 343-347
121. Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and Management of Progressive Chronic Renal Failure. Primer on Kidney Diseases- 3 rd Edition., 2001, NKF. Chapter 58:385-396.
122. Doğan E. Sayarlıoğlu H. Topal C. Çalka F. Düşük dönüşüm hızlı üremik kemik hastalığı Tıp araştırmaları dergisi 2003;1(3):47-51.
123. Monier-Faugere M.R, Malluche H.H. Renal Osteodistrofi. İç: Goldman L,Ausiello D (ed). Cecil textbook of medicine (22. baskı, cilt 2) Ankara: Güneş kitabevi, 2006;1574-1579.
124. Clarkson M.R, Brenner B.M. Renal Osteodistrofi, The Kidney (7. Baskı), Ankara: Güneş kitabevi, 2007; 519-537
125. Lerma V.Edgar, Berns S. Jeffrey, Nissenson Allen R, Current Diagnosis and Treatment Serisi, Nefroloji ve Hipertansiyon tanı ve tedavisi Editör Şükrü Sindel 2012 Güneş Tıp Kitabevi, s:79-87
126. Graf H, Kovarik J, Stummvoll HK, Wolf A. Disappearance of uraemic pruritus after lowering dialysate magnesium concentration. Br Med J. 1979 Dec 8;6203:1478-1479
127. Humes HD, weinberg JM, Knauss TC. Clinical and pathophysiologi aspect of aminoglycoside neprotoxicity. Am J Kidney Dis 1982;2:5-29.
128. Holick MF. Vitamin D: a millenium perspective. J Cell Biochem 2003; 88:296– 307.
129. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightf hormone that is important for skeletal and cellular health. Curr Opin Endocrinol Diabetes 2002;9:87–98
130. Holick MF, Krane SM. Kemik ve mineral metabolizmasına giriş. İç: Braunwald E,Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L (ed). Harrison İç Hastalıkları prensipleri (15. baskı) cilt 2, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004; 2192-2205.
131. Rucker D, Allan JA, Fick GH, Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healty western Canadians. Can Med Assoc J 2002; 166: 1517-1524.

132. Lerma V, Edgar, Berns S, Jeffrey. Nissenson Allen R, Current Diagnosis and Treatment Serisi, Nefroloji ve Hipertansiyon tanı ve tedavisi Editör Şükrü Sindel 2012 Güneş Tıp Kitabevi, s:66
133. Popovtzer M. Kalsiyum, fosfor, D vitamini ve paratiroid hormon aktivitesi bozuklukları. İç: Schrier R.W (ed), Böbrek ve elektrolit hastalıkları (6.baskı), Ankara: Güneş kitabevi ,2005;225-231
134. Brenner Barry M. Mineral Bone Disorders in Chronic Kidney Disease, Brenner and Rector's The Kidney, 8th ed, volume 2, 2007: 1790-1793
135. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations and safety. Am J Clin Nutr 1999;69: 842-856
136. Holick MF. Vitamin D. Importance in the prevention of cancers, type1diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr. 2004;79:362–371.
137. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 1009–1028.
138. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. Science. 1979;206:1188–1190
139. Adorini L. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 analogs as potential therapies in transplantation. Curr Opin Investigat Drugs. 2002;3:1458–1463.
140. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. FASEB J. 2001;15:2579–2585.
141. Steven Cheng and Daniel Coyne, Vitamin D and outcomes in chronic kidney disease, Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2007; 16: 77–82
142. Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, Atik A, Achard JM, Oprisiu R, Brazier M, Remond A, Moriniere P, Garabedian M, Eastwood J, Fournier A. Is low plasma 25-(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? Kidney Int 1999; 55:2169-2177.
143. Holick MF. Vitamin D and the kidney. Kidney Int 1987; 32:912–929.
144. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. J Clin Invest 1984; 73:1580–1589.
145. Vanholder R, Patel S, Hsu CH. Effects of uric acid on plasma levels of 1,25 (OH)₂D₃ in renal failure. J Am Soc Nephrol 1993; 4:1023–1038.
146. Kawashima H, Kraut JA, Kurokawa K. Metabolic acidosis suppresses 25- hydroxyvitamin D₃-1α-hydroxylase in the rat kidney. J Clin Invest 1995;70:135– 140.

147. Hsu CH, Vanholder R, Patel S, De Smet RR, Sandra P, Ringoir SM. Subfractions in uremic plasma ultrafiltrate inhibit calcitriol metabolism. *Kidney Int* 1991; 40:868–973.
148. De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, Hsu CY, Chertow GM. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2762–2769.
149. Block GA, Port FK: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1226-1237
150. Moe SM, Drüeke TB, Block GA, Cannata-Andía JB, Elder GJ, Fukagawa M, Jorgetti V, Ketteler M, Langman CB, Levin A, MacLeod AM, McCann L, McCullough PA, Ott SM, Wang AY, Weisinger JR, Wheeler DC, Persson R, Earley A, Moorthi R, Uhlig K: KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: 1-130
151. Boulton-Jones JM, Sissons JGP, Harrison ER, Itching In Renal Failure, *Lancet*,1994;1
152. Chen ZJ, Cao G, Tang WX, Lv XY, Huang SM, Qin W, Ping F, Ye T. A randomized controlled trial of high-permeability haemodialysis against conventional haemodialysis in the treatment of uraemic pruritus. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(6):679-683.
153. Chen YC, Chiu WT, Wu MS: Therapeutic effect of topical gamma-linolenic acid on refractory uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 2006;48: 69-76
154. Tamimi NA, Mikhail AI, Stevens PE: Role of gamma-linolenic acid in uraemic pruritus. *Nephron* 1999; 83: 170-171
155. Young TA, Patel TS, Camacho F, Clark A, Freedman BI, Kaur M, Fountain J, Williams LL, Yosipovitch G, Fleischer AB Jr: Apramoxine-based anti-itch lotion is more effective than a control lotion for the treatment of uremic pruritus in adult hemodialysis patients. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 76-81
156. Breneman DL, Cardone JS, Blumsack RF, Lather RM, Searle EA, Pollack VE: Topical capsaicin for treatment of hemodialysis-related pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 91-94
157. Duque MI, Yosipovitch G, Fleischer AB Jr, Willard J, Freedman BI: Lack of efficacy of tacrolimus ointment 0.1% for treatment of hemodialysis-related pruritus: A randomized, double-blind, vehicle controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 519-521
158. Remitz A, Reitamo S. Long-term safety of tacrolimus ointment in atopic dermatitis. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(4):501-506
159. Peer G, Kivity S, Agami O, Fireman E, Silverberg D, Blum M, Laina A: Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet* 1996; 348: 1552-1554

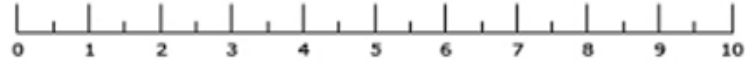
160. Ada S, Seçkin D, Budakoğlu I, Ozdemir FN. Treatment of uremic pruritus with narrowband ultraviolet B phototherapy: an open pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(1):149-151..
161. Pederson JA, Matter BJ, Czerwinski AW, Llach F: Relief of idiopathic generalized pruritus in dialysis patients treated with activated oral charcoal. *Ann Intern Med* 1980; 93: 446-448
162. Yatzidis H, Digenis P, Tountas C: Heparin treatment of uremic itching. *JAMA* 1972; 222: 1183
163. Silverberg DS, Iaina A, Reisin E, Rotzak R, Eliahou HE: Cholestyramine in uraemic pruritus. *Br Med J* 1977; 1: 752-753
164. Bousquet J, Rivory JP, Maheut M, Michel FB, Mion C: Doubleblind, placebo-controlled study of nicergoline in the treatment of pruritus in patients receiving maintenance hemodialysis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 825-828
165. Cou FF. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2000;190:65-70.
166. Melzack R. The short form McGill pain questionnaire. *Pain* 1987; 30: 191-197.
167. Kurban Mazen S, Boueiz A, Kibbi AG. Cutaneous manifestations of chronic kidney disease. *Clin Dermatol* 2008;26:255-264.
168. Akhyani M, Ganji M, Samadi N, Khamesan B, Daneshpazhooh M. Pruritus in hemodialysis patients. *BMC Dermatology* 2005; 5: 7.
169. Udayakumar P, Balasubramanian S, Ramalingam K, Srinivas CR, Mathew AC. Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on haemodialysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:119-125.
170. Ashmore SD, Jones CH, Newstead CG, Daly MJ, Chrystyn H. Ondansetron therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients. *Am J kidney Dis*. 2000;5:827–831.
171. Greaves MW: Pruritus. In *Textbook of dermatology* 6th edition. Edited by: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. London: Blackwell science Ltd; 1998:623.
172. Greaves MW: Pathophysiology and clinical aspects of pruritus. In *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine* 6th edition. Edited by: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SL. USA: McGraw-Hill Companies, Inc; 2003:399-405.
173. Massry SG, Popovtzer MM, Coburn JW, Makoff DL, Maxwell MH, Kleeman CR: Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. Disappearance of itching after subtotal parathyroidectomy. *N Eng J Med* 1968, 279:697.
174. Duque MI, Thevarajah S, Chan YH, Tuttle AB, Freedman BI, Yosipovitch G. Uremic pruritus is associated with higher kt/V and serum calcium concentration. *Clin Nephrol* 2006;66(3):184-191.
175. Taziki O, Espahbodi F. Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008;19:475-478

176. Jain P, Nijhawan S. Occult hepatitis C virus infection is more common than hepatitis B infection in maintenance hemodialysis patients. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2288-2289.
177. Chiu YL, Chen HY, Chuang YF, Hsu SP, Lai CF, Pai MF ve ark. Association of uremic pruritus with inflammation and hepatitis infection in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3685-3689.
178. Russo GE, Spaziani M, Guidotti C, et al. [Pruritus in chronic uremic patients in periodic hemodialysis: Treatment with terfenadine (an antagonist of histamine H1receptors)]. *Minerva Urol Nefrol.* 1986; 38:443–447.
179. Aşçıoğlu E, Kahveci A, Koç M, Özener Ç Uremic Pruritus: Still Itching Turk Neph Dial Transpl 2011; 20 (1): 7-13.
180. Ulutaş Ö, Taşkan H, Kronik Böbrek Hastalarında ve Diyaliz Hastalarında 25(OH) Vitamin D, *Türk Nefroloji Derneği Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2012; 21 (3): 211-216
181. Shirazian S, Schanler M, Shastry S, Dwivedi S, Kumar M, Rice K, Miyawaki N, Ghosh S, Fishbane S. The effect of ergocalciferol on uremic pruritus severity: a randomized controlled trial. *J Ren Nutr.* 2013 Jul;23(4):308-14. doi: 10.1053/j.jrn.2012.12.007. Epub 2013 Feb 27.

8.EKLER

EK 1. ÜREMİK KAŞINTI ANKET SORULARI

- 1 Diyalize başlamadan önce hiç uzun süreli rahatsız edici kaşıntı şikayetiniz oldu mu?
a) Evet b) Hayır
- 2 Alerji hikayeniz yada alerjik bünyeniz var mı ?
a) Var b) Yok
- 3 Cildiniz kuru mu?
a)Evet b)Hayır
Cevabınız eğer evetse bunu nasıl sınıflandırırsınız?
a)Hafif b)Orta c)Şiddetli
- 4 Diyalize başlamadan önce cildiniz kurumuydu?
a)Evet b)Hayır
- 5 Şu an kaşıntı şikayetiniz var mı?
a)Evet b)Hayır
- 6 Kaşıntı ne kadar zamandır mevcut ?
a) 0-1ay b)1-6 ay c) 6-12 ay d) 1 yıldan fazla
- 7 Kaşıntı şiddeti nedir? (VAS ile)



Kaşıntı yok

En dayanılmaz
kaşıntı

- 8 Kaşıntı genellikle vücudunuzun hangi bölgelerinde olur?
a) Sırt b) Baş boyun c) Karın d) Kol bacak e) Tüm vücut f) Diğer
- 9 Kaşıntı ne sıklıkta mevcut ?
a) Sürekli (gece- gündüz) b) Haftada 3 kez c) Haftada 2 kez
d) Haftada 1 kez e) Ayda 1-2 kez f) Ayda 1 kez
- 10 Kaşıntı genellikle hangi mevsimde olur?
a)Yaz aylarında b) Kış aylarında c) Tüm yıl boyunca
- 11 Kaşıntı genellikle günün hangi saatinde olur?
a)Sabah b)Öğle c)Akşam d)Gece e)Tüm gün
- 12 Kaşıntı ne kadar sürer?
a)10 dakikadan az b)10 dakikadan fazla

- 13 Kaşıntının uykunuza etkisi var mı ?
a) Hemen hemen sürekli b) Bazen c) Yok
- 14 Sizce kaşıntıya hemodiyaliz etkisi var mı?
a) Var b) Yok
Varsa hemodiyaliz sonrası kaşıntı şikayetiniz ;
a) Artıyor b) Azalıyor
- 15 Kaşıntı için ilaç kullanıyor musunuz ?
a) Evet b) Hayır
- 16 Hangi grup ilaçlar kullanıyorsunuz ?
a) Oral antihistaminikler (ağızdan alınan tabletler)
b) Topikal steroidler (cilde sürülen kortizonlu ilaçlar)
c) Kremler, losyonlar
d) Takrolimus (prograf, protopic gibi immunsupresif ilaçlar)
f) Diğer..(ultraviyole vb.)
- 17 Kullandığınız ilaçtan fayda görüyor musunuz?
a) Evet b)Hayır

**EK 2.BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU**

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!!!

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığımız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız.

1. ARAŞTIRMANIN ADI

Hemodiyalize hastalarında pruritus (kaşıntı) varlığı ile 25 hidroksi vitamin D (D vitamin öncülü) düzeyi arasındaki ilişki

2. KATILIMCI SAYISI

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 94'dür.

3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 15 dakikadır

4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Hemodiyalize giren, kaşıntısı olan ve kaşıntısı olmayan olgularda 25 hidroksi vitamin D (D vitamin öncülü) düzeyi bakarak, kronik böbrek yetmezliği olup hemodiyalize giren hastalarda kaşıntı ile 25 hidroksi vitamin D (D vitamin öncülü) düzeyi arasındaki ilişkiyi saptamak, 25 hidroksi vitamin D eksikliği saptanması durumunda kaşıntısı olan hastalarda 1,25 dihidroksi vitamin D'nin (aktif D vitamini) yanı sıra 25 hidroksi vitamin D'nin de (D vitamin öncülü) verilip verilmemesi konusunda araştırmalar yapılmasına ışık tutmak ve hastaların yaşam kalitesini artırmaya olanak sağlamaktır.

5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Kronik böbrek yetmezliği tanısı almış olmak ve en az altı aydır hemodiyalize giriyor olmak, gönüllü olmak, kaşıntının olması veya olmaması, paratiroid hormon yüksekliği nedeniyle paratiroid bezlerinin alınmamış olması, romatizmal hastalıklar, ülseratif kolit ve chron hastalığı gibi kronik barsak hastalıklarının olmaması, araştırma esnasında aktif enfeksiyonun bulunmaması, herhangi bir kanserin olmaması, bilirubin yüksekliği ile seyreden kronik karaciğer hastalığı (siroz) ve kırmızı kan hücrelerinin aşırı yapımıyla karakterize polistemia vera gibi hastalıklarının bulunmaması

6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Bu araştırmaya katılırsanız, kaşıntısı olan ve olmayan olgulara anket formu doldurulacak, kaşıntısı olan olgularda kaşıntı şiddeti, birden ona kadar olan görsel analog cetveli ile derecelendirilecektir. Kaşıntısı olan ve olmayan tüm olgulara 25 hidroksi vitamin D (D vitamin öncülü) düzeyi bakılacaktır. Bunun için alınacak kan örneği hemodiyaliz girişinde diyaliz setinden alınacaktır.

7. KATILIMCININ SORUMLULUKLARI

Araştırma Sürecinde Birlikte Kullanılmasının Sakıncalı Olduğu Bilinen İlaçlar / Besinler

Araştırma sürecinde kullanılmasının sakıncalı olacağı besin veya herhangi bir ilaç bulunmamaktadır.

8. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR

Araştırmada, kronik böbrek yetmezliği olan ve hemodiyalize giren hastalarda kaşıntı varlığı ile 25 hidroksi vitamin D (D vitamin öncülü) düzeyi ile ilişkisi araştırılacaktır. Bu araştırmadan çıkacak sonuçların, kaşıntısı olan hastaların tedavisine katkıda bulunacağını ummaktayız.

9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

25 hidroksi vitamin D düzeyi için alınacak kan, diyaliz öncesi kandan çalılıp, diyaliz setinden alınacağından size ayrıca bir girişim uygulanmayacaktır, bu işlemin size herhangi bir yan etkisi bulunmamaktadır.

Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

10. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR

ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK /SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu olursa, tedavi için gereken masraflar Başkent Üniversitesi tarafından karşılanacaktır.

11. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

İstediginizde günün 24 saati ulaşılabilir hekimin adres ve telefonları:

Dr. Dilek Göküstün, Başkent Üniversitesi Hastanesi, Dahiliye Bölümü

İş tlf: 2126868-1029 Cep telefonu:05053858985

12. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

13. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM

Araştırmayı destekleyen kurum Başkent Üniversitesi'dir.

14. KATILIMCIYA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz .

16. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz

olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır. Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanabilir.

17. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŐINDAKİ DİŐER

Araştırma amacıyla almakta olduğunuz tedavide değişiklik yapılmayacaktır.

18. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMADURUMU

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Araştırmadan ekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

19. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŐILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Dilek Göküstün tarafından Başkent Üniveritesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Anabilim Dalı Kliniklerinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük zen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren **dört** sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜ		İMZASI
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

VASİ (Varsa)		İMZASI
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ARAŞTIRMACI		İMZASI
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİ		İMZASI
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		