



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**ÜREMİK PRURİTUS TEDAVİSİNDE ENDOKANNABİNOİD
İÇERİKLİ NEMLENDİRİCİ KREMLERİN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sedef YÜCEL

Ankara, 2014



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

ÜREMİK PRURİTUS TEDAVİSİNDE ENDOKANNABİNOİD
İÇERİKLİ NEMLENDİRİCİ KREMLERİN ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sedef YÜCEL

Tez Danıőmanı: Prof. Dr. A. Tülin GÜLEÇ

Ankara, 2014

ÖZET

Üremik Pruritus Tedavisinde Endokannabinoid İçerikli Nemlendirici Kremlerin Etkinliği

Üremik pruritus, tedavisindeki gelişmelere rağmen, kronik böbrek yetmezliğine bağlı diyaliz tedavisi alan hastalarda halen sık görülen, rahatsız edici bir semptomdur. Marihuana bitkisinden elde edilen kannabinoidler, antiinflamatuvar etkileri sayesinde kaşıntılı hastalıkların tedavisinde iyi bir seçenek olarak görünmektedir. Literatürde, kannabinoid içeren nemlendirici kremlerin üremik pruritustaki etkisini araştıran sadece bir çalışma vardır.

Bu retrospektif çalışmada, üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici kremlerin etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu retrospektif çalışmaya, üremik pruritusu olan 40 hasta (24 erkek ve 16 kadın) alındı. Hastalar, yapısal doğal lipitler (derma membrane structure) ve endokannabinoidler (N-asetiletanolamin ve N-palmitoiletanolamid) içeren kremi 4 hafta boyunca, günde iki kez uyguladılar ve tedavi sonrasında 3 ay takip edildiler. Kaşıntının şiddeti, "*Görsel analog skorum* (VAS)" ve "*Modifiye kaşıntı şiddet skorum*" olmak üzere iki pruritus skorumu metodu kullanılarak değerlendirildi. Kserozis derecesi de "*El Gammal kserozis skorum*" ile ölçüldü. Kaşıntı, tedaviden önce, tedavi boyunca her hafta ve tedaviden sonraki 3 aylık takip döneminde 2 haftada bir, kserozis ise tedaviden önce ve sonra değerlendirildi.

Tedavinin sonunda, kaşıntı 8 hastada (%20) tamamen ortadan kalktı ve 26 hastada (%65) belirgin derecede azaldı (p=0.000). Kserozis şiddeti de 29 hastada (%72.5) belirgin derecede azalma gösterdi (p=0.000). Tedavi kesildikten 3 ay sonra, tedavi öncesine göre kaşıntıda halen anlamlı derecede azalma devam etmekteydi (p=0.000). Krem, tüm hastalar tarafından iyi tolere edildi.

Çalışmamızın sonuçları göstermiştir ki, endokannabinoid içeren nemlendirici kremler üremik pruritus tedavisinde etkili ve güvenilir bir seçenektir. Ayrıca, antipruritik etkileri tedaviden sonra da uzun bir süre devam etmektedir. Bu nemlendiriciler, hastalarda kserozisin kontrolünü de sağlamakta yardımcı olabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Hemodiyaliz, kannabinoidler, kronik böbrek yetmezliği, periton diyalizi, üremik pruritus.

İNGİLİZCE ÖZET

The Efficacy of Emollient Creams with Endocannabinoids in the Treatment of Uremic Pruritus

Uremic pruritus is still a common and distressing symptom in patients with chronic renal failure undergoing dialysis treatment, despite advances made in its treatment. Cannabinoids, obtained from marijuana plants, seem to be a rational therapeutic option for pruritic diseases via their antiinflammatory effects. There has been only one study in literature regarding the antipruritic effects of cannabinoids in uremic pruritus.

The aim of this retrospective study was to evaluate the efficacy and safety of emollients with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus.

All 40 uremic pruritus patients (24 male and 16 female) included in this retrospective study applied a cream with structured natural lipids (derma membrane structure) and endocannabinoids (N-acetylethanolamine and N-palmitoylethanolamide) twice daily for 4 weeks and were followed up for 3 months. İntensity of pruritus was evaluated using two scoring methods: the "*Visual analogue scale*" and the "*Modified itch severity scale*". Xerosis was also assessed using the "*El Gammal xerosis scale*". Pruritus was evaluated before treatment, at weekly intervals during treatment and at biweekly intervals over a 3-month follow-up period. Xerosis was assessed before and after the treatment period.

After a 4-week treatment period, pruritus was completely eliminated in 8 patients (20%) and a significant reduction of pruritus was noted in 26 patients (65%) using both scales for itching intensity assessment ($p=0.000$). Xerosis scores were also significantly reduced in 29 patients (72.5%) ($p=0.000$). Three months after discontinuation of the treatment, pruritus remained significantly less intensive compared to the beginning of the study ($p=0.000$). The cream was well tolerated by all patients.

The results of our study revealed that emollient creams containing endocannabinoids are an effective and safe option for the treatment of uremic pruritus. In addition, the antipruritic effect of the cream is sustained for a long period after discontinuation of treatment. These emollients could also be of help in controlling xerosis in the patients.

Keywords: Cannabinoids, chronic renal failure, hemodialysis, peritoneal dialysis, uremic pruritus.

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|--|-------|
| Özet..... | iii |
| İngilizce özet..... | iv |
| İçindekiler..... | v |
| Kısaltmalar ve simgeler dizini..... | vii |
| Şekiller dizini..... | viii |
| Tablolar dizini | ix |
| Teşekkür | xi |
| 1. Giriş | 1 |
| 2. Genel Bilgiler | 3 |
| 2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Hemodiyaliz/Periton Diyalizi | 3 |
| 2.2. Pruritus | 5 |
| 2.2.1. Tanım..... | 5 |
| 2.2.2. Nörofizyoloji | 5 |
| 2.2.3. Sınıflama..... | 7 |
| 2.3. Üremik Pruritus | 9 |
| 2.3.1. Tanım..... | 9 |
| 2.3.2. Tarihçe | 9 |
| 2.3.3. Epidemiyoloji | 9 |
| 2.3.4. Etyopatogenez | 10 |
| 2.3.5. Klinik Özellikler | 13 |
| 2.3.6. Kaşıntı Şiddetini Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler..... | 13 |
| 2.3.7. Üremik Pruritusun Yaşam Kalitesi ve Mortalite Üzerindeki Etkileri | 14 |
| 2.3.8. Histopatoloji | 14 |
| 2.3.9. Ayırıcı Tanı | 15 |
| 2.3.10. Tedavi | 15 |
| 2.4. Kannabinoid | 22 |
| 2.4.1. Tanım..... | 22 |
| 2.4.2. Kannabinoid Reseptörleri | 23 |
| 2.4.3. Kannabinoidlerin Sınıflandırılması | 23 |
| 2.4.4. Kannabinoidlerin Farmakolojik Etkileri ve Tedavi Alanları..... | 24 |

| | |
|--|----|
| 2.4.5. Kannabinoid Reseptörlerinin Deri Üzerindeki Dağılımı..... | 27 |
| 3. Hastalar ve Yöntem | 30 |
| 3.1. Araştırma Projesi | 30 |
| 3.2. Olgu Seçimi | 30 |
| 3.3. Çalışma Planı..... | 31 |
| 3.4. Araştırmada Kullanılan Ölçekler..... | 31 |
| 3.4.1. El Gammal Kserozis Şiddeti Skorlaması..... | 32 |
| 3.4.2. Görsel Analog Skorlama..... | 32 |
| 3.4.3. Modifiye Kaşıntı Şiddet Skorlaması..... | 32 |
| 3.5. İstatistiksel Analiz | 35 |
| 4. Bulgular | 36 |
| 4.1. El Gammal Kserozis Şiddeti Skorlaması..... | 37 |
| 4.1.1. Tedavi Öncesi Kserozis Şiddeti | 38 |
| 4.1.2. Tedavi Sonrası Kserozis Şiddeti | 38 |
| 4.2. Görsel Analog Skorlama (VAS) Sonuçları | 39 |
| 4.3. Modifiye Kaşıntı Şiddet Skorlaması Sonuçları | 43 |
| 4.3.1. Kaşıntı Şiddeti..... | 43 |
| 4.3.2. Kaşıntının Gün İçi Dağılımı..... | 45 |
| 4.3.3. Kaşıntının Tanımlanması | 45 |
| 4.3.4. Kaşıntının Bölgesel Dağılımı..... | 46 |
| 4.3.5. Kaşıntının Duygu Durumuna Etkisi..... | 47 |
| 4.3.6. Kaşıntının Uykuya Etkisi | 48 |
| 4.3.7. Kaşıntının Cinsel Aktivite Üzerindeki Etkileri..... | 49 |
| 4.4. Kaşıntı Şiddeti ile Kserozis Arasındaki İlişki..... | 49 |
| 4.5. Tedavinin Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi | 50 |
| 4.6. Hastalarda Tedavi Memnuniyetinin Değerlendirilmesi | 50 |
| 5. Tartışma | 52 |
| 6. Sonuçlar | 59 |
| 7. Kaynaklar..... | 60 |
| 8. Ekler | 71 |

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

| | |
|-------------------------------|---|
| AEA | Araşidonil etanolamid |
| AKŞ | Açlık kan şekeri |
| ALP | Alkalen fosfataz |
| ALT | Alanin aminotransferaz |
| AST | Aspartat aminotransferaz |
| BUN | Blood urea nitrogen |
| Ca | Kalsiyum |
| CD | Cluster of differentiation |
| CRP | C-reaktif protein |
| GLA | γ -linolenik asit |
| HD | Hemodiyaliz |
| HIV | Human immune deficiency virus |
| 5-HT3 | Homopentamerik reseptör |
| IL | İnterlökin |
| ISS | Itch severity scale |
| KB | Kannabinoid |
| KBR | Kannabinoid reseptörü |
| KBY | Kronik böbrek yetmezliği |
| Mg | Magnezyum |
| NAE | N-asetil etanolamin |
| P | Fosfor |
| PD | Periton diyalizi |
| PEA | N-palmitoil etanolamid |
| PTH | Parathormon |
| SSS | Santral sinir sistemi |
| Th | T-helper |
| TGF-β | Transforming growth factor beta |
| THC | Tetrahidrokannabinol |
| TSH | Tiroid stimulan hormon |
| ÜP | Üremik pruritus |
| VAS | Visual analog scale (Görsel analog skora) |
| UVA | Ultraviyole A |
| UVB | Ultraviyole B |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | Sayfa |
|-----------|---|
| Şekil 2.1 | Kaşıntının nörofizyolojisi..... 6 |
| Şekil 2.2 | Kannabinoidlerin elde edildiği marihuana bitkisi; <i>Kannabis sativa linnaeus</i> . 23 |
| Şekil 3.1 | Görsel analog skarlama cetveli (VAS)..... 32 |
| Şekil 3.2 | Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastaların kaşınan vücut yüzey alanının hesaplanmasında kullanılan "9'lar kuralı" 34 |
| Şekil 4.1 | Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastaların tedavi ve takip süresince ölçülen ortalama "Görsel analog skarlama (VAS)" değerlerinin değişimi 42 |
| Şekil 4.2 | Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastaların 3 aylık takip dönemi sonunda tedaviden memnun kalma oranları..... 50 |

TABLolar DİZİNİ

| | Sayfa |
|------------|---|
| Tablo 2.1 | Kronik böbrek yetmezliğinde görülen kutanöz belirti ve bulgular 5 |
| Tablo 2.2 | Etiyolojik nedenlere göre pruritus sınıflaması 8 |
| Tablo 2.3 | Üremik pruritusta tedavi seçenekleri..... 16 |
| Tablo 4.1 | Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastaların demografik özellikleri 36 |
| Tablo 4.2 | Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki tam kan ve biyokimya değerleri 37 |
| Tablo 4.3 | Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastalardaki tedavi öncesi ve sonrası El Gammal kserozis şiddet skorları 38 |
| Tablo 4.4 | Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastaların 1 aylık tedavi ve 3 aylık takip süresince ölçülen "Görsel analog skorlama (VAS)" değerleri 40 |
| Tablo 4.5 | Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastalarda tedavi öncesi, sonu ve takip sonu "Görsel analog skorlama (VAS)" değerleri 42 |
| Tablo 4.6 | Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastaların "Modifiye kaşıntı şiddet skorlaması" na göre tedavi öncesi ve tedavi sonu kaşıntı şiddet skorları 44 |
| Tablo 4.7 | Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastalarda kaşıntının gün içi dağılımı 45 |
| Tablo 4.8 | Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastalar tarafından kaşıntının tanımlanması 46 |
| Tablo 4.9 | Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastalarda tedavi öncesinde kaşınan bölgelerin anatomik dağılımı..... 47 |
| Tablo 4.10 | Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastalarda kaşıntının tedavi öncesi ve sonrası duyu durumuna etkisi 48 |

| | | |
|------------|--|----|
| Tablo 4.11 | Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonu pruritusun uyku düzenine etkileri..... | 49 |
| Tablo 4.12 | Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastaların kremi tekrar kullanmak isteyip istemediklerine dair değerlendirme sonuçları | 51 |

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, bana her zaman örnek olacak sayın hocalarım Prof. Dr. Deniz Seçkin, Prof. Dr. A. Tülin Güleç, Prof. Dr. Mete Baba, Doç. Dr. Murat Durdu, Yrd. Doç. Dr. Deren Özcan'a ve birlikte zevkle çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tezin hazırlanmasında kıymetli görüşleri ve katkıları, sağladığı destek ve yardımları için değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. A. Tülin Güleç'e ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

1. GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), farklı etiyolojik nedenlere bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize nefrolojik bir sendromdur. Kronik böbrek hasarı kanda üre, ürik asit ve kreatinin gibi azotlu maddelerin birikimine yol açmakta ve üremi tablosu ortaya çıkmaktadır (1).

Kronik böbrek yetmezliğine pek çok deri belirti ve bulgusu eşlik edebilmektedir ve bunların arasında en sık görülen belirti “üremik pruritus” (ÜP)’dur. Üremik pruritus, kaşıntıya neden olabilecek başka bir sistemik ya da dermatolojik hastalık belirtisi olmaksızın KBY’ne bağlı gelişen kaşıntı olarak tanımlanmaktadır (2). Çeşitli kaynaklara göre hemodiyalize (HD) giren KBY’li hastaların %22-90’ında ÜP görülmektedir (2, 3). Hastaların %50’sinde jeneralize olabilen kaşıntı, çoğunlukla diyaliz sırasında veya diyalizden sonra şiddetlenmektedir (3).

Üremide kaşıntının patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Akut böbrek yetmezliğinde görülmemesi ve transplantasyondan sonra ortadan kalkması, diyalize edilemeyen toksinlerin kaşıntıya neden olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda kserozis, sekonder hiperparatiroidizm, mast hücre proliferasyonu ve degranülasyonu, pruritojenik sitokinler, dengesiz iyon metabolizması, kutanöz innervasyon bozuklukları ile immünolojik ve opioidergik sistem bozuklukları da dahil olmak üzere birçok faktör suçlanmış ancak henüz hiçbiri kesinlik kazanmamıştır (4-6). Öte yandan, kserozis diyalize giren hastalarda en sık (%58-93) rastlanan dermatolojik bulgudur (7-10). Yapılan çalışmalarda, ÜP’u olan hastaların nemlendirici kremler kullanması sonucunda kaşıntılarının azaldığı gösterilmiştir (11-14).

Üremik pruritusun patogenezi tam anlaşılamadığı için tedavisi semptomaya yönelik yapılmakta ancak çoğu kez yüz güldürücü sonuçlar alınamamaktadır (5, 11). Nemlendirici krem ve losyonlar, steroidli kremler, kapsaisin, takrolimus, pramoksin, gama linolenik asit ve diğer esansiyel yağ asitleri topikal olarak kullanılan tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır (12, 15-17). Sistemik tedavi olarak da antihistaminikler, gabapentin, nalfurafin, ketotifen, opioid antagonistleri (naltrekson),

butorfanol, ondansetron, montelukast ve nisergolin kullanılmaktadır (18-23). Fototerapi de tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (24).

Kannabinoidler (KB), marihuana (esrar, hint keneviri, kannabis) olarak bilinen ve "*Kannabis sativa linnaeus*" isimli bitkiden elde edilen bir grup kimyasal maddedir (25). Fitokannabinoidler, endokannabinoidler ve sentetik kannabinoidler olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Fitokannabinoidler, bitkilerde bulunan ve marihuananın ana psikoaktif bileşeni olan Δ^9 -tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC) ve benzeri kimyasal maddelerdir (25). Endokannabinoidler yapı olarak fitokannabinoidlere benzeyen, insan vücudunda varlığı gösterilmiş lipit yapısında endojen ligandlardır. Sentetik KB'ler ise laboratuvar ortamında sentez edilirler. Reseptörlerinin keşfi ile birlikte KB'lerin etki mekanizmaları üzerinde çalışmalar başlamıştır (25, 26). Bugüne kadar, polipeptid yapısında olan 2 tane KB reseptörü (KBR1 ve KBR2) tanımlanmıştır (27). Kannabinoid 1 reseptörü, daha çok merkezi sinir sisteminde bulunurken, KBR2 ise immün sistem, deri, kemik iliği, akciğer, pankreas ve düz kaslar gibi periferik dokularda bulunmaktadır (27, 28). Kannabinoidler birçok deri fonksiyonunun düzgün ve dengeli biçimde işleminde rol oynamaktadır (29, 30). Ayrıca, duysal sinirleri etkileyerek, santral veya periferik yolla ağrı ve kaşıntı hissini inhibe etmektedir. Postherpetik nevralji, prurigo, nörodermatit ve atopik dermatit gibi birçok deri hastalığında da endokannabinoid sistem hedefli tedavi yaklaşımları denenmiş, çoğunda etkili ve güvenilir bulunmuştur (31-33).

Bu çalışmada, KBY nedeniyle HD/periton diyalizi (PD) tedavisi alan hastalarda görülen ÜP'un tedavisinde, endokannabinoid içerikli nemlendirici kremlerin etkinliği ve güvenilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda, bu kremlerin kserozis tedavisindeki etkinliği de değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Hemodiyaliz/Periton Diyalizi

Farklı etiyolojik nedenlere bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize olan KBY'nin prevalansı yıllar içinde artma göstermiştir (1). Amerika'da, 2003 yılı kayıtlarına göre son dönem böbrek yetmezliği prevalansı 320 bin olarak bildirilirken, 2030 yılında bu sayının 2 milyona ulaşması beklenmektedir (5). Türk Nefroloji Derneği kayıt raporlarına göre 2012 yılı sonu itibariyle Türkiye'de KBY prevalansı milyon nüfus başına 816 olarak bildirilmiştir (34).

Kronik böbrek yetmezliği gelişimine yol açan etiyolojik faktörler arasında en sık diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik glomerulonefrit, kalıtsal böbrek hastalıkları (polikistik böbrek) ve ürolitiazis yer alsa da, hastaların yaklaşık %20'sinde etiyolojik neden bilinmemektedir (35).

Kronik böbrek yetmezliğinin tedavi seçenekleri arasında HD, PD ve böbrek nakli yer almaktadır. Hemodiyalizde hastanın kanı bir makina aracılığı ile alınarak ekstrakorporeal olarak, yarı geçirgen bir membrandan geçirilmektedir. Böylece, toksik maddeler kandan uzaklaştırılmakta, eksik olan maddeler kana eklenmekte ve içeriği yeniden düzenlenen kan hastaya geri verilmektedir (36, 37). Seansları ortalama olarak 3-4 saat süren HD, haftada 2-3 kez uygulanmaktadır. Kullanılan yarı geçirgen diyaliz membranları selüloz yapıda (hemofan, kuprofan) olabilecekleri gibi sentetik (polisülfon, poliakrilonitrat ve polimetilmetakrilat) de olabilmektedir. Biyouyumlulukları daha iyi olduğu için sentetik membranlar daha sık tercih edilmektedir (36, 38). Diyaliz solüsyonları (diyalizat), içerdikleri tampon sistemine göre asetatlı ve bikarbonatlı olmak üzere ikiye ayrılır. Biyouyumluluğu ve fizyolojik tampon özelliği daha iyi olduğu için günümüzde sıklıkla bikarbonatlı diyalizatlar kullanılmaktadır (36, 38).

Periton diyalizi ise diyaliz membranı olarak hastanın peritonunun kullanıldığı ve dolayısıyla herhangi bir makine olmaksızın hastanın kendi kendine uygulayabildiği bir diyaliz yöntemidir. Günde ortalama olarak dört kez yapılması gereken bu tedavi yönteminde, diyaliz solüsyonu periton boşluğuna verilir, bir süre sonra boşaltılmaktadır (36).

Kronik böbrek yetmezliği tedavisinde en iyi seçenek böbrek nakli olarak kabul edilmektedir (39). Naklin başarılı olması için, kadavra ya da canlı bir donörden alınan böbreğin hastanın doku antijenleri ile büyük oranda uyumlu olması gerekmektedir (40).

Kronik Böbrek Yetmezliğinde Görülen Deri Bulguları

Kronik böbrek yetmezliğine pek çok deri bulgusu eşlik etmektedir ve sıklıkları çeşitli kaynaklara göre %50-100 arasında değişmektedir (41-46). Bunlar, jeneralize pruritus, kserozis, diffüz hiperpigmentasyon gibi özgül olmayan bulgular olabileceği gibi, psödoporfiriya kutanea tarda ve akkiz perforan dermatoz gibi özgül bulgular olarak da karşımıza çıkabilir. Bu hastalarda en sık (%22-90) rastlanan belirti pruritus ve en sık (%58-93) görülen bulgu ise deri kuruluğudur. Diğer kutanöz belirti ve bulgular Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Kronik böbrek yetmezliğinde görülen kutanöz belirti ve bulgular (41-46).

| Özgül olmayan deri belirti ve bulguları | Tırnak bulguları |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Pruritus• Kserozis, edinsel iktiyoz• Deri renginde değişiklikler (solukluk, hiperpigmentasyon, kirli sarı renk)• Purpura• Elastozis• Üremik “frost”• Vücut kıllarında azalma• Keratozis pilaris• Saçlarda kuruluk• Alopesi• Prurigo nodularis• Enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal) | <ul style="list-style-type: none">• Kaşık tırnak• “Half and half nail”• Subungual hiperkeratoz• Onikolizis• Mee çizgileri• Muehrcke çizgileri• Splinter hemoraji• Beau çizgileri• Lunula yokluğu• Lökonişi• Longitudinal sırtlanma• Terry tırnağı• Melanonişi• Yüksük tırnak |
| Özgül deri bulguları | Oral mukoza bulguları |
| <ul style="list-style-type: none">• Perforan dermatozlar• Metastatik kalsifikasyon (benign nodüler kalsifikasyon, kalsiflaksi)• Büllöz dermatozlar (porfiriya kutanea tarda, psödoporfiriya) | <ul style="list-style-type: none">• Makroglossi• Kserostomi• Ülseratif stomatit• Anguler keilitis• Üremik “fetor”• Oral kandidiyazis |

2.2. Pruritus

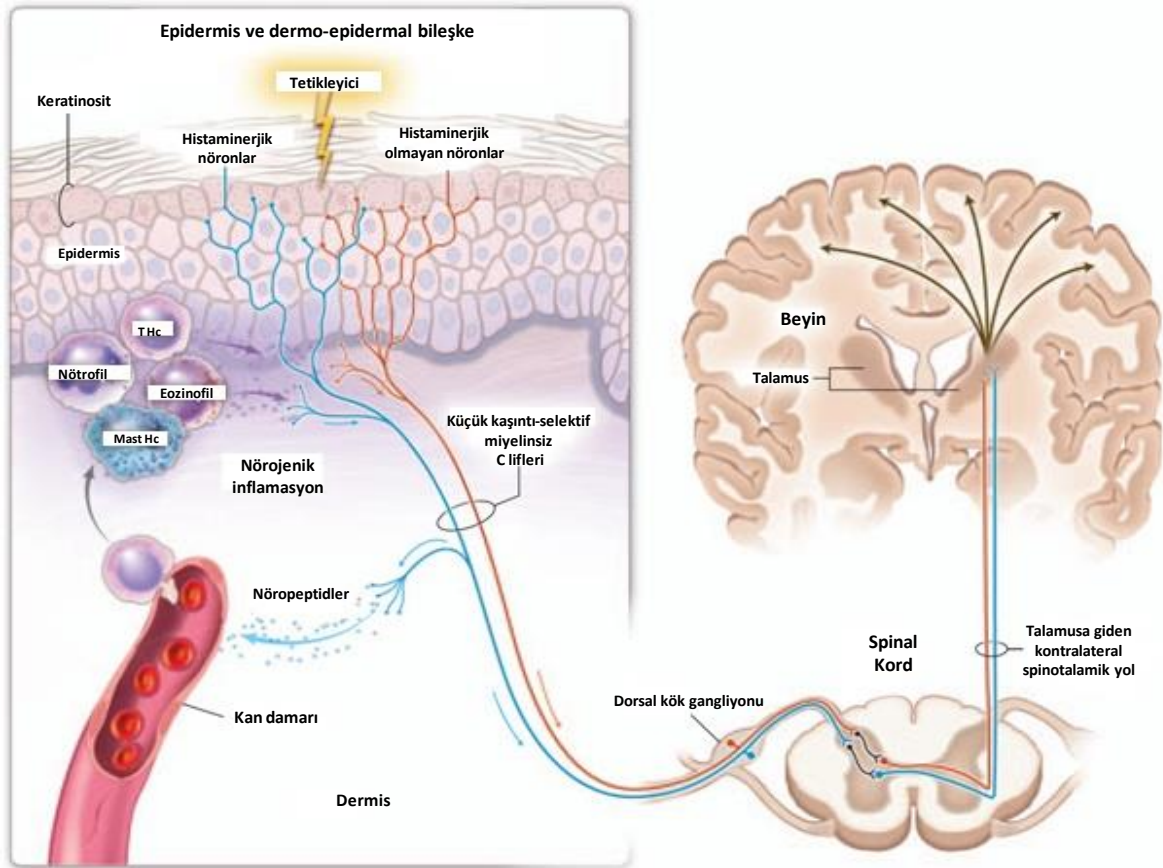
2.2.1. Tanım

Pruritus, deride sonlanan serbest sinir uçlarının uyarılması ile tetiklenen ve rahatsızlık veren kaşıma hissinin oluşması ile sonuçlanan, deri hastalıklarının en sık görülen belirtisidir (47).

2.2.2. Nörofizyoloji

Kaşıntıya yol açan birden fazla nöral yolak bulunmaktadır. Önceleri kaşıntı ve ağrı duyusunun aynı sinir yolları ile iletildiği düşünülürken, yakın zamanda yapılan çalışmalarda aslında bu iki duyunun tamamen farklı bir sinirsel iletiye sahip oldukları gösterilmiştir (47, 48). Kaşıntı, termal uyarı, fiziksel uyarı (travma gibi) ve kimyasal

mediyatörler (histamin, serotonin, bradikinin, asetilkolin, vazoaktif intestinal polipeptid, P maddesi, nörokinin A gibi) aracılığı ile doğrudan deride ortaya çıkabilmekte veya santral (multipl skleroz gibi) ve periferik sinir hastalıkları (diabetik nöropati gibi) sonucunda tetiklenebilmektedir. Histamin, kaşıntı oluşumunda rol alan en önemli mediyatör olarak kabul edilmekle beraber, antihistaminiklerin her tür kaşıntı tipinde etkili olmaması ve kaşıntı patogenezinde histaminden bağımsız yolların da keşfedilmesi, farklı mediyatörlerin varlığını desteklemiştir (49). Kaşıntı uyarıcı sinyaller, derideki küçük, kaşıntıya özgül, afferent miyelinsiz C-sinir lifleri ile taşınır (49). Bu sinir lifleri, önce spinal kord dorsal köklerine uzanır, sonra ikinci sinir lifleri ile sinaps yapıp kontralateral spinotalamik yol ile beyne taşınır. Lifler beyinde talamusa uğradıktan sonra serebral kortekse ulaşır (Şekil 2.1) (49, 50). Pozitron emisyon tomografisi yapılarak, kaşıma hissi oluştuğu zaman insanda aktive olan beyin korteks alanları (singulat korteks, bütünleyici motor alanlar ve inferior pariyetal lob) tespit edilebilmiştir (51, 52).



Şekil 2.1. Kaşıntının nörofizyolojisi (49, 50).

2.2.3. Sınıflama

Herkes tarafından kabul görmüş bir pruritus sınıflaması yoktur. Öte yandan kaşıntı, süresiyle ilişkili olarak akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılmakta ve 6 haftadan uzun süreli kaşıntı varlığı “kronik pruritus” olarak kabul edilmektedir (49).

Twycross R ve ark., patogeneizde rol oynayan mediyatörleri esas alarak, kaşıntıyı 4 gruba ayırmışlardır; pruritoseptif, nöropatik, nörojenik ve psikojenik kaşıntı (53). *Pruritoseptif kaşıntı*, deriden kaynaklanan ve serbest sinir sonlanmalarındaki C sinir liflerinin pruritojenler tarafından uyarılması ile oluşan kaşıntıdır. Buna örnek olarak kserozis, böcek ısırığı ve ekzemalarda görülen kaşıntı verilebilir. *Nöropatik kaşıntı*, afferent yolakta kaşıntı duyusunu periferden santrale taşıyan sinir liflerinden kaynaklanır. Bu grupta, postherpetik nevralji ve brakiyoradial pruritus yer alır. *Nörojenik kaşıntı*, nöral bir patoloji olmaksızın santral kaynaklı olarak oluşan kaşıntıdır. Multipl skleroz gibi demiyelinizan hastalıklar bu gruptandır. *Psikojenik kaşıntı* ise, psikolojik bozukluklardan köken alan kaşıntıdır. Anksiyete bozukluğu ve depresyona bağlı gelişen pruritus ile parazit delüzyonu psikojenik nedenli kaşıntılardandır (53).

Etiyolojik nedenlere göre pruritus sınıflaması Tablo 2.2’de özetlenmiştir (54, 55).

Tablo 2.2. Etiyolojik nedenlere göre pruritus sınıflaması (54, 55).

| Kaşıntılı deri hastalıkları | Kaşıntıya neden olan sistemik hastalıklar | Kaşıntıya neden olan diğer durumlar |
|--|--|---|
| İnflamatuvar hastalıklar Atopik dermatit Psöriyazis Ürtiker Kontakt dermatit Nörodermatit Liken planus Liken amiloidozis Parapsöriyazis Prurigo nodularis Mastositozlar Büllü hastalıklar Polimorf ışık erupsiyonu Prurigo pigmentoza İlaç hipersensitivitesi | Böbrek hastalıkları Kronik böbrek yetmezliği Karaciğer hastalıkları Kolestaz Primer biliyer siroz Ekstra/intrahepatik obstrüksiyon Akut hepatitler Endokrin/metabolik hastalıklar Sekonder hiperparatiroidizm Hipo/hipertiroidizm Diabetes mellitus Postmenopozal pruritus Gut Hematolojik hastalıklar Demir eksikliği anemisi Polisitemia vera Maliniteler Malign lenfomalar (Hodgkin lenfoma, Hodgkin dışı lenfomalar) Lösemiler Karsinoid sendrom Diğer karsinomalar Enfestasyonlar Askariyazis Onkoserkiyazis Oksiyüriyazis Trişinoz Ankilostomiyazis Şistozomiyazis Filaryazis Santral sinir sistemi hastalıkları Beyin tümörleri Multipl skleroz HIV enfeksiyonu Psikolojik hastalıklar Anksiyete Depresyon Obsesif kompulsif bozukluklar Psikozlar (parazit delüzyonları gibi) Anoreksiya nervoza | Akuajenik pruritus Opiadlarla uyarılan kaşıntı Nöropatik kaşıntı Notaljiya parestetika Brakioradial pruritus Anogenital pruritus Gebelik Senil pruritus İlaçlar Klorpromazin Eritromisin estolat Östrojenler Sülfonamidler Asetaminofen İzoniyazid Halotan Fenitoin Amoksisilin-klavulonat Minosiklin Beta blokerler Retinoidler Tamoksifen Busulfan Klofibrat 8-metoksipsoralen Tramadol Kodein, kokain, morfin Fentanil Klorokin Klonidin Altın tuzları Lityum Aspirin ACE inhibitörleri Amiadaron Bleomisin İnterferon Penisilin |

2.3. Üremik Pruritus

2.3.1. Tanım

Üremik pruritus, kaşıntıya neden olabilecek başka bir sistemik ya da dermatolojik hastalık olmaksızın KBY'ne bağlı olarak gelişen kaşıntı olarak tanımlanmaktadır (2, 11). Öte yandan, üremi olmasına rağmen akut böbrek yetmezliğinde görülmemesi nedeniyle bazı yazarlar bu adlandırmanın doğru olmadığını belirtmekte ve "*KBY'ne bağlı pruritus*" veya "*KBY kaşıntısı*" terimlerinin kullanılmasını önermektedir (5).

2.3.2. Tarihçe

İlk kez 1893 yılında Radcliffe Crocker kaşıntıya neden olabilecek farklı hastalıkların varlığından bahsetmiş, böbrek hastalıkları ile albüminüriyi de etiolojik faktörler arasında saymıştır. Yaklaşık 40 yıl sonra, 1932 yılında Chargin L ve Keil H, üremi ve kaşıntı ilişkisini kesin olarak ortaya koymuştur (56, 57).

2.3.3. Epidemiyoloji

Literatürde ÜP'u konu alan az sayıda epidemiyolojik çalışma vardır. Bu araştırmaların sonucuna göre, KBY'li hastalarda ÜP prevalansı %22 ile %90 arasında değişmektedir (58, 59). 2000 yılında Almanya'da yapılan bir çalışmada ÜP sıklığı %22 olarak bildirilmiştir (59). Araştırmacılar, diyaliz tekniklerinin gün geçtikçe gelişmesine bağlı olarak ÜP prevalansının yıllar içinde azaldığını öne sürmüştür. Ancak, sonraki çalışmalar prevalans azalması görüşünü desteklememiştir. 2003 yılında Zucker I ve ark. yaptığı çalışmada ÜP sıklığı %66 olarak bulunmuştur (2). Türkiye'de, Güleç AT ve ark. yaptığı bir çalışmada bu oran %61.5 olarak bildirilmiştir (46).

1960'lı yıllardan itibaren KBY tedavisinde HD tedavisi uygulanmaya başladıktan sonra, ÜP prevalansında artış olduğu dikkati çekmiştir. Bu artışa yol açan faktörler HD'in direk etkisi olabileceği gibi, bu tedavi şeklinin KBY'li hastalarda yaşam süresini uzatması ve dolayısıyla daha fazla hastada kaşıntının ortaya çıkmasına olanak sağlaması da olabilir (42). Periton diyalizi uygulayan hastalarda, kaşıntı sıklığını daha az bulan çalışmalar olduğu gibi, HD tedavisine göre fark olmadığını gösterenler de vardır (61, 62).

Yapılan çalışmaların çoğunda ÜP ile hastanın yaşı, cinsiyeti, altta yatan böbrek hastalığının türü ve kullanılan diyalizatın türü arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (2, 58). Benzer şekilde, ÜP olan hastaların serum kreatinin, BUN, ürik asit, ALP seviyeleri ile

hematokrit değerlerinde anlamlı bir değişiklik gösterilememiştir (63). Ancak, HD tedavisine girme süresi uzadıkça ÜP sıklığı da buna paralel olarak artmaktadır (60).

2.3.4. Etyopatogenez

Kronik böbrek yetmezliğinde pruritus gelişimi yüzyıl önce tanımlanmış olmasına rağmen günümüzde halen etyopatogenezi tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bu konuda, derideki kserozis, sekonder hiperparatiroidizm, mast hücre proliferasyonu, pruritojenik sitokinler, vitamin A hipervitaminozu, demir eksikliği anemisi, deride kasiyum ve fosfor miktarlarının yüksek olması ve kutanöz innervasyon bozuklukları da dahil olmak üzere birçok faktör suçlanmıştır. Son yıllarda, patogeneizde ağırlıklı olarak immün sistem ve opioid sistem patolojilerinin rol oynadığı düşünülmeye başlanmıştır (6, 11, 13, 45).

Kserozis

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda en sık (%58-93) görülen deri bulgusu olan kserozis, başlangıçta "*Edinsel iktiyozis*" olarak adlandırılmışsa da, sonraları "*Üremik kserozis*" tanımlaması tercih edilmiştir (10, 64, 65). Kserozis varlığı, ÜP'un ortaya çıkmasında tetikleyici faktör olmakla birlikte (42, 46), kaşıntı şiddetini de %50-100 oranında arttırmaktadır (8, 9, 12, 66). Öte yandan, kserozisin ÜP patogenezindeki rolü halen tartışmalıdır. Bencini PL ve ark., ÜP'u olan hastalarda kserozis ile kaşıntı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna varmıştır (67). 1995 yılında Stähle-Bäckdahl M, kaşıntısı olan ve olmayan diyaliz tedavisi alan hastaların stratum korneumundaki su miktarını karşılaştırdığında, aralarında anlamlı bir fark olmadığını saptamıştır (68). Benzer şekilde, Ostlere LS ve ark. da benzer iki grup hastanın transepidermal su kayıpları arasında fark olmadığını göstermiştir (69). Ancak, ÜP'u olan KBY'li hastaların stratum korneumundaki su miktarının azaldığını gösteren çalışmalar da vardır (12, 14).

Literatürde, kserozis şiddetini değerlendirmek için sıklıkla "hafif-orta-şiddetli" şeklinde bir derecelendirme yöntemi kullanılmıştır. El Gammal C ve ark., kserozis şiddetini kantitatif olarak değerlendirmek amacıyla bir skorlama sistemi geliştirmiştir (70). Buna göre, her iki bacadaki kuruluk değerlendirilerek, 0; *normal görünümlü deri*, 4; *yoğun skuamli ve belirgin ragadlar içeren deri* olmak üzere 0-4 arasında puanlama yapılmaktadır. Daha sonra yapılan çalışmalarda, bu skorlama sistemi, vücudun diğer bölgelerindeki (kol, gövde gibi) kuruluğu değerlendirmek amacıyla da kullanılmıştır (7, 64).

Sekonder Hiperparatiroidizm

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk nedeniyle hipokalsemi, hiperfosfatemide ve serum kalsitriol düzeyinde azalma oluşmakta ve bunun sonucunda paratiroid bezi uyarılarak sekonder hiperparatiroidizm gelişmektedir. Üremik pruritus gelişiminde suçlanan sekonder hiperparatiroidizmle ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (13). Yapılan bir çalışmada, paratiroidektomi sonrası kaşıntının belirgin düzeyde azaldığı gözlenirken (71), paratiroidektomi sonrası kaşıntının tekrarladığını ve kaşıntı şiddeti ile serum parathormon (PTH) seviyesi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (15, 72). Üremik pruritus şiddeti ile serum PTH seviyelerini araştıran farklı iki çalışma, aralarında ilişki olmadığını saptamıştır (73, 74). Deneysel bir araştırma da intradermal PTH enjeksiyonunun kaşıntıya yol açmadığını göstermiştir (75). Dolayısıyla, ÜP ile yüksek PTH değerleri arasında ilişki olduğuna dair günümüzde yeteri kadar kanıt yoktur.

Mast Hücre Proliferasyonu

Üremik pruritus patogenezinde mast hücre proliferasyonu da suçlanmaktadır (13, 45). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ÜP'un varlığına bakılmaksızın kontrol grubuna göre kutanöz mast hücre sayısında artış olduğunu gösteren araştırmalar vardır (62, 76, 77). Bununla birlikte, sadece iki çalışma ÜP ile mast hücre sayısındaki artış arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (78, 79).

Pruritojenik Sitokinler

Kaşıntı oluşumunda rol oynayan en önemli mediyatör histamin olarak kabul edilmektedir (55). Böbrek yetmezliğine bağlı olarak gelişen histamin retansiyonu sonucunda, KBY'li hastaların kanında histamin seviyesinde artma olduğu gösterilmiştir (80). Ayrıca, ÜP'u olan hastalarda, kaşıntısı olmayanlara göre plazma histamin seviyeleri daha yüksek bulunmuş ve histamin seviyelerindeki artış ile kaşıntı şiddeti arasında da anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (81, 82). Öte yandan, ÜP'u olan ve olmayan hasta grupları arasında plazma histamin düzeyleri arasında fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (83-85).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların serum serotonin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiş fakat serotonin düzeyi ile ÜP arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (86, 87).

Üremik prurituslu 24 hastadan alınan deri biyopsilerinde epidermal CD1 pozitif hücre sayısının kaşıntısı olmayan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. CD1 pozitif hücrelerden salınan pruritojenik substratların kaşıntıya neden olabileceği öne sürülmüştür (13).

Dengesiz İyon Metabolizması

Magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) gibi divalen iyonların serum düzeylerindeki artış ile ÜP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (69, 78, 88). 2004 yılında Momose A ve ark., ÜP'lu hastalarda ve kontrol grubunda derinin her tabakasında Ca yoğunluğunu ayrı ayrı değerlendirerek, epidermin alt tabakalarındaki ekstrasellüler Ca varlığının ÜP'lu hastalarda daha yoğun olduğunu ortaya koymuş ve derideki Ca dağılım farklılıklarının ÜP oluşumunda rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (89). Hemodiyaliz sırasında Ca ve Mg oranı düşük diyalizatların kullanılması sonucunda ÜP şiddetinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (11, 89, 90).

Kutanöz Sinirlerde Oluşan Anormal İnnervasyonlar

Üremik pruritusu olan hastalarda deri innervasyonunda anormallikler saptanması üzerine nörojenik hipotez öne sürülmüştür. Normalde stratum bazaleye kadar uzanan nöron spesifik enolaz pozitif sinir liflerinin, ÜP'lu hastalarda epidermin en üst tabakalarına kadar ilerledikleri gösterilmiştir (91). Ancak, yapılan başka bir çalışmada, sinir uçları ve fonksiyonel aktiviteleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (92). Kutanöz innervasyon değişikliklerinin ÜP patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılmamış olsa da, sinir sonlanmalarındaki P maddesinin miktarında azalmaya yol açan topikal kapsaisin ve nöropatik ağrıda etkili olan oral gabapentinin ÜP tedavisinde başarı ile kullanılması bu hipotezi desteklemektedir (5, 11, 14). Buna ek olarak, diabetes mellitusu olmayan ÜP'lu hastaların büyük bir bölümünde periferik nöropati saptanması da kaşıntı ile sekonder nöropati arasında olası bir ilişki varlığını işaret etmektedir (93).

İmmün Sistem

Üremi, KBY'li hastalarda hücrel ve humoral immünitede bozulmaya neden olur. Bunun sonucunda immün sistemde aktivasyon veya inhibisyon oluşabilmektedir (94). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda görülen immün sistem bozukluklarının proinflamatuvar süreci tetiklemesiyle ÜP'un oluşabileceği öne sürülmüştür. Ultraviyole B, takrolimus ve talidomid'in proinflamatuvar sitokinleri azaltarak ÜP tedavisinde etkili oldukları

düşünülmektedir (16, 24, 95). Ayrıca, ÜP'u olan hastalarda Th1 lenfositlerin arttığı gösterilmiştir (96). Serum C reaktif protein, IL-6 ve lökosit sayısında artma ile ÜP varlığı arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (97, 98).

Opioiderjik Sistem

Son yıllarda, ÜP patogeneğinde endojen opioiderjik sistemde meydana gelen dengesizliklerin rol aldığı düşünülmektedir (99). μ -reseptör agonistleri kaşıntıya neden olurken, antagonistleri kaşıntı baskılayıcı etkiye sahiptir. Tam tersine, κ -reseptör antagonistleri kaşıntıya yol açarken, agonistleri kaşıntıyı baskılamaktadır (18, 100, 101). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda μ -reseptörlerinin dermal hücreler ve lenfositlerde aşırı eksprese olup, κ -reseptörlerinin baskılanmasının ÜP gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (44). Kumagai H ve ark. yaptığı çalışmada, HD tedavisi alan hastalarda kontrol grubuna göre serum beta-endorfin (μ -reseptör agonisti) değerinin dinorfin-A'ya (κ -reseptör agonistidir) göre oranının anlamlı derecede arttığı ve bu artışın kaşıntı şiddeti ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (102). μ -reseptör antagonisti olan naltreksonun ve κ -reseptör agonisti olan nalfurafinin ÜP tedavisinde etkili bulunması bu hipotezi desteklemektedir (18, 101).

2.3.5. Klinik Özellikler

Üremik pruritusun klinik özellikleri, kaşıntının süresi, şekli ve ortaya çıkış zamanı hastalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Kaşınan deri alanları tamamen normal görünümde olabileceği gibi, kaşımaya ikincil olarak likenifikasyon, bazen impetijinize olabilen ekskoriasyonlar, prurigo nodularis ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde foliküler yerleşimli keratotik papüller oluşabilmektedir (14, 55). Hastaların %50'sinde jeneralize olabilen kaşıntı, çoğunlukla diyaliz sırasında veya sonrasında şiddetlenmektedir (58, 103). Kaşıntı, birkaç dakika kadar kısa sürebildiği gibi, tüm gün devam edebilmekte ve hastaların büyük bir bölümünde gece artış göstermektedir. Hergün, haftada ya da ayda birkaç kez olabilmektedir (2, 3, 5, 58). Hastaların %50'sinde gittikçe şiddetlenen bir klinik seyir görülmeğe de, bazen spontan remisyonlar da olabilmektedir (104, 105).

2.3.6. Kaşıntı Şiddetini Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler

Kaşıntı şiddetini değerlendirmek için genellikle "*Görsel Analog Skorlama*" (Visual Analog Scale: VAS) kullanılarak kantitatif bir değer elde edilmektedir. İlk olarak ağrı hissini değerlendirmek için kullanılan bu subjektif skorlama sistemi, daha sonra kaşıntı için

de kullanılmaya başlanmıştır. Değerlendirme yapılırken hastadan kaşıntısının şiddetini 0-10 arasında skorlaması ve bunu bir cetvel üzerinde işaretlemesi istenir. Bu değerlerden 0; *hiç kaşıntı yok*, 10; *hissedilebilecek en şiddetli kaşıntı* hissini ifade eder (106).

Literatürde, kaşıntı şiddetinin değerlendirildiği birçok anket de kullanılmıştır (3, 80, 107-109). "**McGill ağrı anketi**" kaşıntı şiddetini de değerlendirmek için kullanılsa da, anketin süresi yarım saati bulmakta ve ÜP'un yaşam kalitesi üzerine olan etkisini değerlendirmemektedir. 2001 yılında Yosipovitch G ve ark., *McGill ağrı anketini* esas alarak, psöriyazis hastalarında pruritus şiddetini ölçen ve yaşam kalitesi üzerine olan etkisini de değerlendiren yeni bir anket geliştirmiştir (110). Bu anket, ÜP'lu 145 hasta üzerinde denenerek geçerliliği kanıtlamıştır (3). Majeski CJ ve ark., bu yeni anketi yeniden düzenleyerek "**Modifiye Kaşıntı Şiddet Skorlaması**" (**Itch Severity Scale: ISS**)'nı geliştirmiştir (107).

2.3.7. Üremik Pruritusun Yaşam Kalitesi ve Mortalite Üzerindeki Etkileri

Kaşıntı, KBY'li hastalarda zihinsel ve fiziksel aktiviteyi kısıtlamakta, halsizlik, ajitasyon ve depresyona yol açabilmekte ve dolayısıyla yaşam kalitesini bozmaktadır (2, 58, 97). Ayrıca, şiddetli kaşıntısı olan diyaliz hastaları geceleri uykusuzluk çekerken, gün boyu uyuklama hali gösterebilmektedir (2, 3, 97). 2006 yılında çok merkezli olarak yapılan Uluslararası Diyaliz Sonuçları ve Seyri (DOPPS) çalışmasında, HD tedavisi alan 18.000'den fazla hastada ÜP'un sıklığı, morbidite ve mortalite ile olan ilişkisi, uyku kalitesi ve laboratuvar bulguları değerlendirilmiş, hastaların %17'sinde pruritusun yüksek mortalite riskine yol açtığı bulunmuştur (97). Carmichael AJ ve ark., kaşıntı şiddeti ile 3 yıllık sağ kalım oranlarını karşılaştırmış ve kaşıntı şiddeti arttıkça mortalitenin de arttığı sonucuna ulaşmıştır (111). Japonya'da yapılan geniş popülasyonlu bir çalışmada, HD hastalarında bağımsız bir faktör olarak kaşıntı değerlendirilmiş ve mortalite ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (112). Balaskas EV ve ark., HD ve PD tedavisi alan hastalarda ÜP varlığını KBY açısından kötü prognostik bir faktör olarak belirlemiştir (113).

2.3.8. Histopatoloji

Jeneralize ÜP'u olan hastaların normal görünümlü derilerinden alınan örneklerin histopatolojik incelemesinde epidermiste hiperkeratoz, hafif derece spongiyoz ve bazal membranda kalınlaşma saptanmıştır. Dermiste sebace bezler de dahil olmak üzere

adneksiyal yapılarda atrofi, endotel hücre aktivasyonu veya nekrozu şeklinde mikroanjiyopatik değişiklikler gözlenmiştir (114, 115).

2.3.9. Ayırıcı Tanı

Jeneralize kaşıntıya neden olan hastalıkların hepsi ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Kolestaza yol açan karaciğer hastalıkları, hipo/hipertiroidi gibi endokrin hastalıklar, miyeloproliferatif hastalıklar, maligniteler, nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar, skabiyez gibi paraziter enfestasyonlar, atopik dermatit, allerjik kontakt dermatit gibi dermatozlar ve diyalizatlara karşı gelişen allerjik reaksiyonlar mutlaka akla gelmelidir. İlaç veya diğer hipersensitivite reaksiyonları da dışlanmalıdır (45).

2.3.10. Tedavi

Üremik pruritusun patogenezi tam olarak aydınlatılmadığı için, tedavisi semptoma yönelik olmakta ve çoğu zaman yetersiz kalmaktadır (Tablo 2.3) (5, 11, 13). Patogeneizde son yıllarda öne sürülen immünolojik ve opioidergik sistem patolojilerine yönelik yeni tedavi yaklaşımları sayesinde daha etkili bir semptomatik kontrol sağlanmaya başlanmıştır (5). Bununla birlikte, halen ÜP'da çok etkili bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır.

Tablo 2.3. Üremik pruritusta tedavi seçenekleri (5, 13).

| Topikal tedavi | Sistemik tedavi | Diyaliz teknikleri |
|--|--|--|
| Nemlendirici krem ve losyonlar Esansiyel yağ asitleri Gama linoleik asit Takrolimus Polidokanol içeren balneoterapi Pramoksin losyon Kapsaisin Topikal steroidler | Anthistaminikler Ketotifen Gabapentin Nalfurafin Butorfanol Naltrekson Eritropoetin Oral aktif kömür Heparin Kolestiramin Talidomid Nisergolin Ondansetron İntravenöz lidokain Montelukast Esansiyel yağ asitleri | Yoğun etkili diyaliz Magnezyumsuz diyaliz Düşük magnezyumlu hemodiyaliz Düşük kalsiyumlu hemodiyaliz Polimetilmetakrilat membranlı hemodiyaliz |
| Cerrahi tedavi | Fiziksel tedavi | Alternatif tedaviler |
| Paratiroidektomi Renal transplantasyon | Fototerapi (Ultraviyole B tedavisi) | Akupunktur Elektriksel akupunktur |

Topikal Tedaviler

Nemlendirici krem ve losyonlar ÜP tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ve birinci basamak tedavide yer alması gereken ajanlardır (4, 53). Genellikle üre, gliserin, alfa hidroksi asitler, mineraller ve bitki yağları gibi humektan ve/veya lubrikanlar içerirler (12, 53). Okada K ve Matsumoto K, yüksek su içerikli nemlendiricilerin ÜP’u olan hastalarda hafif derecede olan kuruluk ve kaşıntıyı anlamlı derecede azalttığını göstermiştir (116). Morton CA ve ark., su bazlı nemlendiricilerin ÜP’lu 21 hastanın %76’sında kaşıntıyı anlamlı derecede azalttığını saptamıştır (12). 2011 yılında, Balaskas E ve ark., üremik kserozis ile birlikte ÜP’u olan 99 hastaya gliserin ve parafin içeren nemlendirici krem tedavisi vermiş ve hastaların %73’ünde kserozis, %75’inde ise ÜP’un anlamlı derecede azaldığını gözlemlemiştir (7).

Esansiyel yağ asitleri ve deriveleri, derinin normal fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için gereklidir (117). Tamimi NA ve ark., esansiyel bir yağ asiti olan γ -linolenik asitten (GLA)

zengin bir içeriğe sahip olan çuha çiçeği yağını ÜP tedavisinde etkisiz bulmuştur (118). Öte yandan, Chen YC ve ark., ÜP'lu 17 hastanın tedavisinde GLA içeren kremler kullanmış ve kaşıntıda anlamlı derecede azalma olduğunu görmüştür (119).

Antiinflamatuvar etkisi nedeniyle birçok deri hastalığının tedavisinde kullanılan topikal kalsinörin inhibitörü olan takrolimus, Th-1 lenfositlerin farklılaşmasını engelleyerek ve IL-2'yi azaltarak etki göstermektedir. Pauli-Magnus C ve ark., ÜP'u olan 3 hastaya %0.03'lük topikal takrolimus pomad uygulamış ve 1 hafta içinde 3 hastada da kaşıntının tamamen ortadan kalktığını gözlemlemiştir (16). Ancak, Duque MI ve ark., ÜP'lu 22 hasta üzerinde yaptığı çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada %0.1'lik topikal takrolimus etkili bulunmamıştır (120).

Uzun etkili bir lokal anestetik olan polidokanolü içeren banyo yağları ile yapılan balneoterapi, ÜP'lu 30 hastanın 25'inde iyi veya çok iyi derecede kaşıntı şiddetini azaltmıştır (13). Diğer bir lokal anestetik olan pramoksinin de %1'lik losyonu plasebo kontrollü bir çalışmada, 28 hastada kullanılmış ve etkili olduğu gösterilmiştir (121).

Kapsaisin (trans-8-metil-N-vanillil-6-nonenamid), kırmızı biberde (şili biberi) bulunan bir alkoloiddir. Kutanöz C tipi sinir sonlanmalarında mast hücrelerinden histamin salınımını tetikleyip ağrı ve kaşıntının iletiminde rol oynayan bir nöropeptit olan P maddesini azaltarak etki gösterir. Topikal %0.025'lik kapsaisin içeren krem, orta ve şiddetli derecede kaşıntısı olan ÜP'lu 22 hastanın 19'unda etkili bulunmuştur (15). Benzer 2 çalışmada da, kapsaisin etkili bulunmuş ve ciddi bir yan etkisinin olmadığı saptanmıştır (122, 123).

Topikal steroidlerin ÜP tedavisinde etkili bulunduğuna dair bir çalışma varsa da (124), ciddi topikal ve sistemik yan etkilerinin olması kullanımlarını kısıtlamaktadır (4).

Sistemik Tedaviler

Oral antihistaminikler özellikle de sedasyon yapan 1. jenerasyon grubu, ÜP tedavisinde çok sık olarak tercih edilmekle birlikte sınırlı bir etkiye sahiptir. Nemlendirici losyonlar ve antihistaminiklerin ÜP'daki etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada, iki tedavi arasında fark bulunmamıştır (125). Mast hücre stabilizatörü ve histamin antagonisti olan ketotifen, ÜP'lu 5 hastada, 2-4 mg/gün dozunda, 8 hafta süreyle kullanılmış ve kaşıntı şiddetinde belirgin

azalma sağlamıştır (81). Diğer bir mast hücre stabilizatörü olan kromolin sodyum da ÜP'lu 2 hastada etkili bulunmuştur (126).

Gabapentin, antikonvülzan özellik gösteren bir γ -aminobutirik asit analogudur ve birçok nöropatik ağrı sendromunun tedavisinde kullanılmaktadır. 2004 yılında, Günel AI ve ark., diabetes mellitusu olan KBY'li hastalarda periferik nöropatinin tedavisinde gabapentin kullanmış ve eş zamanlı olarak hastalardaki kaşıntıda azalma gözlemlemiştir. Daha sonra, plasebo kontrollü, çift-kör bir çalışma yaparak, her diyaliz seansından sonra verilen 300 mg gabapentinin ÜP tedavisinde etkili ve güvenilir olduğunu kanıtlamışlardır (19). 2005 yılında 100 mg gabapentin ile yapılan benzer çalışmada da, bu tedavinin etkili ve güvenilir olduğu görülmüştür (127). Ancak, gabapentinin nörotoksik etkisi ve KBY hastalarında böbrek atılımının azalmış olduğu da unutulmamalıdır (128).

Üremik pruritus patogeneğinde opioidergik sistemin rolü olabileceği keşfedildikten sonra, opioid reseptör agonist ve antagonistleri tedavide denenmeye başlanmıştır. Wikström B ve ark., ÜP'u olan 144 hastada κ -reseptör agonisti olan nalfurafini etkili ve güvenilir bulmuştur (18). Bu ilacın dezavantajı sadece intravenöz yolla kullanılabilmesi ve santral sinir sistemi ile ilgili yan etkileridir. κ -reseptör agonisti ve μ -reseptör antagonisti olan butorfanol ise, ÜP'lu 5 hastada intranasal yolla kullanılmış ve oldukça etkili bulunmuştur (20). μ -reseptör antagonisti olan naltrekson, ÜP'da etkisiz bulunmuş ve yan etki insidansının yüksek olduğu saptanmıştır (59). Naltrekson ile loratadinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 26 hastaya naltrekson (50mg/gün), 26 hastaya ise loratadin (10mg/gün) 2 hafta süreyle verilmiş ve etkinlik açısından aralarında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir (129).

Eritropoetin, esas olarak böbrekler tarafından üretilen, eritrositlerin üretimini düzenleyen glikoprotein yapısında bir hormondur. Az miktarda karaciğer, kemik iliği, dalak, beyin ve üreme organları tarafından da üretilir. KBY hastalarında, böbrek hasarı sonucunda eritropoetin üretimi azalmaktadır. Çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada ÜP'lu hastaların tedavisinde eritropoetin kullanılmış ve plazma histamin düzeyinde ve kaşıntıda azalma saptanmıştır. Bu hastalarda düşük doz eritropoetin tedavisine 6 ay süreyle devam edilmiş ve kaşıntı tekrar etmemiştir (130). Ancak, daha sonraki çalışmalar eritropoetin olumlu etkisini desteklememiştir (131, 132).

Oral aktif kömür, ÜP'u olan 23 hastaya, 6 gr/gün dozunda verilmiş ve 10 hastada kaşıntı tamamen ortadan kalkarken, 10 hasta kısmi fayda görmüş ve 3 hastada tedavi başarısız olmuştur. Herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Böylece kömürün, etkili, güvenilir ve maliyeti düşük bir tedavi seçeneği olduğu yorumu yapılmıştır. Oral aktif kömürün, kaşıntıya neden olabilecek maddeleri intestinal lümende bağlayıp enterik emilimini engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir. Bu nedenle, başka ilaçlarla birlikte kullanılırken, onların emilimlerini bozabileceği unutulmamalıdır (133).

Detoksifiye edici bir ajan olan heparin, Yatzidis H ve ark. yaptığı bir çalışmada ÜP'u olan hastalara 75-100 mg/gün dozunda, 2-3 hafta süreyle intravenöz olarak uygulanmış ve hastaların %75'inde kaşıntı tamamen ortadan kalkmıştır. Etki mekanizması olarak, detoksifikasyon özelliği nedeniyle, üremiye bağlı toksinler üzerinde etkili olduğu öne sürülmüştür (134).

Son zamanlarda, safra asitlerinin üremik hastalarda kaşıntıya neden olabileceği öne sürülmüştür (135). Gastrointestinal sistemden emilmeyen, anyon değiştirici, safra asitlerini bağlayan bir reçine olan kolestiramin ÜP'lu hastalarda 10 g/gün dozunda kullanılmış ve etkili bulunmuştur (136).

Oral anti-allerjik bir ilaç olan azelastin hidroklorid, ÜP'lu 11 hastaya 2 mg/gün dozunda verilmiş ve 5 hastada kaşıntı tamamen iyileşirken, 4 hastada azalma olmuştur (137). Yirmisekiz hasta içeren başka bir çalışmada da benzer ölçüde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (84).

İmmünmodülatör bir ajan olan talidomid, dirençli ÜP tedavisinde düşük dozda, 7 gün süreyle kullanılmış ve etkili bulunmuştur (21). Pruritus üzerindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte inflamatuvar mediyatör salınımını veya üretimini azaltarak etki ettiği düşünülmektedir (4, 138).

Nisergolin, alfa adrenerjik blokör etkisi olan bir dopamin reseptör antagonistidir. Çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada ÜP'u olan 15 hastaya verilmiş ve 8 hastada kaşıntıda tamamen düzelleme gözlenmiştir. Bununla birlikte, tedavi kesildikten 24-48 saat sonra kaşıntının tekrarladığı bildirilmiştir. Tedavi başarısı elde edilen hastalarda oral nisergolin

günlük olarak 1 yıl süreyle devam edilmiş ve hastaların yarısından fazlasında tam remisyon elde edilmiştir (22).

Antiaritmik bir ajan olan lidokain, çift-kör bir çalışmada, ÜP'lu hastalara diyaliz sırasında intravenöz infüzyon şeklinde 200 mg dozunda verilmiş ve hastaların tamamında etkili olmuştur. Hastaların %30'unda kaşıntı tamamen ortadan kalkmış ve bir gün veya daha uzun süre kaşıntının tekrarlamadığı gözlenmiştir. Lidokainin dorsal kök gangliyonlarındaki nöronlara etki ederek kaşıntıyı azalttığı düşünülmüştür (11).

Lökotrien reseptör antagonisti olan montelukast, 16 ÜP'lu hastada 10 mg/gün dozunda 20 gün süreyle kullanılmış ve plaseboya göre anlamlı derecede etkili bulunmuştur. Hastaların hiçbirinde ciddi yan etki gözlenmemiştir (139).

Siklosporin, ÜP patogenezinde proinflamatuvar mekanizmaların rol alabileceği göz önüne alınarak, şiddetli kaşıntısı olan bir olguda 200 mg/gün dozunda kullanılmıştır. Tedavi yanıtına göre 130-160 mg/gün arasında değişen dozlarda tedaviye devam edilmiştir ve tedavi boyunca hastada kaşıntı görülmemiştir (140).

Ondansetron, 5-HT₃ reseptör inhibitörüdür ve kemoterapi alan hastalarda antiemetik olarak kullanılmaktadır. Spinal ve epidural morfin tarafından indüklenen kaşıntıda etkili bir antipruritik olduğu da ortaya konmuştur (23). Yapılan bir çalışmada, PD tedavisi alan ÜP'lu 11 hastaya günde iki kez, 4 mg ondansetron tedavisi, ortalama 3 hafta süreyle verilmiş ve tüm hastalarda tedaviye cevap alınmıştır. Hastaların 7'sinde tedavinin ilk haftasında kaşıntı ortadan kalkarken, hiçbirinde ciddi yan etki görülmemiştir (80). Bununla birlikte, Ashmore SD ve ark. yaptığı çalışmada, HD tedavisi alan hastalara günde 3 kez, 8 mg dozunda verilen ondansetron etkisiz bulunmuştur (87).

Oral γ -linolenik asitin inflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılayarak ÜP üzerinde etkili olduğu öne sürülmektedir (11). HD tedavisi alan hastalarda, balık yağı, zeytinyağı ve safran yağı kullanılarak yapılan çalışmalarda, en fazla balık yağı olmak üzere hepsi ÜP'da etkili bulunmuştur. Balık yağı Ω -3 esansiyel yağ asidinden zengin iken, diğerleri Ω -6 ve Ω -9 yağ asidi içermektedir. Bu sonuçlar göz önünde bulundurularak, Ω -3 yağ asidinin ÜP'da daha etkili olduğu öne sürülmüştür (11).

Fiziksel Tedaviler

Üremik pruritus tedavisinde ultraviyole fototerapisi, ilk olarak 1975'te Saltzer EJ ve Grove G tarafından başarıyla uygulanmıştır (141). Takip eden çalışmalar, fototerapinin etkisini kanıtlamış ve ÜP'ta böbrek naklinden sonra en etkili ikinci tedavi yöntemi olarak kabul görmüştür (24, 142, 143). Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Kandaki pruritogenik substratları inaktifleştirerek ve kutanöz iyon dengesini değiştirerek etki edebileceği öne sürülmüştür (74, 144). ÜP tedavisinde genellikle geniş bant UVB fototerapisi kullanılmaktadır (13). Ada S ve ark., 2005 yılında yaptığı bir pilot çalışmada, ÜP'u olan 10 hastaya dar bant UVB tedavisi vermiş ve 8 hastada kaşıntıda belirgin derecede azalma tespit edilmiştir (24). Dar bant UVB'nin mast hücrelerinde apoptozisi indüklemesi ve proinflamatuvar sitokinleri azaltmasıyla etki gösterdiği düşünülmektedir (145). UVA fototerapisinin ÜP'daki etkinliği ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır (5, 13).

Cerrahi Tedaviler

Üremik pruritusta PTH'un rolü hakkında yapılan çalışmaların sonuçlarında fikir birliği yoktur. İki olgu raporunda şiddetli sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle paratiroidektomi yapılan hastaların kaşıntısının belirgin azaldığı görülmüştür (71, 146). Chou FF, sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle paratiroidektomi yapılan 37 KBY hastasında kaşıntının belirgin derecede azaldığını saptamıştır (147).

Üremik pruritusu olan KBY hastalarına böbrek nakli yapıldıktan sonra hastaların çoğunda kaşıntı tamamen ortadan kalkmaktadır (148). Bir çalışmada, KBY olan hastalar ile böbrek nakli yapılanların kaşıntı sıklığı karşılaştırılmış ve sırasıyla %60 ve %10 olarak bulunmuştur (4). Bununla birlikte, nakil yapıldıktan sonra kaşıntının seyrini gösteren uzun süreli takip çalışması yoktur.

Diyaliz

Hemodiyaliz membranlarının kimyasal içeriği, selüloz veya sentetik yapıda olabilmektedir. Biyouyumlulukları daha fazla olan ve yüksek geçirgenlik özelliğine sahip sentetik diyaliz membranlarının kullanımının ÜP prevalansını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (105, 149). Bir çalışmada, diyalizde polimetilmetakrilat membran kullanılmaya başlandıktan sonra 3 ay içinde 10 hastanın tamamında ÜP'un anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir (150). Benzer bir çalışmada da, polimetilmetakrilat yüksek akımlı diyaliz membranının kaşıntı şiddetinde %34 azalma sağladığı bildirilmiştir (151). Öte yandan, Duque MI ve ark.

yaptığı çalışmada, diyaliz membranı ile ÜP şiddeti ve prevalansı arasında bir ilişki bulunmamıştır (98).

Diyalizattaki Ca miktarının azaltılmasının ÜP'da etkili olabileceği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, diyalizat Ca'u 1.25 mmol/L değerinin altında olacak şekilde kısa süreli tedavi uygulanmış ve ÜP'ta %41 azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte, bu tür HD'in uzun süre uygulanmasının renal osteodistrofiye neden olabileceği söylenmektedir (90). Düşük Mg'lu diyalizat (0.4 mEq/L) kullanılmasının da ÜP'ta etkili olduğu bildirilmişse de, yapılan başka bir çalışma bu sonucu desteklememiştir (152, 153).

Chen ZJ ve ark. yaptığı çalışmada, orta ya da büyük moleküllü toksinlerin temizlenmesini sağlayan bir diyaliz yöntemi olan yüksek geçirgenlikli HD'in klasik yöntemle göre kaşıntıyı anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır (154).

Alternatif Tedaviler

Che-Yi C ve ark. 40 ÜP'lu hasta üzerinde yaptığı kontrol gruplu çalışmada akupunktur tedavisi plaseboya göre kaşıntı şiddetini anlamlı derece azaltmıştır (155). Elektriksel iğne stimülasyonu şeklinde uygulanan elektroakupunktur da, ÜP'lu hastalarda etkili bulunmuştur (156).

2.4. Kannabinoid

2.4.1. Tanım

Kannabinoidler, marihuana (esrar, hint keneviri, kannabis) olarak bilinen ve "*Kannabis sativa linnaeus*" isimli bitkiden elde edilen bir grup kimyasal maddedir (Şekil 2.2). Marihuana, psikostimülan ve terapötik özellikleri nedeniyle dünyada en yaygın kötüye kullanılan uyuşturucu maddedir. *Kannabis sativa linnaeus*'da bulunan en etkili psikoaktif madde lipofilik özellikteki Δ^9 -THC'dür (26, 29, 30).

İnsan vücudunda fizyolojik olarak da bulunan KB'lerin etki mekanizmaları, 20. yüzyıl sonlarında KB reseptörlerinin keşfine kadar çözülememiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda reseptörlerin agonist ile antagonistleri keşfedilmiş ve bu sayede tedavi amaçlı olarak kullanılmaya başlanmışlardır (32).



Şekil 2.2. Kannabinoidlerin elde edildiği marihuana bitkisi; *Kannabis sativa linnaeus*.

2.4.2. Kannabinoid Reseptörleri

Kannabinoidlerin etki mekanizması ile ilgili yapılan çalışmalar sayesinde birçok ligand ve reseptörün rol aldığı intrasellüler sinyal sistemi ortaya konmuştur. Polipeptid yapıda, ekstrasellüler N-terminali ve intrasellüler C-terminali ile 7 adet transmembran heliksi olan 2 adet KB reseptörü (KBR1 ve KBR2) tanımlanmıştır. Kannabinoid 1 reseptörü, serebral korteks, serebellum, bazal gangliyonlar, limbik sistem, hipotalamus ve hipokampus gibi daha çok santral sinir sisteminde (SSS) bulunurken, KBR2 ise immün sistem, deri, kemik iliği, akciğer, pankreas ve düz kaslar gibi periferik dokularda bulunmaktadır (27, 28, 157). Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda, az miktarda olsa da, santralde KBR2 ve periferik dokularda (adipoz doku, karaciğer, pankreas, çizgili kaslar) KBR1 olduğu da gösterilmiştir (27). Reseptörler farklı nöron tipleri için inhibisyon veya aktivasyon gibi farklı fonksiyonlar göstermektedir. Bu reseptörlerin izole edilmesi ile, agonist veya antagonist olarak rol alan, reseptörlerin bir veya daha fazlasına yüksek afinite gösteren sentetik bileşikler elde edilmiştir (158-160).

2.4.3. Kannabinoidlerin Sınıflandırılması

Kannabinoidler; fitokannabinoidler, endokannabinoidler ve sentetik kannabinoidler olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Fitokannabinoidler, marihuana bitkisinde bulunan kimyasal maddelerdir (25). Bunlar arasında psikoaktif özelliği oluşturan Δ^9 -THC, ilk olarak 1964

yılında keşfedilmiştir. Daha sonra, diğer psikoaktif fitokannabinoidler olan, Δ^8 -tetrahidrokannabinol (Δ^8 -THC) ve kannabinol ile psikoaktif olmayan kannabinidiolu de içeren 60'dan fazla fitokannabinoid olduğu ortaya konmuştur (161, 162).

Endokannabinoidler, yapı olarak fitokannabinoidlere benzeyen insan vücudunda varlığı gösterilmiş lipid yapısında endojen ligandlardır. Hem SSS'nde hem de periferik dokularda varlığı gösterilmiştir. Endokannabinoidlerden, 1992 yılında ilk olarak N-araşidonil etanolamid (anandamid=AEA) keşfedilmiş ve daha sonra, cannabichromen, cannabigerol, tetrahidrokannabivarin (Δ^9 -THCV), 2-araşidonil gliserol (2-AG), N-palmitoiletanolamid (PEA), 2-araşidonilgliserileter (noladin eter), N-asetiletanolamin (NAE), O-araşidonil etanolamin (virodhamin) gibi diğerlerinin varlığı gösterilmiştir (27, 28).

Sentetik kannabinoidler, KB'lerin moleküler yapıları esas alınarak laboratuvar ortamında sentezlenen, KB reseptörlerini hedef alan, agonist veya antagonist etkiye sahip olan KB deriveleri ve analoglarıdır. Bu sentetik KB'lerden KBR1-selektif olan antagonistler; SR141716A (rimonabant), AM251, AM281 ve LY320135 iken, KBR2-selektif antagonistler; SR144528 ve AM630'dur. KBR2-selektif agonist; JWH-133 iken KBR1/KBR2 agonistleri; WIN-55 WIN-212 ve HU210'dur (163).

2.4.4. Kannabinoidlerin Farmakolojik Etkileri ve Tedavi Alanları

Kannabinoidlerin başlıca etkisi SSS'ni baskılamaktır (depresif etki) (164). Bu etkisiyle, alkolün etkilerine benzer şekilde rehavet hali, farkındalıkta azalma, psikomotor performansta azalma, kısa süreli bellekte yetersizlik, dikkat eksikliği ve motor fonksiyonlarda yavaşlama ortaya çıkar (26). Düşük doz kullanıldığında öfori, rahatlama hissi, anksiyetede azalma gözlenirken, yüksek dozlarda disfori, panik atak bozukluğu ve anksiyetede artış etkisi yaratır. Kronik kullanımı ile öğrenme bozukluğu, kognitif değişiklikler, intoksikasyon, depresyon ve paranoya gözlenebilir (165). Δ^9 -tetrahidrokannabinol reseptörlerinin santral uyarımı ile ağrı duyusunda azalma ve ağrı toleransında artış olur (26). Beynin gri maddesindeki KBR1 hedef alınarak, Δ^9 -THC veya sentetik analoglarının lokal enjeksiyonu ağrının azalmasında etkili olmuştur (166). Yapılan çalışmalarda, spinal kord ve periferik alanlarda da KB'lerin ağrı reseptörlerinin olduğu gösterilmiştir. İntravenöz veya oral olarak kullanılan KB'ler, postoperatif, dental, visseral ağrı ve kansere bağlı ağrıları azaltabilmektedir (26). Suda çözünür özellikteki sentetik KB

deriveleri, psikoaktif etki oluşturmada analjezik ve antiinflamatuvar etki göstererek non-steroidal antiinflamatuvar ajanlara alternatif olarak düşünülmüştür (167).

Kannabinoidlerin bulantı ve kusmayı engelleyici etkilerinin yanı sıra Δ^9 -THC'ün antikonvülzan etkisi de mevcuttur. Hayvan deneylerinde antikonvülzan etkileri gösterilmişse de, bu etkiye karşı hızla tolerans gelişiminin ortaya çıktığı saptanmıştır (26).

Kas tonusu üzerinde spastisiteyi azaltıcı yönde etki gösteren KB'lerin bu etkisini spinal kord ya da periferel alandaki nöromusküler bileşkede oluşturduğu düşünülmekte, ancak etki mekanizması bilinmemektedir. Multiple skleroz hastalığında görülen kas spazmında KB'lerin etkili olduğu gösterilmiştir. Bu hastalara, Δ^9 -THC ve sentetik KB olan nabilone oral veya rektal olarak uygulanmış ve spastisitede düzelme gözlenmiştir (168).

Kannabinoidlerin kardiyovasküler sistem üzerinde taşikardi, miyokardın oksijen ihtiyacında artış, vazodilatasyon ve ortostatik hipotansiyon yapıcı etkileri bulunmaktadır (169).

Solunum sisteminde ise bronkodilatasyon yapıp havayolu direncini azaltırken, kronik olarak inhalale edildiklerinde sigara kullanımında olduğu gibi bronşiyal partiküllerin birikimi ve irritasyona yol açarak inflamatuvar akciğer hastalığı gelişimine neden olabilir (170).

Kannabinoidlerin intraoküler basıncı azaltıcı etkisi genellikle sistemik kullanımı sonrası görülür (171). Bir çalışmada, KB'lerin oral veya nazal kullanılması ile hem glokomlu hasta hem de sağlıklı kontrollerde %65 oranında intraoküler basınçta azalma olduğu saptanmıştır (171).

İmmün sistemde KBR2 daha yüksek konsantrasyonda bulunmakla birlikte, az miktarda KBR1 de vardır (25). Kannabinoid 2 reseptörü, B-lenfositler, doğal öldürücü hücreler (natural killer), monositler, nötrofiller, dendritik hücreler ve T-lenfositlerde bulunmaktadır ve organ olarak da timus, tonsillalar ve dalakta varlığı gösterilmiştir (172). Kannabinoidler, immün sistem üzerinde immünmodülatör ve antiinflamatuvar etki göstermekle birlikte, hümmoral-hüccresel cevap arasındaki dengenin düzenlenmesinde de rol alır. Özellikle aktive olmuş immün hücreler üzerinde inhibisyon etkisi yaratır (29). T lenfositlerin sayı ve

proliferasyonunda azalmaya yol açar, sitokin ve TGF- β salgılanmasını inhibe eder. B lenfositlerde de proliferasyon, migrasyon ve immünglobulin üretiminde azalma yapar. Doğal öldürücü hücrelerde belirgin bir etkisi gösterilememişken, makrofajların migrasyonunda inhibisyon, antijen sunumu ve fagositoz kapasitesinde azalmaya neden olur (173). Nötrofillerde de migrasyon kaybı ve lipozomal enzim salgılanmasında azalmaya neden olmaktadır (174). Endokannabinoidlerden PEA, nöronlarda ve immün hücrelerde bulunur. İnflamasyon süresince üretilerek, KBR2 üzerinden mast hücrelerini inhibe edip inflamasyonu baskılar (175).

Kannabinoidler, endokannabinoid sistemde oluşturdukları immün etkiler göz önünde bulundurularak çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Santral sinir sistemi dışında immün sistem üzerindeki etkisi ile miyelin-spesifik T-hücre cevabını azaltarak nöroprotektif ve immünmodülatör etki gösterdiklerinden, multiple skleroz hastalığında ağrı ve spastisiteyi azaltmak amacıyla kullanılmış ve başarılı bulunmuştur (168). Kannabinoidlerin vasküler sistem üzerinde kritik rolleri olduğu bilinmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde, endotel hücrelerinde inflamatuvar gen ekspresyonunu ve monosit adezyonunu inhibe ederek aterosklerotik plaklarda artışı baskıladıkları gösterilmiştir (176). Osteoartrit ve romatoid artrit gibi ağrı ve inflamasyonun gözlendiği romatolojik hastalıklarda hastalık aktivitesini azalttığı bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, romatoid artrit ve osteoartriti olan hastalar ile kontrol grubu arasında, eklem sıvısındaki PEA miktarı karşılaştırılmış ve hasta grubunda belirgin düzeyde azalmış olduğu görülmüştür. Bu bulgu ile, PEA miktarındaki azalmanın artriti tetikleyebileceği ve endokannabinoidlerin romatolojik hastalıklarda potansiyel rolleri olduğu öne sürülmüştür (177). Kannabinoidlerin, diabetli hastalarda pankreas adacık destrüksiyonuna karşı koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır (178). Kannabinoid 1 reseptör agonisti olan rimonabantın, yağ hücrelerinin fonksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiş ve bir çalışmada obezite tedavisinde kullanılmıştır (179). Kannabinoidlerin, bronkodilatasyona neden olduğu gösterilmiş ve antiinflamatuvar etkileriyle akciğerde proinflamatuvar sitokin üretimini baskılayıp mukus salgısını azaltarak, allerjik astım tedavisinde faydalı olabilecekleri öne sürülmüştür (173). Bunun yanısıra, otoimmün karaciğer inflamasyonu, hepatik fibrozis ile hepatik ve intestinal neoplastik hastalıklarda etkili olabileceğini destekleyen çalışmalar da vardır (26, 180).

2.4.5. Kannabinoid Reseptörlerinin Deri Üzerindeki Dağılımı

Yapılan son çalışmalarda, hem sağlıklı hem de hastalıklı deride KB reseptörleri olduğu gösterilmiş ve KB'lerin birçok deri hastalığının gelişiminde önemli rolü olabileceği öne sürülmüştür (29, 30). KBR1, kutanöz sinirlerde daha yoğun olarak bulunurken, dermal mast hücreleri ve CD-68 pozitif makrofajlarda da varlığı gösterilmiştir. Aynı zamanda, stratum spinosum ve stratum granulozumdaki keratinositler ile kıl foliküllerinde iç kök kılıfı ve infundibulumdaki differansiye epitelyal hücrelerde immünreaktiviteye neden olmaktadır (30). Kannabinoid 2 reseptörü ise, yüzeysel ve derin retiküler dermisteki miyelinsiz sinir lifleri ile papiller dermis ve özellikle epidermisteki miyelinsiz sinir liflerinde bulunmaktadır. Kannabinoid 1 reseptörünün aksine KBR2, kıl folikülünde bulbus, dış kök kılıfı ve infundibulumun farklılaşmamış hücrelerinde bulunur. Bu durum, her iki reseptörün keratinositler üzerinde farklı etkiler oluşturduğunu desteklemektedir. Kannabinoid 2 reseptörü de, dermal mast hücrelerinde ve CD-68 pozitif makrofajlarda bulunur (30).

Kannabinoidlerin İnflamatuvar Deri Hastalıkları Üzerinde Oluşturduğu Etkiler

İnflamatuvar deri hastalıklarında, KB'lerin antiinflamatuvar etkilerinden yararlanmak amacıyla kullanıldıkları bilinmektedir. Karsak M ve ark. tarafından derinin kontakt alerjenlere karşı oluşturduğu alerjik yanıtta endokannabinoid sistemin rol aldığı gösterilmiştir (181).

Kannabinoidlerin Kutanöz Algolojide Kullanımı

Periferik KBR2 aktivasyonunun derideki post-insizyonel ağrıya azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (182). Kannabinoid 1 reseptörü ve KBR2'nin periferde birlikte aktive olması da ağrıyı azaltmada sinerjik etki oluşturur. Bu sayede KB'lerin analjezik olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir (183). Costa B ve ark. yaptığı bir çalışmada, KBR1 selektif antagonisti olan rimonabantın tekrarlayan oral alımının nöropatik ağrıya etkili olduğu ancak kronik kullanımı ile termal ve mekanik hiperaljezi oluşturduğu saptanmıştır (184). Aynı grubun yaptığı başka bir çalışmada ise, PEA'nın anti-hiperaljezik etki gösterdiği ortaya konmuştur (185).

Kannabinoid reseptör agonistlerinin postherpetik nevralji tanısı alan 8 hastanın tedavisinde topikal olarak, günde iki kez, 2-4 hafta süreyle uygulanmasıyla, 5 hastanın ağrısında %88 azalma gözlenmiştir (31).

Kannabinoidlerin Kutanöz Maligniteler Üzerindeki Etkileri

Kannabinoidlerin 1970'li yıllardan beri kanser tedavisinde etkili olabilecekleri düşünülmektedir (186). Yapılan çalışmalar sonucunda, KB'lerin apoptozisi inhibe ederek, tümör hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu engelleyerek, aynı zamanda proanjiyojenik ajanların üretimini ve vasküler hiperplaziyi azaltarak anti-tümör etki oluşturdukları gösterilmiştir (187). Bu etki glioma, lenfoma, prostat, meme, akciğer, pankreas ve deri kanserlerinde gözlenmiştir (29).

Blazquez C ve ark., melanoma hücrelerinin KBR1 ve KBR2'ye sahip olduklarını göstermiştir (187). *In vitro* olarak da KB'lerin apoptozisi indükleyerek kültür melanom hücrelerini anlamlı derecede azalttıkları saptanmıştır (187).

Kannabinoidlerin melanom dışı deri kanserlerinde de etkili olduğuna dair çalışmalar vardır. Kannabinoid 1 reseptörü ve KBR2'nin insan ve farelerde benign (papilloma) ve malign (skuamöz hücreli karsinoma) deri tümörlerinde varlığı gösterilmiştir. Kültür ortamında KB reseptörlerinin aktivasyonu ile tümör hücrelerinde apoptozis indüklenirken normal epidermal hücrelerin etkilenmedikleri ortaya konmuştur (188).

İlginç olarak, *in vitro* bir çalışmada, Kaposi sarkomunda düşük doz kullanılan Δ^9 -THC'ün, Human herpes virus-8 replikasyonunu arttırarak, hastalığın gelişimini ve ilerlemesini hızlandırabileceği gösterilmiş ve bu duruma KB'lerin immün sistem üzerindeki inhibe edici etkisinin yol açabileceği düşünülmüştür (189).

Kannabinoidlerin Kaşıntılı Hastalıkların Tedavisinde Kullanımları

Kannabinoidler, yapılan hayvan deneylerinde pruritus tedavisinde oldukça etkili bulunmuştur (190, 191). İnsanlarda yapılan çalışmalar çok az sayıdadır. Bugüne kadar atopik dermatit, prurigo, liken simpleks kronikus ve ÜP üzerinde araştırmalar yapılmıştır. ATOPA çalışmasında, 2456 tane atopik dermatitli hastaya PEA içeren nemlendirici krem tedavisi verilmiş ve hastaların %38'inde tam iyileşme ve %41'inde kaşıntıda anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir (33). Dvorak M ve ark. da, histamin alımından önce topikal olarak kullanılan KB reseptör agonistlerinin, histaminin tetiklediği kaşıntı ve vazodilatasyonu anlamlı derecede azalttığını göstermiştir (192).

Prurigo, liken simpleks kronikus veya refrakter pruritusu olan 22 hastayı kapsayan çalışmada, PEA içeren nemlendirici kremler uygulanmış ve hastaların %63'ünde belirgin derecede, %86'sında ise orta derecede kaşıntıda azalma tespit edilmiştir. Tedavi tüm hastalar tarafından iyi tolere edilmiş, ciddi bir yan etki gözlenmemiştir (32).

Üremik prurituslu hastalarda yapılan sadece bir tane çalışma vardır. Szepietowski JC ve ark. yaptığı pilot çalışmada, PEA içeren topikal nemlendiriciler 21 hastaya, günde iki kez, 3 hafta süreyle uygulanmış ve hastaların %81'inde kserozis, %38'inde ÜP ortadan kalkmıştır. Çalışmadaki diğer hastalarda da kaşıntıda belirgin azalma olmuş ve tedavi tüm hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Bu çalışmada etki mekanizması olarak, KB'lerin histamin aracılı kaşıntı ve vazodilatasyon ile mast hücre degranülasyonunu engellemesi etkisine ek olarak nemlendirici etkisi üzerinde de durulmuştur (193).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Projesi

"Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içerikli nemlendirici kremlerin etkinliği" isimli ve KA12/16 numaralı bu araştırma projesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan onay almıştır.

3.2. Olgu Seçimi

Başkent Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda ÜP tanısı alan 40 hasta çalışmaya alınmıştır.

Üremik Pruritus Tanı Kriterleri

Hastalara ÜP tanısı aşağıdaki kriterler göz önüne alınarak konmuştur (2, 3):

1. Kaşıntının, diyalize başlamadan kısa süre önce ya da diyaliz tedavisine başladıktan sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkması,
2. Kaşıntıya neden olabilecek sistemik ya da dermatolojik başka bir hastalığın olmaması,
3. Kaşıntının iki hafta ya da daha az sürede en az 3 atak halinde ortaya çıkması (*günde birkaç kez ortaya çıkıp en az birkaç dakika süren ve hastayı rahatsız eden semptomların varlığı*),
4. Yukarıdakinden daha az sıklıkla olsa da kaşıntının en az 6 ay boyunca düzenli şekilde tekrarlaması

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. Üremik pruritus tanısı almış olmak
2. "*El Gammal Kserozis Skorlaması*"na göre vücudun en az bir bölgesinde kserozis derecesi 1 veya üzeri puan almış olmak
3. Son 1 ay içerisinde topikal veya sistemik olarak kaşıntı giderici ya da nemlendirici krem tedavisi almıyor olmak

Çalışma dışı kalma kriterleri:

1. Kaşıntıya neden olabilen diğer sistemik hastalıkların (diabetes mellitus, viral hepatitler, kolestazis, anemi, malignite, hipo veya hipertiroidi gibi) ya da dermatolojik hastalıkların (psöriyazis, atopik dermatit, skabiyez gibi) varlığı
2. Kaşıntı süresinin 6 aydan kısa olması

3.3. Çalışma Planı

Çalışmamız geriye dönük dosya taraması yapılarak, randomize ve tek merkezli olarak planlandı. Çalışmaya alınan 40 hasta, PEA içeren nemlendirici kremi (Physiogel AI Repair Krem®) kaşıntılı deri bölgelerine, 1 ay boyunca, günde iki kez sürmüş ve tedavi sonrası en az 3 ay boyunca takip edilmişti. Hastalar tedavi boyunca başka bir topikal ya da sistemik antipruritik etkili tedavi ve herhangi bir nemlendirici krem/losyon kullanmamışlardı.

Hasta formlarına, KBY ve ÜP süreleri, sistemik hastalık öyküsü, diyaliz tipi ve süresi, diyaliz membranının ve diyalizatın çeşiti kaydedilmişti (Bkz. EK).

Hastalarda kaşıntıya yol açabilecek diğer sistemik hastalıkların varlığı, tedavi öncesi ve sonrasında hem klinik hem de laboratuvar tetkikleri ile dışlanmıştı.

Hastalar tedavi boyunca her hafta, tedaviden sonraki 3 aylık takip döneminde de 2 haftada bir kontrolde görülmüştü. Her kontrol muayenesi aynı doktor tarafından yapılmıştı. Görülen yan etkiler kaydedilmiş ve tedaviye cevap, hastalar tarafından değerlendirilmişti.

Hasta memnuniyeti, 3 aylık takip döneminin sonunda değerlendirilmiş ve memnuniyet dereceleri (hiç, az, orta, çok) kayıt edilmişti. Hastalara kremi tekrar kullanmak isteyip istemedikleri sorulup, olumsuz yanıt verenlerde bunun nedeni (etkisiz, pahalı gibi) sorgulanmıştı.

3.4. Araştırmada Kullanılan Ölçekler

Kserozis şiddetini değerlendirmek için "*El Gammal Kserozis Skorlaması*" kullanılmıştı (70). Kaşıntı şiddeti ise 2 farklı yöntemle değerlendirilmişti; ilki, kaşıntı şiddetinin hasta tarafından subjektif değerlendirilmesini sağlayan "*Görsel analog skorlama*" (visual

analogue scale=VAS) (106), ikincisi ise kaşıntının özelliklerini detaylı olarak değerlendiren sorulardan oluşan "*Modifiye kaşıntı şiddet skorlaması*" anketiydi (107).

3.4.1. El Gammal Kserozis Şiddeti Skorlaması

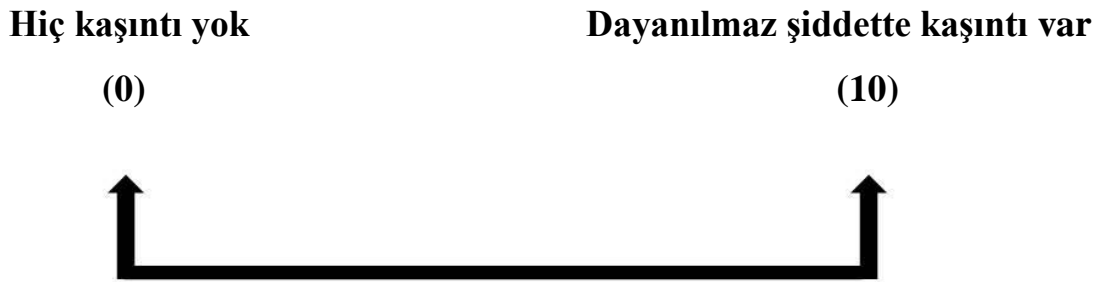
Tedavi öncesi ve sonunda, 3 farklı anatomik lokalizasyonda (kol, bacak, gövde) kserozis değerlendirilmiş ve şiddetine göre 0 ile 4 arasında puanlar verilmişti (70) (Bkz. EK).

Puanlama aşağıdaki şekilde yapıldı; Deride,

0. Yumuşak ve pürüzsüz görünüm
1. Hafif skuamlı yamalar içeren görünüm
2. Hafif derecede diffüz skuamlı görünüm
3. Hafif ragadlı ve orta derecede skuamlı görünüm
4. Belirgin ragadlı ve yoğun skuamlı görünüm

3.4.2. Görsel Analog Skorlama

Hastalardan tedavi öncesi, sonu ve 3 aylık takip dönemi sonunda yapılan her kontrolde, kaşıntı şiddetini 0-10 arasında puanlandırmaları istenmişti. Bunun için, 10 cm'lik düz bir çizgi şeklinde tasarlanmış gösterge çizelgesi üzerine işaretleme yapmışlardı. Buna göre, 0; kaşıntı yok, 10; dayanılmayacak derecede şiddetli kaşıntıyı ifade etmekteydi (Şekil 3.1) (106).

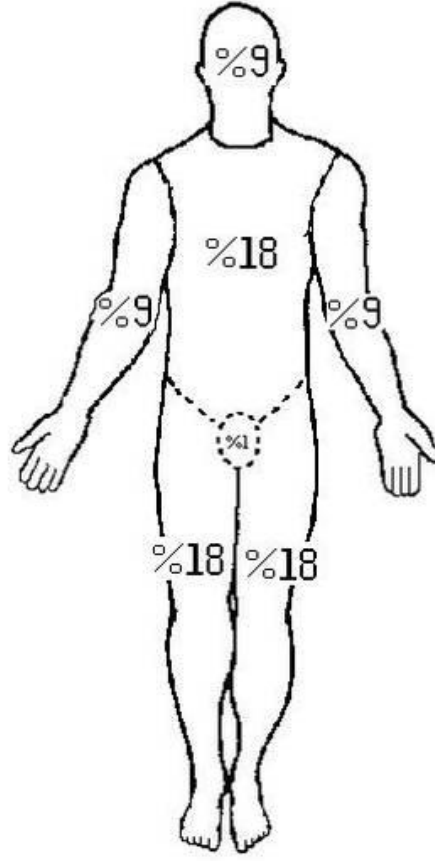


Şekil 3.1. Görsel analog skorlama cetveli (VAS) (106).

3.4.3. Modifiye Kaşıntı Şiddet Skorlaması

Bu skorlama sisteminde hastalara 7 tane sorudan oluşan bir anket uygulanmaktadır (107) (Bkz. EK). Tedavi öncesi ve sonu olmak üzere, 2 kez değerlendirme yapılmıştır. Anket soruları;

1. Günü her bölümü için (sabah-öğle-akşam-gece) kaşıntının sıklığı 0-3 arasında (0;kaşıntı yok, 1;bazen var, 2;sıklıkla var, 3;daima var) puanlama yapılarak değerlendirilir.
2. Kaşıntıyı tanımlayan farklı benzetmeler (böcek ısırığı, bıçak saplanır tarzında, yanma hissi, huzursuz edici, dayanılmaz düzeyde, çok can sıkıcı gibi) ve bunların görülme sıklığı, 0-3 arasında (0;her zaman değil, 1;az sıklıkta, 2;orta sıklıkta, 3;çok sık) puanlandırılarak değerlendirilir.
3. Hastaların kaşınan vücut yüzey alanı "*9'lar kuralı*" na göre belirlenir. Bu kurala göre, baş; %9, her bir kol; %9, her bir bacak; %18, gövde ön yüz; %18, gövde arka yüz; %18, genital bölge; %1'lik alan kaplamaktadır (Şekil 3.2) (107). Kaşınan bölgeler (kol, bacak, gövde ön yüz, sırt) not edilir.
4. Kaşıntının şiddeti, 0-4 arasında (0;hiç, 1;hafif, 2;orta, 3;şiddetli, 4;çok şiddetli) puanlandırılarak değerlendirilir.
5. Kaşıntının duygu durumu üzerinde yaptığı değişiklikler puanlandırılarak değerlendirilir (0;değişiklik yok, 1;depresif, 1;telaşlı, 1;konsantrasyon bozukluğu, 1;endişeli).
6. Kaşıntının uyku üzerine olan etkisi (uykuya dalmada zorluk, kaşıntı nedeniyle uyanmak, uyumak için ilaç kullanmak zorunda kalmak) sorularak verilen cevaplara göre 0-2 arasında (0;hiçbir zaman, 1;bazen, 2;her zaman) puanlamalar yapılır.
7. Kaşıntının cinsel aktivite üzerindeki etkisi değerlendirilir. Cinsel istek ve cinsel aktivitede değişiklik olmaması; 0, azalma olması; 1 şeklinde puanlandırılır.



Şekil 3.2. Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastaların kaşınan vücut yüzey alanının hesaplanmasında kullanılan “9’lar kuralı” (107).

Toplam kaşıntı şiddet skorunun hesaplanması

Her bir soru için hastaya ait toplam puan pay kısmına, sorudan elde edilebilecek en yüksek puan payda kısmına yazılır. Örneğin, anketin 1. sorusu olan kaşıntının gün içi dağılımı değerlendirildiğinde, sadece sabahları ama daima kaşıntısı olan bir hastada puan 3 olmaktadır. Sorudan elde edilebilecek en yüksek puan ise, günün 4 bölümü için de devamlı kaşıntı olduğu cevabı verildiğinde toplamda elde edilecek olan 12 puanıdır ($4 \times 3 = 12$). Bu hastada $3/12$ rasyonel sayısı elde edilir. 7 soru için ortaya çıkan rasyonel değerler toplanıp 3 ile çarpılır. Sonuç olarak, hastalar 0-21 arasında bir puan alır (0;hiç kaşıntı yok, 21;en şiddetli kaşıntı) (107).

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya ait verilerin istatistiksel olarak analizi, SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değerlerin tanımlayıcı istatistikleri verildi. Hastaların demografik özellikleri gibi tanımlayıcı istatistikler gösterilirken güven aralığını belirlemek amacıyla, elde edilen veriler "ortalama \pm standart sapma" ve "minimum-maksimum" olarak belirtildi. Sayısal değişkenlerde ikili bağımlı grup karşılaştırmalarında, verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygun olduğu ve homojen özellik gösterdiği durumlarda parametrik bir test olan *Paired Samples T-test* kullanılırken, normal dağılıma uygun olarak dağılmadığı ve homojenlik varsayımını sağlamadığı durumlarda parametrik test olmayan *Wilcoxon Signed Rank Test* istatistiği kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi, *p* değerinin 0.05'ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya ÜP tanısı alan toplam 40 KBY'li hasta alındı. Hastaların 24'ü (%60) erkek, 16'sı (%40) kadındı ve yaşları 16-92 yıl arasında (ort. 60.7±15.6) değişmekteydi. Hastaların KBY süresi 1-25 yıl (ort. 9.3±6.3) ve ÜP süresi 6 ay-10 yıl (ort. 3.0±2.8) arasında değişmekteydi. Hastaların 37'si (%92.5) HD tedavisi, 3'ü (%7.5) PD tedavisi almaktaydı. Üremik pruritus'lu hastaların diyaliz süreleri, 4 ay-25 yıl arasında (ort. 7.9±5.8) değişmekteydi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastaların demografik özellikleri.

| | | Hasta sayısı n=40 (%) |
|--|------------------|--------------------------|
| Yaş (yıl, ort ± SS) | | 60.7±15.6 |
| Cinsiyet | Kadın | 16(40) |
| | Erkek | 24(60) |
| Kronik böbrek yetmezliğinin ortalama süresi (yıl, ort.±SS) | | 9.3±6.3 |
| Diyaliz süresi (yıl, ort ± SS) | | 7.9±5.8 |
| Üremik pruritusun ortalama süresi (yıl, ort.±SS) | | 3.0±2.8 |
| Diyaliz tipi | Hemodiyaliz | 37(92.5) |
| | Periton diyalizi | 3(7.5) |

Ort ± SS; ortalama ± standart sapma

Hastaların hepsi haftada 3 kez 4'er saat HD'e girmektedir. Kullanılan diyaliz solüsyonu bikarbonat bazlı olup, diyaliz membranı da selüloz yapıda olan hemofan membrandır.

Hastaların diyaliz tedavisine başlama zamanları ile ÜP tanısı almaları arasında geçen süre ilişkisi; diyaliz tedavisi hastaların 2'sinde (%5) ÜP tanısı almadan önce, 4'ünde (%10) tanı ile eş zamanlı ve 34'ünde (%85) ise ÜP tanısı aldıktan sonra başlamıştı.

Çalışmaya katılan hastaların 32'sinde (%80) sistemik hastalık öyküsü (koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, hipertansiyon, hiperlipidemi, benign prostat hipertrofisi, Parkinson hastalığı, periferik arter hastalığı, astım ve osteoporoz) vardı.

Hastalarda, kaşıntı etiyolojisinde rol oynayan diğer nedenlerin araştırılması için tedavi öncesi ve sonrasında yapılan kan tetkiklerinin sonuçları Tablo 4.2'de özetlenmiştir. Tedavi öncesi ve sonu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Tablo 4.2. Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki tam kan ve biyokimya değerleri

| | Tedavi öncesi (ort± SS) | Tedavi sonu (ort± SS) | P değeri |
|--------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| Hemoglobin (g/dL) | 10.9±1.5 | 10.9±1.3 | 0.541 |
| Hematokrit (%) | 33.9±4.5 | 33.6±3.8 | 0.566 |
| BUN (mg/dL) | 51±26.6 | 56.5±25.7 | 0.196 |
| Kreatinin (mg/dL) | 7.4±3.3 | 6.8±3.4 | 0.201 |
| AST (U/L) | 14.7±7.8 | 14.2±7.8 | 0.313 |
| ALT (U/L) | 15.2±10.3 | 14.4±9.1 | 0.493 |
| TSH (µIU/mL) | 2.2±2.8 | 2.7±4.9 | 0.431 |
| AKŞ (mg/dL) | 93.5±27.4 | 94.2±22.7 | 0.866 |

Ort±SS; ortalama±standart sapma

AST; aspartat aminotransferaz

ALT; alanin aminotransferaz

TSH; tiroid stimulan hormon

AKŞ; açlık kan şekeri

4.1. El Gammal Kserozis Şiddeti Skorlaması

Hastaların tedavi öncesi ve sonu değerlendirilen kol, bacak ve gövde derisindeki kuruluk derecesi, ayrı ayrı ve toplam kserozis şiddet skoru olarak Tablo 4.3'te verilmiştir. Tedavi öncesinde tüm hastaların ortalama kserozis skoru 4.1±1.6 iken, tedavi sonrası 1.7±1.5 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.000). Hastaların 29'unda (%72.5) tedavi sonunda kserozis şiddetinde anlamlı derecede azalma saptandı.

Tablo 4.3. Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastalardaki tedavi öncesi ve sonrası El Gammal kserozis şiddet skorları

| Kserozis Şiddeti | Tedavi Öncesi | | | Tedavi Sonu | | | P Değeri | | |
|------------------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------|---------------|---------------|----------|-------|-------|
| | Kol n(%) | Bacak n(%) | Gövde n(%) | Kol n(%) | Bacak n(%) | Gövde n(%) | Kol | Bacak | Gövde |
| 0 | 1(2.5) | | 7(17.5) | 23(57.5) | 13(32.5) | 25(62.5) | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 1 | 26(65) | 20(50) | 23(57.5) | 15(37.5) | 23(57.5) | 14(35) | | | |
| 2 | 12(30) | 14(35) | 10(25) | 2(5) | 4(10) | 1(2.5) | | | |
| 3 | 1(2.5) | 6(15) | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | |
| Kserozis skoru (ort±SS) | 4.1±1.6 | | | 1.7±1.5 | | | 0.000 | | |

Ort±SS; ortalama±standart sapma

4.1.1. Tedavi Öncesi Kserozis Şiddeti

Tedavi öncesinde kserozis, en sık bacaklar (%100), sonra sırasıyla kollar (%97.5) ve gövdede (%82.5) görüldü.

Hastaların hepsinde (%100) her iki bacakta kserozis saptandı. Kserozis şiddeti; 20 hastada (%50) 1 puan, 14 hastada (%35) 2 puan ve 6 hastada (%15) 3 puan aldı. Hastaların 39'unda (%97.5) her iki kolda kserozis vardı. Kserozis şiddeti; 39 hastanın 26'sında (%65) 1 puan, 12'sinde (%30) 2 puan ve 1'inde (%2.5) 3 puan aldı. Gövde kserozisi hastaların 33'ünde (%82.5) saptandı. Kserozis şiddeti; 23'ünde (%57.5) 1 puan ve 10'unda (%25) 2 puan aldı.

4.1.2. Tedavi Sonrası Kserozis Şiddeti

Tedavi sonunda, 13 hastada (%32.5) kserozis tamamen ortadan kalkarken, 27 hastada (%67.5) en az bir bölgede devam etmekteydi.

Tedavi sonunda hastaların 27'sinde (%67.5) bacaklarda kserozis devam etmekteydi. Kserozis şiddeti; 23 hastada (%57.5) 1 puan ve 4 hastada (%10) 2 puandı. Tedavi sonunda bacaklardaki kserozis şiddetinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma mevcuttu (p=0.000). Hastaların 17'sinde (%42.5) her iki kolda kserozis saptandı. Kserozis şiddeti; 17 hastanın 15'inde (%37.5) 1 puan ve 2'sinde (%5) 2 puandı. Tedavi sonunda kollardaki kserozis şiddetinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı

derecede azalma gözlemlendi ($p=0.000$). Gövdede kserozisi olan 15 (%37.5) hastanın 14'üne (%35) 1 puan ve 1'ine (%2.5) 2 puan verildi. Tedavi sonunda gövdedeki kserozis şiddetinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma mevcuttu ($p=0.000$).

4.2. Görsel Analog Skorlama (VAS) Sonuçları

Hastaların VAS ile elde edilen pruritus şiddet skorları ve ortalama değerleri Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastaların bir aylık tedavi ve üç aylık takip süresince ölçülen "Görsel analog skorlama (VAS)" değerleri

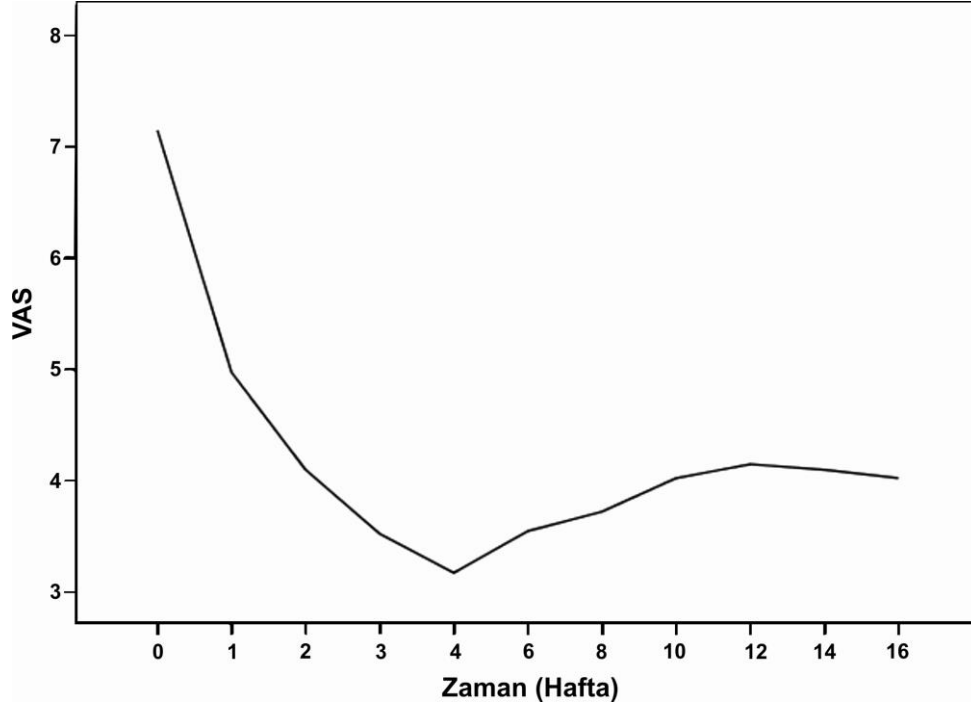
| Hasta | VAS Değerleri | | | | | | | | | | |
|---------------------|---------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| | Tedavi öncesi | Tedavi | | | | Takip | | | | | |
| | | 1. Hf | 2. Hf | 3. Hf | 4. Hf | 2. Hf | 4. Hf | 6. Hf | 8. Hf | 10. Hf | 12. Hf |
| 1. | 8 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2. | 10 | 7 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 3. | 10 | 4 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 | 7 | 8 | 8 | 8 |
| 4. | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9 | 10 | 9 |
| 5. | 5 | 5 | 4 | 3 | 2 | 4 | 5 | 5 | 8 | 10 | 10 |
| 6. | 5 | 5 | 4 | 2 | 1 | 1 | 0 | 4 | 5 | 6 | 5 |
| 7. | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 8. | 7 | 7 | 5 | 5 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 9. | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 5 | 4 | 6 | 7 | 7 | 6 |
| 10. | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 3 | 2 | 2 |
| 11. | 10 | 6 | 6 | 6 | 6 | 8 | 9 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 12. | 5 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 2 | 3 | 3 | 2 | 3 |
| 13. | 8 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 4 | 5 | 5 | 5 |
| 14. | 7 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15. | 5 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 16. | 7 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 17. | 7 | 7 | 5 | 3 | 0 | 2 | 0 | 0 | 4 | 4 | 4 |
| 18. | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 4 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 19. | 10 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 20. | 5 | 4 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 21. | 8 | 8 | 6 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 22. | 10 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 23. | 10 | 10 | 9 | 8 | 8 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| 24. | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 25. | 7 | 7 | 5 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | 6 | 6 |
| 26. | 6 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 4 | 4 | 4 |
| 27. | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 6 | 8 | 8 | 4 | 4 |
| 28. | 8 | 5 | 5 | 5 | 3 | 5 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 |
| 29. | 6 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 30. | 10 | 6 | 6 | 6 | 5 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 31. | 8 | 4 | 2 | 0 | 2 | 2 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 32. | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 5 |
| 33. | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 34. | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| 35. | 9 | 6 | 8 | 8 | 4 | 4 | 4 | 3 | 1 | 1 | 0 |
| 36. | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 6 | 3 |
| 37. | 6 | 5 | 4 | 3 | 3 | 4 | 5 | 6 | 3 | 3 | 3 |
| 38. | 6 | 5 | 5 | 4 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 39. | 7 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 4 | 4 |
| 40. | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Ortalama VAS | 7.2 | 5.0 | 4.1 | 3.5 | 3.2 | 3.6 | 3.7 | 4.0 | 4.2 | 4.1 | 4.0 |

Hf; Hafta

Tedavi öncesinde, hastaların tamamında (%100) VAS skoru 5 ve üzerinde idi. Hastaların 10'unda (%25) bu değer 5, 7'sinde (%17.5) 6, 7'sinde (%17.5) 7, 7'sinde (%17.5) 8, 1'inde (%2.5) 9 ve 8'inde (%20) 10'du. Tedavi öncesi ortalama VAS skoru 7.2 ± 1.8 idi.

Tedavi sonunda 8 (%20) hastada pruritus tamamen ortadan kalkarken (VAS=0), VAS skoru 5 (%12.5) hastada 1, 3 (%7.5) hastada 2, 8 (%20) hastada 3, 2 (%5) hastada 4, 9 (%22.5) hastada 5, 1 (%2.5) hastada 6, 1 (%2.5) hastada 7, 2 (%5) hastada 8 ve 1 (%2.5) hastada 10'du. Tedavi sonunda ortalama VAS skoru 3.2 ± 2.6 idi. Üç ay takip sonrası ise hastaların ortalama VAS değeri 4.0 ± 3.0 idi.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptandı ($p=0.000$) (Şekil 4.1) (Tablo 4.5). Kırk hastanın 34'ünde (%85) tedavi sonunda VAS skorlarında anlamlı derecede azalma vardı. Tedavi sonu ortalama VAS değeri ile 3 aylık takip sonu ortalama VAS değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.059$). Bununla birlikte, tedavi öncesi ile 3 ay takip sonu ortalama VAS değerleri karşılaştırıldığında, tedavi öncesine göre takip sonunda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma devam etmekteydi ($p=0.000$) (Şekil 4.1) (Tablo 4.5).



Şekil 4.1. Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastaların tedavi ve takip süresince ölçülen ortalama "Görsel analog skora (VAS)" değerlerinin değişimi

Tablo 4.5. Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastalarda tedavi öncesi, sonu ve takip sonu "Görsel analog skora (VAS)" değerleri

| VAS (ort±SS) | | P değeri |
|-----------------------------------|-------------------------------------|----------|
| Tedavi öncesi (7.2±1.8) | Tedavi sonu (3.2±2.6) | 0.000 |
| Tedavi sonu (3.2±2.6) | 3 ay takip sonu (4.0±3.0) | 0.059 |
| Tedavi öncesi (7.2±1.8) | 3 ay takip sonu (4.0±3.0) | 0.000 |

Ort±SS; ortalama±standart sapma

VAS; görsel analog skora

4.3. Modifiye Kaşıntı Şiddet Skorlaması Sonuçları

4.3.1. Kaşıntı Şiddeti

Kaşıntı şiddetini değerlendirmek için kullanılan 7 sorulu anketten elde edilen tedavi öncesi ve tedavi sonu değerleri Tablo 4.6'da verilmiştir.

Kırk hastada tedavi öncesi kaşıntı şiddet skorları 2.8-10.0 arasında (ort. 5.1 ± 1.7) değişmekteydi, tedavi sonu kaşıntı şiddet skorları 0-7.7 arasında (ort. 3.0 ± 2.1) değişim göstermekteydi. Tedavi sonu kaşıntı şiddet skorlarında tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalma saptandı ($p=0.000$). Kırk hastanın 34'ünde (%85) tedavi sonunda kaşıntı şiddet skoru anlamlı derecede azalmıştı.

Tablo 4.6. Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastaların "Modifiye kaşıntı şiddet skorlaması" na göre tedavi öncesi ve tedavi sonu kaşıntı şiddet skorları.

| Hasta | Tedavi öncesi kaşıntı şiddet skoru | Tedavi sonu kaşıntı şiddet skoru | |
|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| 1. | 4.3 | 3.4 | |
| 2. | 7.6 | 4.5 | |
| 3. | 7.7 | 1.2 | |
| 4. | 6.9 | 6.1 | |
| 5. | 3.5 | 1.0 | |
| 6. | 3.3 | 2.3 | |
| 7. | 4.4 | 4.3 | |
| 8. | 4.7 | 0.2 | |
| 9. | 6.3 | 6.3 | |
| 10. | 6.5 | 0.0 | |
| 11. | 6.1 | 5.1 | |
| 12. | 4.5 | 4.5 | |
| 13. | 6.6 | 1.6 | |
| 14. | 3.1 | 2.6 | |
| 15. | 3.1 | 0.0 | |
| 16. | 5.5 | 2.9 | |
| 17. | 4.1 | 3.3 | |
| 18. | 3.4 | 2.5 | |
| 19. | 5.5 | 0.9 | |
| 20. | 4.0 | 0.0 | |
| 21. | 4.6 | 2.8 | |
| 22. | 6.6 | 0.0 | |
| 23. | 6.0 | 5.3 | |
| 24. | 3.4 | 3.2 | |
| 25. | 4.4 | 2.3 | |
| 26. | 10.0 | 7.7 | |
| 27. | 4.6 | 4.5 | |
| 28. | 4.3 | 2.1 | |
| 29. | 4.6 | 3.7 | |
| 30. | 3.1 | 2.3 | |
| 31. | 4.9 | 2.7 | |
| 32. | 2.8 | 2.6 | |
| 33. | 3.8 | 3.2 | |
| 34. | 4.1 | 4.0 | |
| 35. | 7.6 | 3.6 | |
| 36. | 4.2 | 4.2 | |
| 37. | 7.7 | 7.6 | |
| 38. | 8.4 | 0.0 | |
| 39. | 4.3 | 1.3 | |
| 40. | 3.7 | 1.8 | |
| Kaşıntı şiddet skoru (ort±SS) | 5.1±1.7 | 3.0±2.1 | P değeri |
| | | | 0.000 |

Ort±SS; ortalama±standart sapma

4.3.2. Kaşıntının Gün İçi Dağılımı

Tedavi öncesinde kaşıntının en sık akşam saatlerinde ortaya çıktığı saptandı. Hastaların tamamında (%100) akşam kaşıntısı varken, 38'inde (%95) gece, 31'inde (%77.5) öğle, 30'unda (%75) sabah saatlerinde kaşıntı olmaktadır. Tüm gün kaşıntısı olan hasta sayısı 23 (%57.5)'tü. Diğer hastaların 6'sında (%15) akşam ve gece, 5'inde (%12.5) öğle-akşam-gece, 4'ünde (%10) sabah-akşam-gece ve 2'sinde (%5) sabah-öğle-akşam kaşıntı vardı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastalarda kaşıntının gün içi dağılımı.

| Kaşıntının gün içi dağılımı | Hasta sayısı n=40 (%) |
|-----------------------------|--------------------------|
| Sabah | 30(75) |
| Öğle | 31(77.5) |
| Akşam | 40(100) |
| Gece | 38(95) |
| Akşam-gece | 6(15) |
| Öğle-akşam-gece | 5(12.5) |
| Sabah-öğle-akşam | 2(5) |
| Sabah-akşam-gece | 4(10) |
| Sabah-öğle-akşam-gece | 23(57.5) |

4.3.3. Kaşıntının Tanımlanması

Hastalardan hissedikleri kaşıntıyı tanımlamaları istendiğinde; tamamı (%100) kaşıntıyı "huzursuzluk verici" olarak tariflediler. Hastaların 35'i (%87.5) "dayanılmaz düzeyde" kaşıntı, 35'i (%87.5) "çok can sıkıcı" , 24'ü (%60) "yanma hissi" şeklinde, 17'si (%42.5) "böcek ısırığı hissi", 6'sı (%15) "bıçak saplanır tarzda" diye ifade ettiler. Hastaların 4'ünde (%10) bu hislerin hepsi varken, bir hastada sadece huzursuzluk verici kaşıntı hissi vardı. Diğer 33 hastada (%82.5), bu farklı kaşıntı tanımlamalarının ikili, üçlü, dördü ve beşli kombinasyonları vardı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastalar tarafından kaşıntının tanımlanması

| Kaşıntı tanımlanması | Hasta sayısı n=40 (%) |
|------------------------------|----------------------------------|
| Huzursuzluk verici | 40(100) |
| Dayanılmaz düzeyde | 35(87.5) |
| Çok can sıkıcı | 35(87.5) |
| Yanma hissi | 24(60) |
| Böcek ısırığı hissi | 17(42.5) |
| Bıçak saplanır tarzda | 6(15) |

4.3.4. Kaşıntının Bölgesel Dağılımı

Hastalarda kaşıntının lokalizasyonu kol, bacak, gövde ön yüz ve sırt için ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo 4.9).

Tedavi öncesinde hastaların kaşınan vücut yüzey alanı %36-100 arasında (ort. %68±2) değişmekteydi. Hastaların 14'ünde (%35) yaygın ve 26'sında (%65) bölgesel kaşıntı vardı. Bölgesel kaşıntısı olan 26 hastanın hepsinin en az iki vücut bölgesinde kaşıntı saptandı. Tedavi öncesinde, 40 hastanın 38'inde (%95) sırt, 34'ünde (%85) bacak, 32'sinde (%80) kol ve 25'inde (%10) gövde ön yüzde kaşıntı vardı.

Tedavi sonunda hastaların kaşınan vücut yüzey alanı %0-100 arasında (ort. %49±3) değişmekteydi. Tedavinin sonunda kaşınan vücut yüzey alanında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma vardı (p=0.000).

Tablo 4.9. Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastalarda tedavi öncesinde kaşınan bölgelerin anatomik dağılımı

| Kaşıntının lokalizasyonu | | Hasta sayısı n=40(%) | |
|--------------------------|--------------|-------------------------|--------|
| Tüm vücutta yaygın | | 14(35) | |
| Bölgesel | Sırt | 24(60) | 26(65) |
| | Bacak | 20(50) | |
| | Kol | 18(45) | |
| | Gövde ön yüz | 11(27.5) | |

4.3.5. Kaşıntının Duygu Durumuna Etkisi

Tedavi öncesinde hastaların 22'sinde (%55) kaşıntının duygu durumunu etkilediği gözlemlendi. Bunların 2'sinde (%5) depresif, 3 hastada (%7.5) telaşlı duygu durum ve 17 hastada (%42.5) anksiyete vardı.

Tedavi sonunda 5 hastada (%12.5) duygu durum bozukluğu devam etmekteydi. Bir hastada (%2.5) depresif, 1 hastada (%2.5) telaşlı duygu durum ve 3 hastada (%7.5) anksiyete saptandı.

Duygu durum değişikliğinin toplam puanı tedavi öncesinde 26 iken, tedaviden sonu 7' idi. Tedavi sonu duygu durum puanı tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı (Tablo 4.10) (p=0.000).

Tablo 4.10. Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastalarda kaşıntının tedavi öncesi ve sonrası duygu durumuna etkisi

| Duygu durum değişikliği (Telaşlı, depresif, endişeli, konsantrasyon bozukluğu gibi) | Tedavi öncesi n(%) | Tedavi sonu n(%) | P değeri |
|--|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Yok | 18(45) | 35(87.5) | 0.000 |
| Var | 22(55) | 5(12.5) | 0.000 |

4.3.6. Kaşıntının Uykuya Etkisi

Tedavi öncesinde 31 hastada (%77.5) uyku problemlerinden en az biri mevcuttu. Tedaviden sonra, 17 hastada (%42.5) uyku problemi devam etmekteydi. Tedavi öncesinde uyku problemleri olup, tedavi sonunda tamamen geçen hasta sayısı 14 (%35) idi.

Tedavi öncesinde hastaların 14'ünde (%35) uykuya dalma problemi yok iken, 19'u (%47.5) bazen ve 7'si (%17.5) her zaman uykuya dalmakta zorlandıklarını söylediler (Tablo 4.11). Tedaviden sonunda, 28 hastada (%70) uykuya dalma problemi yok iken, 10'unda (%25) bazen ve 2'sinde (%5) her zaman uykuya dalmakta zorluk vardı. Tedavi sonunda, öncesine göre uykuya dalmada zorluk çekme probleminde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptandı ($p=0.000$).

Tedaviden önce, hastalara kaşıntı nedeniyle gece uykudan uyanıp uyanmadıkları sorulduğunda, 19 hasta (%47.5) hiçbir zaman, 13 hasta (%32.5) bazen ve 8 hasta (%20) her zaman cevabını verdiler. Tedaviden sonra 29 hasta (%72.5) hiçbir zaman, 10 hasta (%25) bazen ve 1 hasta (%2.5) her zaman uyandığını bildirdi. Tedavi sonunda, tedavi öncesine göre kaşıntı nedeniyle uykudan uyanmada istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma mevcuttu (Tablo 4.11) ($p=0.001$). Hastaların hiçbiri uyku ilacı almıyordu.

Tablo 4.11. Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonu pruritusun uyku düzenine etkileri

| Uyku problemi | Tedavi öncesi n=40(%) | | | Tedavi sonu n=40(%) | | | P değeri |
|---|--------------------------|--------------|-------------|------------------------|------------|------------|----------|
| | Hiç | Bazen | Herzaman | Hiç | Bazen | Herzaman | |
| Kaşıntı nedeniyle uykuya dalmakta zorluk çekme | 14 (35) | 19 (47.5) | 7 (17.5) | 28 (70) | 10 (25) | 2 (5) | 0.000 |
| Kaşıntı nedeniyle uyanma | 19 (47.5) | 13 (32.5) | 8 (20) | 29 (72.5) | 10 (25) | 1 (2.5) | 0.001 |

4.3.7. Kaşıntının Cinsel Aktivite Üzerindeki Etkileri

Tedavi öncesi ve sonunda hiçbir hastada kaşıntı nedeniyle cinsel istekte ya da aktivitede değişiklik yoktu.

4.4. Kaşıntı Şiddeti ile Kserozis Arasındaki İlişki

Hastalarda, tedavi sonunda VAS, kaşıntı şiddet skoru ve kserozis skorlarında anlamlı derece azalma saptanmıştı. Bu skorlar kendi aralarında karşılaştırıldığında VAS, kaşıntı şiddet skoru ve kserozis skorunun birbirleriyle ilişkili olduğu bulundu (p=0.019).

Modifiye kaşıntı şiddet skoru azalan 34 hastanın 32'sinde VAS skorları da azalmış, VAS skorları azalan 34 hastanın 31'inde modifiye kaşıntı şiddet skoru da azalmıştı.

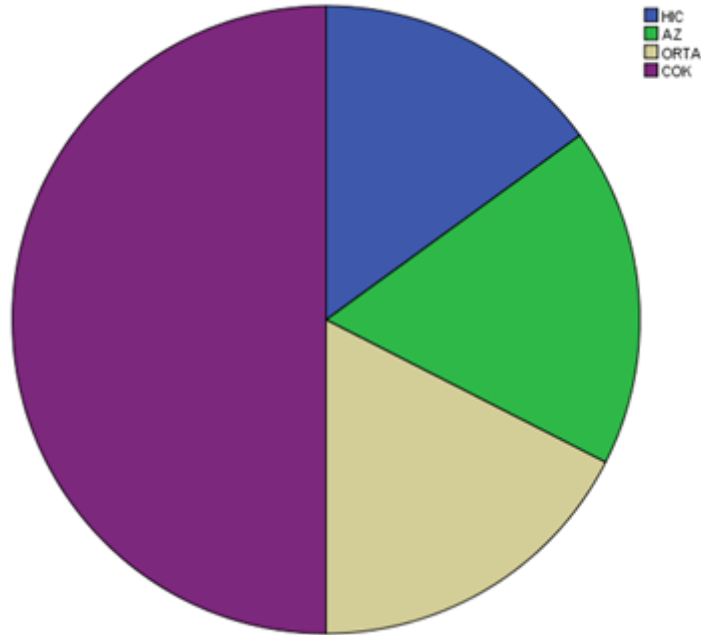
Tedavi sonunda, kserozisi anlamlı derecede azalan 29 hastanın 27'sinde VAS skorları da anlamlı derecede azaldı. Benzer şekilde, bu 29 hastanın 26'sında modifiye kaşıntı şiddet skoru da azalmıştı. Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda, kserozis şiddeti azalan 29 hastanın 28'inde en az bir kaşıntı şiddet ölçütü de eş zamanlı olarak azalmıştı. Yine bu 29 hastanın 25'inde hem VAS hem de modifiye kaşıntı şiddet skoru eş zamanlı olarak azalmıştı.

4.5. Tedavinin Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi

Tedavi ve 3 aylık takip süresinde hastaların hiçbirinde tedaviye bağlı bölgesel ya da sistemik bir yan etki gözlenmemiştir.

4.6. Hastalarda Tedavi Memnuniyetinin Değerlendirilmesi

Üç aylık takip sonunda hasta memnuniyeti değerlendirildiğinde, 6 hastanın (%15) hiç memnun kalmadığı, 7 hastanın (%17.5) az, 7 hastanın (%17.5) orta derecede ve 20 hastanın ise (%50) tedaviden çok memnun kaldıklarını saptandı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastaların 3 aylık takip dönemi sonunda tedaviden memnun kalma oranları

Hastalara tedavide kullanılan kremi tekrar kullanmayı isteyip istemedikleri sorulduğunda, 28 hasta (%70) "*Evet, kullanmak istiyorum*", 12 hasta (%30) "*Hayır, kullanmak istemiyorum*" şeklinde cevap verdi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecedeydi ($p=0.011$). Kremi tekrar kullanmak istemeyen 12 hastanın 11'i (%91.7) tedaviyi etkili

bulmadığı için, 1'i (%8.3) ise kremi pahalı bulduğu için kullanmak istemediğini bildirdi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Üremik pruritus tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici krem kullanan hastaların kremi tekrar kullanmak isteyip istemediklerine dair değerlendirme sonuçları

| | | Hasta sayısı n=40(%) | |
|--|----------------|---------------------------------|--------|
| Kremi tekrar kullanmak istemeyenler | Pahalı | 1(8.3) | 12(30) |
| | Etkisiz | 11(91.7) | |
| Kremi tekrar kullanmak isteyenler | | 28(70) | |

5. TARTIŞMA

Üremik pruritus etyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılamamış olsa da suçlanan faktörlerin önemli bir tanesi kserozistir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda en sık (%58-93) görülen deri bulgusu olan kserozis, orta veya şiddetli derecede olduğunda ÜP şiddetinde %50-100 oranında artışa yol açmaktadır (7-10,12). Balaskas E ve ark., HD tedavisi alan 72 hastada bacaklardaki kserozis ve kaşıntı ilişkisini değerlendirmiş, kserozisi olmayan hastaların %16'sında kaşıntı saptanırken, orta ve şiddetli derecede kserozisi olan hastalarda bu oran %29'a çıkmıştır (8). Morton CA ve ark. da HD tedavisi alan 189 hastalı geniş serilerinde, kserozisi olmayanların %39'unda, olanların ise %77'sinde ÜP saptamışlardır (12). Yüzotuz hasta üzerinde yapılan benzer bir çalışmada da, şiddetli kserozisi olan hastaların %34'ünde kaşıntı varken, kserozisi olmayan grubun %21'inde kaşıntı saptanmış ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur (9). Okada K ve Matsumoto K, yüksek su içerikli nemlendiricilerin ÜP'u olan hastalarda hafif derecede olan kuruluğu ve kaşıntıyı anlamlı derecede azalttığını göstermiştir (116). Nemlendirici losyonlar ve antihistaminiklerin ÜP'daki etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada ise, iki tedavi arasında fark bulunmamıştır (125). Morton CA ve ark. da su bazlı nemlendiricilerin ÜP'lu 21 hastanın %42'sinde kaşıntıyı anlamlı derecede azalttığını saptamışlardır (12). 2011 yılında, Balaskas E ve ark., üremik kserozis ile birlikte ÜP'u olan 99 hastaya gliserin ve parafin içeren nemlendirici krem tedavisi vermiş ve hastaların %73'ünde kserozis, %75'inde ise ÜP'un anlamlı derecede azaldığını gözlemlemiştir (7). Bütün bu verilerin ışığı altında, kserozisin ÜP'un primer nedeni olmasa da, kaşıntı görülme sıklığını ve şiddetini arttırdığı söylenebilir. Bu nedenle, en son yayınlanan tedavi rehberlerinde ÜP tedavisinde ilk basamakta nemlendiriciler önerilmektedir (4, 5, 11, 53).

Kannabinoidlerin insan vücudunda bulunan aktif metaboliti olan endokannabinoidler, KB reseptörlerinin derideki varlığı gösterildikten sonra, birçok deri hastalığının tedavisinde denenmeye başlanmıştır. Endokannabinoidlerden biri olan PEA, immün hücrelerde ve nöronlarda bulunmakta ve KBR2'e bağlanarak antiinflamatuvar etki göstermektedir (25, 194). Hayvan deneylerinde, KB'ler kaşıntı tedavisinde oldukça etkili bulunmuştur. Bir çalışmada, PEA eozinofilik granülom nedeniyle kaşıntısı olan 15 kediye 10 mg/kg dozunda oral olarak 1 ay süreyle verilmiş ve tedavi sonunda kedilerin %64'ünde kaşıntıda anlamlı derecede azalma sağlanmıştır (190). Fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada,

endokannabinoidlerden AEA'in inaktivasyonunu sağlayan enzim bloke edildiğinde AEA miktarının arttığı ve bunun üzerine kaşıntının azaldığı saptanmıştır (191).

İnsanlar üzerindeyse, kaşıntılı hastalıklardan atopik dermatit, prurigo, liken simpleks kronikus ve ÜP üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Hafif ve orta şiddette atopik dermatit tanısı alan 2456 hasta üzerinde, 2004-2005 yılları arasında çok merkezli olarak yapılan ATOPA çalışmasında, hastalara günde 2 kez, 4-6 hafta boyunca PEA içeren kremler kullanılmıştır. Tedavi sonunda, hastaların %38'inde kaşıntı tamamen ortadan kalkarken, %41'inde kaşıntıda anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir. Kserozis ise hastaların %53'ünde tamamen düzelirken, %29'unda anlamlı derecede azalma göstermiştir. Tedavi sonunda hastaların %33.6'sı topikal steroid kullanımını bırakmıştır. Tedavi kesildikten sonra hastalar takip edilmemiştir (33).

Ständer S ve ark., prurigo, liken simpleks kronikus veya refrakter pruritus tanısı alan 22 hastaya 4 hafta boyunca, günde 2 kez PEA içeren nemlendirici kremler uygulamıştır. Tedavi sonunda, hastaların %63.6'sında kaşıntının anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Tedavi tüm hastalar tarafından iyi tolere edilmiş ve ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Bu çalışmada, hastalar tedaviden sonra takip edilmemiştir (32).

Üremik pruritus tedavisinde KB içeren kremlerin kullanıldığı ilk ve tek araştırma, Szepietowski JC ve ark.'nın yaptığı pilot çalışmadır (193). Yirmibir hastaya, günde 2 kez olmak üzere 3 hafta süreyle PEA içeren topikal nemlendiriciler uygulanmış ve hastalar tedavi sonrasında 2 hafta süreyle takip edilmiştir. Kaşıntı şiddetini değerlendirmek için VAS ve kaşıntı anketi, kserozis şiddeti için de "*El Gammal kserozis skorlaması*" kullanılmıştır. Hastalar, tedavi boyunca haftada bir kez ve tedavi bitiminden 2 hafta sonra muayene edilmiştir. Tedavi sonunda, hastaların 8'inde (%38.1) kaşıntı tamamen ortadan kalkarken, 11 hastada (%52.4) kaşıntı anlamlı derecede azalmıştır. Kserozis ise hastaların %81'inde anlamlı derecede azalmış ve tüm hastalar tedaviyi iyi tolere etmiştir. Takip süresi sonunda tedavi bitimine göre kaşıntı şiddetinde artış olmasına rağmen, tedavi öncesiyle kıyaslandığında halen anlamlı derecede azalma olması dikkati çekmiştir. Kserozis şiddeti de takip süresi sonunda tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalmış olarak bulunmuştur (193).

Çalışmamızda, ÜP tanısı alan 40 hastaya, 1 ay boyunca günde 2 kez PEA içeren nemlendirici krem kullanılmış ve etkinin devamlılığını gözlemlemek için de hastalar tedavi bitiminden 3 ay sonra kontrol muayenesinde tekrar görülmüştür. Tedavi etkinliği, öncelikle kaşıntıda azalma veya tam iyileşme, ek olarak da deri kuruluşunda düzelleme miktarının saptanmasıyla değerlendirilmiştir.

Kaşıntı şiddetinin ölçülmesinde genellikle en sık tercih edilen skorlama sistemi VAS'dır (5). Bununla birlikte, kaşıntının hastalar üzerinde yarattığı olumsuz etkilerin ayrıntılı olarak belirlenmesi amacıyla da çeşitli anketler geliştirilmiştir (3, 80, 107-109). Modifiye kaşıntı şiddet skorlaması, çalışmamızda VAS skorlaması ile birlikte kullanılmıştır (107). Bu sayede sadece kaşıntının şiddeti değil, hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkileri de değerlendirilmiştir. Szepletowski JC ve ark.'nın yaptığı çalışmada da VAS ile birlikte bir kaşıntı anketi kullanılmış ama bu anketin özellikleri hakkında bilgi verilmemiştir (193). Kaşıntı şiddeti değerlendirmede kullanılan VAS'a göre, tedavi sonunda hastaların 34'ünde skorda azalma olmuştur. Bu hastaların 31'inin modifiye kaşıntı şiddet skoru da azalmıştır. Tedavinin sonunda, VAS skorunun 8 hastada 0 olduğu görülmüştür ki bu durum kaşıntının tamamen ortadan kalktığını göstermektedir. Takip sonu VAS değerleri tedavi sonuyla karşılaştırıldığında hafif bir artma görülmesine rağmen, bu değişiklik anlamlı düzeyde değildi. Tedavi öncesine göre ise, takip sonu VAS değerlerinde halen belirgin düzeyde azalma devam etmekteydi. Bu bulgular, Szepletowski JC ve ark.'nın çalışmasındakilerle uyumluydu; 2 haftalık takip sonrası VAS değerleri tedavi sonuna kıyasla artmış bulunurken, tedavi öncesine göre halen anlamlı derecede azalmış olarak bulunmuştu (193). Bu durum, kullanılan kremin kaşıntı giderici etkisinin tedavi kesildikten sonra sadece 2 hafta değil 3 ay sonra bile devam ettiğini göstermesi açısından dikkat çekicidir.

Modifiye kaşıntı şiddet skorlama anketinin verileri tek tek değerlendirildiğinde, çalışmamızda, hastaların tamamında hergün kaşıntı olduğu ve günün en az bir bölümünde devamlılık gösterdiği saptandı. Yirmiüç hastada kaşıntı tüm gün devam ederken, 17'sinde günün en az 2 bölümünde oluyordu. Akşam kaşıntısı hastaların tamamında varken, sabah saatleri kaşıntının en az (%75) görüldüğü zamandı. Önceki çalışmalarda, ÜP'un en sık geceleri artış gösterdiği bildirilirken, bizim çalışmamızda gece kaşıntısı 2. sıklıktaydı (%95) (2, 44, 45, 58). Literatüre göre de, ÜP'da kaşıntının ortaya çıkış zamanı ve devamlılığı hastadan hastaya değişiklik gösterebilmektedir. Bazı hastalarda kaşıntı hergün olup, gün boyu devam ederken, bazılarında gün içinde belli zamanlarda ortaya

çıkılmaktadır. Haftalık ve aylık periyotlar şeklinde olanlar da vardır (2, 3, 58). Mıstık S ve ark., diyalize giren 341 hastanın %44'ünde kaşıntının günlük, %46.4'ünde haftalık ve %9.6'sında aylık periyotlarla görüldüğünü saptamıştır (58). Aynı çalışmada, hastaların %48'inde gece ve %12.7'sinde gündüz kaşıntısı olduğu, %39.3'ünde ise tüm gün devam ettiği gösterilmiştir. Zucker I ve ark.'nın 219 HD hastası üzerinde yaptığı başka bir prevalans çalışmasında, kaşıntı hastaların %46'sında hergün, %52'sinde haftalık veya aylık olarak görülmüştür (2).

Üremik pruritusun lokalizasyonu da değişken olup, vücudun her tarafında görülebileceği gibi bölgesel de olabilir. Yüzkırkbeş HD hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %69'unda sırt, %44'ünde baş, %46'sında abdomen, %43'ünde kollarda kaşıntı saptanmıştır (3). Başka bir çalışmada, 341 hastanın %52.6'sında muayene sırasında kaşıntı olup, kaşıntının lokalizasyonu değerlendirilmiş ve hastaların %14.1'inde tüm vücutta kaşıntı varken, %23.1'inde sırt, %18.2'sinde kollar, %9.4'ünde abdomen ve %4.1'inde baş bölgesinde kaşıntı gözlenmiştir (58). Çalışmamızda ise ÜP, hastaların %35'inde tüm vücut ve %65'inde bölgesel kaşıntı olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık sırt bölgesi (%95) tutulmuştur (58).

Üremik pruritus hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Zihinsel ve fiziksel aktiviteyi kısıtlamakta, halsizlik, ajitasyon ve depresyona yol açabilmektedir (2, 58, 97). Bir çalışmada, ÜP'u olan 177 hastanın duygu durumu değerlendirildiğinde, %77.4'ünde kaşıntı nedeniyle ajitasyon ve %3.4'ünde depresyon saptanmıştır (58). Başka bir çalışmada ise, ÜP'lu 145 hastanın %36'sında ajitasyon ve %8'inde depresyon olduğu görülmüştür (3). Bu çalışmada, hastalarda oluşabilecek duygu durum değişiklikleri, depresif, telaşlı, konsantrasyon bozukluğu ve anksiyete varlığı şeklinde alt sınıflar oluşturularak değerlendirildi. Tedavi öncesinde hastaların %55'inde sayılan duygu durum bozukluklarından en az bir tanesinin olduğu görüldü. En sık görülen duygu durum bozukluğu anksiyeteydi (%42.5). Tedaviden sonra, duygu durum bozukluğu hastaların sadece %12.5'inde vardı. Duygu durum değişikliğinin toplam puanı tedavi öncesinde 26 iken, tedaviden sonu 7 idi. Tedavi sonunda VAS'a göre kaşıntısı azalan 34 hastanın %50'sinde tedaviden önce duygu durum bozukluğu varken, tedaviden sonra bu hastaların tamamında duygu durum bozukluğu ortadan kalkmıştı. Dolayısıyla, ÜP'lu hastalarda kaşıntının azalması veya ortadan kalkması, duygu durum bozukluklarının büyük ölçüde düzelmesini sağlamaktadır.

Kaşıntı uykusuzluk, uykuya dalmada zorluk ve uykudan uyanma gibi problemlere de yol açabilmektedir (2, 3, 97). Şiddetli ÜP'u olan hastalar geceleri yaşadıkları uyku problemleri nedeniyle gün boyu uyuklama hali gösterebilirler. Uyku bozuklukları, kronik yorgunluk ile mental ve fiziksel kapasitede azalmaya neden olur (2, 3, 97). 2006 yılında çok merkezli olarak yapılan, Uluslararası Diyaliz Sonuçları ve Seyri (DOPPS) çalışmasında, HD tedavisi alan 18.000'den fazla hastada ÜP'un uyku kalitesiyle olan ilişkisi de değerlendirilmiş ve hastaların %17'inde uyku bozukluğu yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (97). Bu durum, ÜP'un mortalite ile direk olarak ilişkili olmasa da, neden olduğu uyku bozukluğunun diğer yaşam fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek mortaliteyi artırdığı şeklinde yorumlanmıştır (44, 97). Bizim çalışmamızda, tedavi öncesi dönemde hastaların %77.5'inde uykuya dalmakta zorluk çekme ya da kaşıntı nedeniyle uykudan uyanma gibi uyku bozuklukları saptandı. Tedaviden sonra, %42.5'inde uyku problemleri devam etmekteydi. Tedavi öncesinde uyku problemi olup tedavi sonunda olmayan hasta oranı %35 idi. Bu da hastaların kaşıntılarının azalması ya da ortadan kalkmasıyla uyku problemlerinde de belirgin bir düzelme olduğunu göstermektedir.

Literatürde ÜP'un cinsel aktivite üzerinde oluşturduğu etkileri araştırmış olan bir çalışma yoktur. Genel olarak kaşıntılı hastalıkların tamamını değerlendiren anketlerin az bir kısmında kişinin cinsel aktivite değişiklikleri değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada çeşitli nedenlere bağlı pruritusu olan 200 hastaya yapılan ankette hastaların %84.3'ü kaşıntı nedeniyle cinsel aktivitelerinin azaldığını bildirmiştir (195). Başka bir çalışmada, kronik pruritusu olan 50 hastanın %45'i kaşıntının cinsel hayatlarını olumsuz etkilediğini söylemiştir (109). Bu çalışmadaki anket sorularına göre ÜP varlığı hastaların cinsel istek ve aktivitesini etkilememiştir. Öte yandan, yapılan detaylı görüşmeler göstermiştir ki, KBY ve diyaliz tedavisi bu hastaların cinsellikten uzak bir yaşam sürmelerine neden olmuş, dolayısıyla ÜP'un varlığı ya da tedavi sonrası ortadan kalkması herhangi bir değişikliğe yol açmamıştır.

Çalışmamızda, kserozis şiddetini değerlendirmek için farklı anatomik lokalizasyonlar (kol, bacak ve gövde) için 0-4 arasında puanlama yapılan bir skorlama sistemi kullanılmıştır. Kserozis hakkında daha önce yapılan çalışmaların birçoğunda, bu yöntem genellikle sadece bacaklardaki kuruluşu değerlendirmek için kullanılmıştır (64, 70). Szepietowski JC ve ark. da *El Gammal kserozis skorlaması* kullanmışlar ama anatomik bölgelerin hangileri için değerlendirme yaptıklarından makalelerinde bahsetmemişlerdir (193).

Üremik pruritusu olan hastalarda kserozisin bölgesel dağılımına bakıldığında, çalışmaların çoğunda deri kuruluşunun kol ve bacaklarda gövdeye oranla daha sık olarak gözlendiği bildirilmiştir (9, 10, 64). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak en sık kol ve bacaklarda deri kuruluşu gözlenmiştir. Tedavi sonunda hastaların %72.5'inde kserozis anlamlı derecede azalmış ve %32.5'inde tamamen ortadan kalkmıştır. Szepletowski JC ve ark.'nın çalışmasında da tedavi sonunda hastaların %81'inde kseroziste azalma görülmüştür (193).

Hastalarda kserozis ile kaşıntı şiddeti arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, deri kuruluşunda azalma olan 29 hastanın 25'inde hem VAS hem de modifiye kaşıntı şiddet skoru belirgin olarak azalmıştır. Tedavi sonu VAS skoru azalan 34 hastanın 27'sinde ve modifiye kaşıntı şiddet skoru azalan 34 hastanın da 26'sında deri kuruluşunun belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Bu durum da bize, deri kuruluşu azalmayan hastalarda yine de kaşıntının azalabildiğini ya da tamamen geçebildiğini göstermiştir.

Kannabinoid içeren kremler ile ilgili bildirilen yan etkiler oldukça az sayıdadır. Ständer S ve ark. prurigo, liken simpleks kronikus veya refrakter pruritusu tanısı alan hastalarda PEA içeren kremlerle yaptıkları çalışmada herhangi bir yan etki bildirmemiştir (32). ATOPA çalışmasında ise, 2456 atopik dermatitli hastanın %7.6'sında kaşıntı, yanma ve eritem şeklinde yan etkiler gözlenmiştir (33). Szepletowski JC ve ark.'nın ÜP'lu hastalarda yaptıkları çalışmada da PEA içeren kremlerin hastalar tarafından çok iyi tolere edildiği bildirilmiştir (193). Bizim çalışmamızda, hastaların hiçbirinde lokal ya da sistemik herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

Hastaların tedaviden memnunluk dereceleri değerlendirildiğinde, %85'i değişen derecelerde memnun kaldıklarını bildirirken, %15'i memnun kalmamıştır. Hastaların %50'si tedaviden çok memnun kalmıştır. Tedavi sonunda VAS skorlarında azalma olmayan 8 hastanın 6'sı tedaviden hiç memnun kalmadığını söylerken, VAS skoru azalmayan 2 hasta tedaviden az miktarda memnun kaldıklarını ifade etmişlerdir. Hasta memnuniyetini değerlendirmek amacıyla hastalara bu kremi tekrar kullanmak isteyip istemedikleri sorulduğunda, 12 hasta "hayır" demiştir; bunların 11'i tedaviyi etkili bulmadığı için ve bir tanesi de kremi pahalı bulduğu için kullanmak istememiştir. Tedavisi başarılı olan hastaların % 84.8'i kremi tekrar kullanmak istediklerini belirtmiştir.

Bu çalışmada kullanılan kremin içeriğinde su, yapısal doğal lipitler gibi nemlendirici özellik gösteren maddelerin yanısıra NAE ve PEA gibi endokannabinoidler bulunmaktaydı. Tedavinin sonunda hastaların %85'inin kaşıntı şiddetinde ve %72.5'inin deri kuruluğunda anlamlı derecede azalma saptandı. Tedavi sonunda hastaların bir kısmında kserozis olmasına rağmen kaşıntının olmaması, kremin kaşıntı giderici etkisinin sadece nemlendirme özelliği ile açıklanamıyacağını, antiinflamatuvar etkisinin de bu konuda önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Üremik pruritus etyopatogenezinde immünolojik sistemde meydana gelen Th1 lenfositlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin artışı gösterilmiştir (16, 24, 95, 96). Kannabinoidlerin immün sistem üzerinde immünmodülatör ve antiinflamatuvar etki gösterdiği ve humoral-hücre sel cevap arasındaki dengenin düzenlenmesinde rol aldığı bilinmektedir (29, 174, 175). Antiinflamatuvar etkilerini daha çok Th1 lenfosit aktivitesini baskılayarak göstermektedirler. Bunların yanı sıra, Rukwied R ve ark., KB reseptör agonistlerinin histamin aracılı vazodilatasyon ve kaşıntıyı belirgin derecede azalttığını göstermişlerdir (192). Ayrıca, PEA'nın nörojenik yolla ya da immün sistem aracılığı ile uyarılmış mast hücre degranülasyonunu baskıladığı da gösterilmiştir (196). Bütün veriler ışığı altında, tedavide kullanılan kremin kaşıntı giderici etkisinin, nemlendirici özelliği ve antiinflamatuvar etkisinin ortak bir sonucu olarak ortaya çıktığı söylenebilir.

Sonuç olarak, ÜP tedavisinde endokannabinoid içeren nemlendirici kremler etkili ve güvenilir bulunmuştur. Kaşıntının yanı sıra deri kuruluğunda da azalma veya iyileşme sağlanmıştır. Kremin kaşıntı giderici etkisi, tedavi sonlandırıldıktan uzun süre sonra bile devam etmiştir. Daha uzun takip süresi içeren çalışmalar bu etkinin süresi ve kalıcılığı hakkında bize bilgi verebilir.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada, KBY olup HD veya PD tedavisi alan hastalarda gelişen ÜP tedavisinde endokannabinoid içerikli nemlendirici kremler etkili ve güvenilir bulunmuştur. Kremin kaşıntı giderici etkisi, tedavi sonlandırıldıktan 3 ay sonra bile devam etmiştir.
2. Endokannabinoid içerikli nemlendirici kremler deri kuruluğunun tedavisinde de etkili ve güvenilir bulunmuştur.
3. Endokannabinoid içerikli nemlendirici kremler kaşıntı giderici etkileri sayesinde, hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ajitasyon, depresyon ve anksiyete gibi duyu durum değişikliklerini ve uyku bozukluklarını da düzeltmekte etkili olmuştur.
4. Hastaların hiçbirinde endokannabinoid içerikli nemlendirici kreme karşı herhangi bir lokal ya da sistemik yan etki gözlenmemiştir.
5. Sonuç olarak, KB içerikli nemlendirici kremlerin ÜP tedavisinde etkili ve güvenilir bir seçenek olduğunu düşünmekteyiz. Kaşıntı giderici etkilerinin uzun süreli olması, hastaların bu kremi devamlı kullanmalarına gerek olmadığını göstermektedir. Öte yandan, etki süresinin ve kalıcılığının belirlenmesi açısından daha uzun takip süresi içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Süleymanlar G. Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği: Tanımı, evreleri ve epidemiyolojisi. *J Int Med Sci* 3: 1-7, 2007.
2. 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* 49: 842-846, 2003.
3. 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* 81: 108-111, 2001.
4. Lugon JR. Uremic pruritus: a review. *Hemodial Int* 9: 180-188, 2005.
5. Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G. An update on pruritus associated with CKD. *Am J Kidney Dis* 50: 11-20, 2007.
6. Mettang T, Pauli-Magnus C, Alschner DM. Uraemic pruritus—new perspectives and insights from recent trials. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1558-1563, 2002.
7. Balaskas E, Szepletowski JC, Bessis D, Ioannides D, Ponticelli C, Ghienne C, Taberly A, Dupuy P. Randomized, double-blind study with glycerol and paraffin in uremic xerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 748-752, 2011.
8. Balaskas EV, Chu M, Uldall RP, Gupta A, Oreopoulos DG. Pruritus in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Perit Dial Int* 13: 527-532, 1993.
9. Szepletowski JC, Sikora M, Kuzstal M, Salomon J, Magott M, Szepletowski T. Uremic pruritus: a clinical study of maintenance hemodialysis patients. *J Dermatol* 29: 621-627, 2002.
10. Szepletowski JC, Reich A, Schwartz RA. Uremic xerosis. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2709-2712, 2004.
11. Urbonas A, Schwartz RA, Szepletowski JC. Uremic pruritus--an update. *Am J Nephrol* 21: 343-350, 2001.
12. Morton CA, Lafferty M, Hau C, Henderson I, Jones M, Lowe JG. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2031-2036, 1996.
13. Szepletowski JC, Schwartz RA. Uremic pruritus. *Int J Dermatol* 37: 247-253, 1998.
14. Narita I, Iguchi S, Omori K, Gejyo F. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol* 21: 161-165, 2008.
15. Cho YL, Liu HN, Huang TP, Tarng DC. Uremic pruritus: roles of parathyroid hormone and substance P. *J Am Acad Dermatol* 36: 538-543, 1997.
16. Pauli-Magnus C, Klumpp S, Alschner DM, Kuhlmann U, Mettang T. Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Perit Dial Int* 20: 802-803, 2000.
17. Takwale A, Tan E, Agarwal S, Barclay G, Ahmed I, Hotchkiss K, Thompson JR, Chapman T, Berth-Jones J. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: Randomised, double blind, placebo controlled, paralel group trial. *BMJ* 327: 1385-1389, 2003.
18. Wikström B, Gellert R, Ladefoged SD, Danda Y, Akai M, Ide K, Ogasawara M, Kawashima Y, Ueno K, Mori A, Ueno Y. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol* 16: 3742-3747, 2005.

19. Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK, Gunal SY, Kirciman E, Celiker H. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant* 19: 3137-3139, 2004.
20. Dawn AG, Yosipovitch G. Butorphanol for treatment of intractable pruritus. *J Am Acad Dermatol* 54: 527-531, 2006.
21. 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* 67: 270-273, 1994.
22. Bousquet J, Rivory JP, Maheut M, Michel FB, Mion C. Double-blind, placebo-controlled study of nicergoline in the treatment of pruritus in patients receiving maintenance hemodialysis. *J Allergy Clin Immunol* 83: 825-828, 1989.
23. Stirneman HR. Ondansetron is effective to treat spinal or epidural morphine-induced pruritus. *Anesth Analg* 88: 280, 1999.
24. 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* 53: 149-151, 2005.
25. Tanasescu R, Constantinescu CS. Cannabinoids and the immune system: An overview. *Immunobiology* 215: 588-597, 2010.
26. Kalant H. Medicinal use of cannabis: History and current status. *Pain Res Manag* 6: 80-91, 2001.
27. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 54: 161-202, 2002.
28. Fowler CJ, Holt S, Nilsson O, Jonsson KO, Tiger G, Jacobsson SO. The endocannabinoid signaling system: pharmacological and therapeutic aspects. *Pharmacol Biochem Behav* 81: 248-262, 2005.
29. Kupczyk P, Reich A, Szepietowski JC. Cannabinoid system in the skin – a possible target for future therapies in dermatology. *Exp Dermatol* 18: 669-679, 2009.
30. Ständer S, Schmelz M, Metze D. Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin. *J Dermatol Sci* 38: 177-188, 2005.
31. Phan NQ, Siepmann D, Gralow I, Ständer S. Adjuvant topical therapy with a cannabinoid receptor agonist in facial postherpetic neuralgia. *Dtsch Dermatol Ges* 8: 88-91, 2010.
32. Ständer S, Reinhardt HW, Luger TA. Topical cannabinoid agonists. An effective new possibility for treating chronic pruritus. *Hautarzt* 57: 801-807, 2006.
33. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22: 73-82, 2008.
34. Süleymanlar G, Altınparmak MR, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye’de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon. *Türk Nefroloji Derneği kayıtları 2012*. Erişim: (<http://www.tsn.org.tr/documant>).
35. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K ve TND registry Grubu. Türkiye’de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon. *Türk Nefroloji Derneği kayıtları, 2007*. Erişim: (<http://www.tsn.org.tr/documant>).
36. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliği. *Temel iç hastalıkları kitabı (İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, ed). 2. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi. 1. cilt, 1298-1308, 2005*.

37. Akpolat T, Utaş C. Böbrek yetmezliği: Genel bilgiler. Hemodiyaliz hekimi el kitabı (Akpolat T, Utaş C, ed). 2. baskı. Kayseri, Türk Nefroloji Derneği Yayın Organı Anadolu Yayıncılık. 1-14, 2001.
38. Akpolat T, Utaş C. Renal replasman tedavisi, diyaliz hakkında genel bilgiler. Hemodiyaliz hekimi el kitabı (Akpolat T, Utaş C, ed). 2. baskı. Kayseri, Türk Nefroloji Derneği Yayın Organı Anadolu Yayıncılık. 306-320, 2001.
39. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification *Ann Intern Med* 139: 137-147, 2003.
40. Florman S, Kim-Schluger L. Organ Transplantation Update part II: heart and kidney. *Mt Sinai J Med* 79: 303-304, 2012.
41. Dyachenko P, Shustak A, Rozenman D. Hemodialysis related pruritus and associated cutaneous manifestations. *Int J Dermatol* 45: 664-667, 2006.
42. Attia EA, Hassan SI, Youssef NM. Cutaneous disorders in uremic patients on hemodialysis: an Egyptian case controlled study. *Int J Dermatol* 49: 1024-1030, 2010.
43. Saray Y, Seçkin D, Güleç AT, Akgün S, Haberal M. Nail disorders in hemodialysis patients and renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 50: 197-202, 2004.
44. Kuypers DR. Skin problems in chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 5: 157-170, 2009.
45. Robinson-Bostom L, DiGiovanna JJ. Cutaneous manifestations of end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 43: 975-986, 2000.
46. Güleç AT, Seçkin D, Erdemli JT, Güz G. Kronik böbrek yetmezliğinde deri bulguları. *T Klin Dermatol* 8: 94-97, 1998.
47. Ikoma A. Updated neurophysiology of itch. *Biol Pharm Bull* 36: 1235-1240, 2013.
48. Ikoma A, Cevikbas F, Kempkes C, Steinhoff M. Anatomy and neurophysiology of pruritus. *Semin Cutan Med Surg* 30: 64-70, 2011.
49. Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical practice. Chronic pruritus. *N Engl J Med* 368: 1625-1634, 2013.
50. Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: A central neural pathway for itch. *Nat Neurosci* 4: 72-77, 2001.
51. Darsow U, Drzezga A, Frisch M, Munz F, Weilke F, Bartenstein P, Schwaiger M, Ring J. Processing of histamine induced itch in the human cerebral cortex: A correlation analysis with dermal reactions. *J Invest Dermatol* 115: 1029-1033, 2000.
52. Drzezga A, Darsow U, Treede RD, Siebner H, Frisch M, Munz F, Weilke F, Ring J, Schwaiger M, Bartenstein P. Central activation by histamine-induced itch: Analogies to pain processing. A correlational analysis of O-15 H₂O positron emission tomography studies. *Pain* 92: 295-305, 2001.
53. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, Zyllicz Z. Itch: Scratching more than the surface. *QJM* 96: 7-26, 2003.
54. Zhang H, Yang Y, Cui J, Zhang Y. Gaining a comprehensive understanding of pruritus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 78: 532-544, 2012.
55. Önder M, Adışen E. Pruritus. *Dermatoloji* (Tüzün E, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, ed). 3. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 1. cilt, 161-182, 2008.
56. Radcliffe CH. Diseases of the skin. Their description, pathology, diagnosis and treatment with special reference to the skin eruptions of children. Philadelphia: Blakiston & Co 708, 1893.

57. Chargin L, Keil H. Skin diseases in nonsurgical renal disease. *Arch Dermatol Syphilol* 26: 314-335, 1932.
58. Mistik S, Utas S, Ferahbas A, Tokgoz B, Unsal G, Sahan H, Ozturk A, Utas C. An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20: 672-678, 2006.
59. Pauli-Magnus C, Mikus G, Alscher DM, Kirschner T, Nagel W, Gugeler N, Risler T, Berger ED, Kuhlmann U, Mettang T. Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Am Soc Nephrol* 11: 514-519, 2000.
60. Stähle-Bäckdahl M. Uremic pruritus. Clinical and experimental studies. *Acta Derm Venereol* 145: 1-38, 1989.
61. Tapia L. Pruritus on hemodialysis. *Int J Dermatol* 18: 217-218, 1979.
62. Mettang T, Fritz P, Weber J, Machleidt C, Hubel E, Kuhlmann U. Uremic pruritus in patients on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The role of plasma histamine and skin mast cells. *Clin Nephrol* 34: 136-141, 1990.
63. Jakić M. Does uremic pruritus in hemodialyzed patients disappear only with replacement therapy? *Lijec Vjesn* 121: 118-122, 1999.
64. Szepietowski JC, Balaskas E, Taube KM, Taberly A, Dupuy P. Quality of life in patients with uremic xerosis and pruritus. Uremic Xerosis Working Group. *Acta Derm Venereol* 91: 313-317, 2011.
65. Bencini PL, Brusasco A, Graziani G, Ponticelli C, Caputo R. Acquired ichthyosis in uremic patients. *Eur J Dermatol* 4: 310-312, 1994.
66. Stähle-Bäckdahl M. Stratum corneum hydration in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Acta Derm Venereol* 68: 531-544, 1988.
67. Bencini PL, Montagnino G, Citterio A, Graziani G, Crosti C, Ponticelli C. Cutaneous abnormalities in uremic patients. *Nephron* 40: 316-321, 1985.
68. Stähle-Bäckdahl M. Uremic pruritus. *Semin Dermatol* 14: 297-301, 1995.
69. 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* 9: 1302-1304, 1994.
70. El Gammal C, Pagnoni A, Kligman AM, El Gammal S. A model to assess the efficacy of moisturizers – the quantification of soap-induced xerosis by image analysis of adhesive-coated discs (D-squames®). *Clin Exp Dermatol* 21: 338-343, 1996.
71. 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 Engl J Med* 279: 697-700, 1968.
72. Carmichael AJ, McHugh MM, Martin AM, Farrow M. Serological markers of renal itch in patients receiving long term haemodialysis. *Br Med J* 296: 1575, 1988.
73. Young AW Jr, Sweeney EW, David DS, Cheigh J, Hochgelerenl EL, Sakai S, Stenzel KH, Rubin AL. Dermatologic evaluation of pruritus in patients on hemodialysis. *N Y State J Med* 73: 2670-2674, 1973.
74. Blachley JD, Blankenship DM, Menter A, Parker TF 3rd, Knochel JP. Uremic pruritus: skin divalent ion content and response to ultraviolet phototherapy. *Am J Kidney Dis* 5: 237-241, 1985.
75. Stähle-Bäckdahl M, Hägermark O, Lins LE, Törring O, Hilliges M, Johansson O. Experimental and immunohistochemical studies on the possible role of parathyroid hormone in uremic pruritus. *J Intern Med* 225: 411-415, 1989.

76. Matsumoto M, Ichimaru K, Horie A. Pruritus and mast cell proliferation of the skin in end stage renal failure. *Clin Nephrol* 23: 285-288, 1985.
77. Szepietowski J, Thepen T, van Vloten WA, Szepietowski T, Bihari IC. Pruritus and mast cell proliferation in the skin of haemodialysis patients. *Inflamm Res* 44: 84-85, 1995.
78. Dimković N, Djukanović L, Radmilović A, Bojić P, Juloski T. Uremic pruritus and skin mast cells. *Nephron* 61: 5-9, 1992.
79. Leong SO, Tan CC, Lye WC, Lee EJ, Chan HL. Dermal mast cell density and pruritus in end-stage renal failure. *Ann Acad Med Singapore* 23: 327-329, 1994.
80. Balaskas EV, Bamihas GI, Karamouzis M, Voyiatzis G, Tourkantonis A. Histamine and serotonin in uremic pruritus: effect of ondansetron in CAPD-pruritic patients. *Nephron* 78: 395-402, 1998.
81. 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* 30: 884-889, 1991.
82. Stockenhuber F, Kurz RW, Sert IK, Grimm G, Balcke P. Increased plasma histamine levels in uraemic pruritus. *Clin Sci* 79: 477-482, 1990.
83. De Filippi C, Regazzini R, Piazza V, Galli F, Pisati P, Sacchi S, Salvadeo A. Uraemic pruritus is not related to plasma histamine concentrations. *Clin Exp Dermatol* 20: 294-296, 1995.
84. Matsui C, Ida M, Hamada M, Morohashi M, Hasegawa M. Effects of azelastin on pruritus and plasma histamine levels in hemodialysis patients. *Int J Dermatol* 33: 868-871, 1994.
85. Baysal V, Akdoğan M, Alan H, Sarı M. Pruritus in hemodialysis patient: relation to serum urea, parathormone and histamine levels. *Gazi Medical Journal* 8: 27-31, 1997.
86. Kerr PG, Argiles A, Mion C. Whole blood serotonin levels are markedly elevated in patients on dialytic therapy. *Am J Nephrol* 12: 14-18, 1992.
87. Ashmore SD, Jones CH, Newstead CG, Daly MJ, Chrystyn H. Ondansetron therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35: 827-831, 2000.
88. Rosen T. Uremic pruritus: a review. *Cutis* 23: 790-792, 1979.
89. Momose A, Kudo S, Sato M, Saito H, Nagai K, Katabira Y, Funyu T. Calcium ions are abnormally distributed in the skin of haemodialysis patients with uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2061-2066, 2004.
90. Kyriazis J, Glotsos J. Dialysate calcium concentration of ≤ 1.25 mmol/l: is it effective in suppressing uremic pruritus? *Nephron* 84: 85-86, 2000.
91. Johansson O, Hilliges M, Stahle-Backdahl M. Intraepidermal neuron-specific enolase (NSE)-immuno-reactive nerve fibres: Evidence for sprouting in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Neurosci Lett* 99: 281-286, 1989.
92. 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* 72: 102-105, 1992.
93. Zakrzewska-Pniewska B, Jedras M. Is pruritus in chronic uremic patients related to peripheral somatic and autonomic neuropathy? Study by R-R interval variation test (RRIV) and by sympathetic skin response (SSR). *Neurophysiol Clin* 31: 181-193, 2001.
94. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, Tranaeus A, Stenvinkel P, Lindholm B. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 1526-1533, 2008.

95. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uremic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1895-1901, 2004.
96. 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 uremic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 21: 749-755, 2006.
97. 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* 21: 3495-3505, 2006.
98. 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* 66: 184-191, 2006.
99. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet* 361: 690-694, 2003.
100. Delmez JA. Efficacy and safety of a new kappa-opioid receptor agonist for the treatment of uremic pruritus. *Nat Clin Pract Nephrol* 2: 358-359, 2006.
101. Peer G, Kivity S, Agami O, Fireman E, Silverberg D, Blum M, Iaina A. Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet* 348: 1552-1554, 1996.
102. Kumagai H, Saruta T, Matsukawa S. Prospects for a novel kappa-opioid receptor agonist, TRK-820, uremic pruritus. *Itch, Basic Mechanisms and Therapy* (Yosipovitch G, Greaves MW, Fleischer JA, McGlone F, eds). First edition. New York, NY, Dekker, 279-286, 2004.
103. Gilchrist BA, Stern RS, Steinman TI, Brown RS, Arndt KA, Anderson WW. Clinical features of pruritus among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Arch Dermatol* 118: 154-156, 1982.
104. Ståhle-Bäckdahl M, Hägermark O, Lins LE. Pruritus in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Med Scand* 224: 55-60, 1988.
105. Szepletowski JC. Selected elements of the pathogenesis of pruritus in hemodialysis patients: My own study. *Med Sci Monit* 2: 343-347, 1996.
106. Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, Furue M, Blome C, Augustin M, Ständer S, Szepletowski JC. Visual Analogue Scale: Evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol* 91: 20, 2011.
107. Majeski CJ, Johnson JA, Davison SN, Lauzon CJ. Itch Severity Scale: a self-report instrument for the measurement of pruritus severity. *Br J Dermatol* 156: 667-673, 2007.
108. Weisshaar E, Apfelbacher C, Jäger G, Zimmermann E, Bruckner T, Diepgen TL, Gollnick H. Pruritus as a leading symptom: clinical characteristics and quality of life in German and Ugandan patients. *Br J Dermatol* 155: 957-964, 2006.
109. Blome C, Augustin M, Siepmann D, Phan NQ, Rustenbach SJ, Ständer S. Measuring patient-relevant benefits in pruritus treatment: development and validation of a specific outcomes tool. *Br J Dermatol* 161: 1143-1148, 2009.
110. 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* 143: 969-673, 2000.
111. Carmichael AJ, McHugh MI, Martin AM. Renal itch as an indicator of poor outcome. *Lancet* 337: 1225-1226, 1991.
112. 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* 69: 1626-1632, 2006.
113. Balaskas EV, Grapsa E. Uremic pruritus is a poor prognostic factor of outcome. *Perit Dial Int* 15: 177, 1995.
 114. Shoop K. Pruritus in end stage renal disease. *ANNA J* 21: 147-153, 1994.
 115. Gilchrest BA, Rowe JW, Mihm MC. Clinical and histological skin changes in chronic renal failure: evidence for a dialysis-resistant transplant-responsive microangiopathy. *Lancet* 2: 1271-1275, 1980.
 116. Okada K, Matsumoto K. Effect of skin care with an emollient containing a high water content on mild uremic pruritus. *Ther Apher Dial* 8: 419-422, 2004.
 117. Takwale A, Tan E, Agarwal S, Barclay G, Ahmed I, Hotchkiss K, Thompson JR, Chapman T, Berth-Jones J. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: Randomised, double blind, placebo controlled, paralel group trial. *BMJ* 327: 1385-1389, 2003.
 118. Tamimi NA, Mikhail AI, Stevens PE. Role of gammalinolenic acid in uremic pruritus. *Nephron* 83: 170-171, 1999.
 119. Chen YC, Chiu WT, Wu MS. Therapeutic effect of topical gamma-linolenic acid on refractory uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 48: 69-76, 2006.
 120. 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, doubleblind, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 52: 519-521, 2005.
 121. Young TA, Patel TS, Camacho F, Clark A, Freedman BI, Kaur M, Fountain J, Williams LL, Yosipovitch G, Fleischer AB Jr. A pramoxine-based anti-itch lotion is more effective than a control lotion for the treatment of uremic pruritus in adult hemodialysis patients. *J Dermatolog Treat* 20: 76-81, 2009.
 122. Breneman DL, Cardone JS, Blumsack RF, Lather RM, Searle EA, Pollack VE. Topical capsaicin for treatment of hemodialysis-related pruritus. *J Am Acad Dermatol* 26: 91-94 1992.
 123. Tarng DC, Cho YL, Liu HN, Huang TP. Hemodialysis-related pruritus: a double-blind, placebo-controlled, crossover study of capsaicin 0.025% cream. *Nephron* 72: 617-622, 1996.
 124. Robertson KE, Mueller BA. Uremic pruritus. *Am J Health Syst Pharm* 53: 2159-2170, 1996.
 125. Goicoechea M, de Sequera P, Ochando A, Andrea C, Caramelo C. Uremic pruritus: an unresolved problem in hemodialysis patients. *Nephron* 82: 73-74, 1999.
 126. Rosner MH. Cromolyn sodium: a potential therapy for uremic pruritus? *Hemodial Int* 10: 189-192, 2006.
 127. 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* 18: 86-91, 2005.
 128. Razeghi E, Eskandari D, Ganji MR, Meysamie AP, Togha M, Khashayar P. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. *Ren Fail* 31: 85-90, 2009.
 129. Legroux-Crespel E, Clèdes J, Misery L. A comparative study on the effects of naltrexone and loratadine on uremic pruritus. *Dermatology* 208: 326-330, 2004.
 130. De Marchi S, Cecchin E, Villalta D, Sepiacci 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* 326: 969-974, 1992.
 131. Balaskas EV, Uldall RP. Erythropoietin treatment does not improve uremic pruritus. *Perit Dial Int* 12: 330-331, 1992.

132. Piazza V, De Filippi C, Aprile C, Efficace E, Pisati P, Sacchi S, Salvadeo A. Uraemic pruritus and plasma histamine concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 8: 670-671, 1993.
133. Giovannetti S, Barsotti G, Cupisti A, Dani L, Bandini S, Angelini D, Antonelli A, Salvadori M, Urti DA. Oral activated charcoal in patients with uremic pruritus. *Nephron* 70: 193-196, 1995.
134. Yatzidis H, Digenis P, Tountas C. Heparin treatment of uremic itching. *JAMA* 222: 1183, 1972.
135. 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* 53: 194- 198, 2000.
136. Silverberg DS, Iaina A, Reisin E, Rotzak R, Eliahou HE. Cholestyramine in uraemic pruritus. *Br Med J* 1: 752-753, 1977.
137. Kanai H, Nagashima A, Hirakata E, Hirakata H, Okuda S, Fujimi S, Fujishima M. The effect of azelastin hydrochloride on pruritus and leukotriene B4 in hemodialysis patients. *Life Sci* 57: 207-213, 1995.
138. 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* 97: 506-514, 1999.
139. Nasrollahi AR, Miladipour A, Ghanei E, Yavari P, Haghverdi F. Montelukast for treatment of refractory pruritus in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis* 1: 73-77, 2007.
140. Fusaro M, Munaretto G, Spinello M, Gallieni M. Regression of uremic pruritus by cyclosporin treatment in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1338-1339, 2004.
141. Saltzer EJ, Grove G. Relief from uremic pruritus: a therapeutic approach. *Cutis* 16: 298-299, 1975.
142. Simpson NB, Daveson AM. Ultraviolet phototherapy for uremic pruritus. *Lancet* 1: 781, 1981.
143. Shultz BC, Roenigk HH. Uremic pruritus treated with ultraviolet light. *JAMA* 243: 1836-1837, 1980.
144. Gilcrest BA, Rowe JW, Brown RS, Steinman TI, Arndt KA. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. Long-term results and possible mechanism of action. *Ann Intern Med* 91: 17-21, 1979.
145. Szepletowski JC, Morita A, Tsuji T. Ultraviolet B induces mast cell apoptosis: A hypothetical mechanism of ultraviolet B treatment for uraemic pruritus. *Med Hypotheses* 58: 167-170, 2002.
146. Hampers CL, Katz AI, Wilson RE, Merrill JP. Disappearance of "uremic" itching after subtotal parathyroidectomy. *N Engl J Med* 279: 695-697, 1968.
147. Chou FF. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 190: 65-70, 2000.
148. Altmeyer P, Kachel HG, Schafer G, Fassbinder W. Normalization of skin changes following kidney transplantation. *Hautarzt* 37: 217-221, 1986.
149. Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M, Kuroiwa A. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 25: 423-429, 1995.
150. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Takahashi T, Watanabe T, Maruyama Y, Hishida A. Polymethylmethacrylate efficacy in reduction of renal itching in hemodialysis patients: crossover study and role of tumor necrosis factor-alpha. *Artif Organs* 25: 441-447, 2001.

151. Lin HH, Liu YL, Liu JH, Chou CY, Yang YF, Kuo HL, Huang CC. Uremic pruritus, cytokines, and polymethylmethacrylate artificial kidney. *Artif Organs* 32: 468-472, 2008.
152. Graf H, Kovarik J, Stummvoll HK, Wolf A. Disappearance of uraemic pruritus after lowering dialysate magnesium concentration. *Br Med J* 2: 1478-1479, 1979.
153. Carmichael AJ, Dickinson F, McHugh MI, Martin AM, Farrow M. Magnesium free dialysis for uraemic pruritus. *Br Med J* 297: 1584-1585, 1988.
154. 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* 34: 679-683, 2009.
155. Che-Yi C, Wen CY, Min-Tsung K, Chiu-Ching H. Acupuncture in haemodialysis patients at the Quchi (LI11) acupoint for refractory uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1912-1915, 2005.
156. Duo LJ. Electrical needle therapy of uremic pruritus. *Nephron* 47: 179-183, 1987.
157. Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 91: 1585-1614, 1996.
158. Bacci A, Huguenard JR, Prince DA. Long-lasting self-inhibition of neocortical interneurons mediated by endocannabinoids. *Nature* 431: 312-316, 2004.
159. Cavuoto P, McAinch AJ, Hatzinikolas G, Janovska A, Game P, Wittert GA. The expression of receptors for endocannabinoids in human and rodent skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 364: 105-110, 2007.
160. Cota D. CB1 receptors: emerging evidence for central and peripheral mechanisms that regulate energy balance, metabolism, and cardiovascular health. *Diabetes Metab Res Rev* 23: 507-517, 2007.
161. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 86: 1646-1647, 1964.
162. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258: 1946-1949, 1992.
163. Pertwee RG. Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol* 168: 1-51, 2005.
164. Klonoff H, Low M, Marcus A. Neuropsychological effects of marijuana. *Can Med Assoc J* 108: 150-156, 1973.
165. Harding IH, Solowij N, Harrison BJ, Takagi M, Lorenzetti V, Lubman DI, Seal ML, Pantelis C, Yücel M. Functional connectivity in brain networks underlying cognitive control in chronic cannabis users. *Neuropsychopharmacology* 37: 1923-1933, 2012.
166. Martin WJ, Coffin PO, Attias E, Balinsky M, Tsou K, Walker JM. Anatomical basis for cannabinoid-induced antinociception as revealed by intracerebral microinjections. *Brain Res* 822: 237-242, 1999.
167. Pop E, Liu ZZ, Brewster ME, Barenholz Y, Korablyov V, Mechoulam R, Nadler V, Biegon A. Derivatives of dexanabinol. I. Water-soluble salts of glycinate esters. *Pharm Res* 13: 62-69, 1996.
168. Brenneisen R, Egli A, Elsohly MA, Henn V, Spiess Y. The effect of orally and rectally administered delta 9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 34: 446-452, 1996.
169. Montecucco F, Di Marzo V. At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. *Trends Pharmacol Sci* 33: 331-340, 2012.

170. Kalant H. Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 28: 849-863, 2004.
171. Green K. Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy. *Arch Ophthalmol* 116: 1433-1437, 1998.
172. Galiegue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carriere D, Carayon P, Bouaboula M, Shire D, Le Fur G, Casellas P. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem* 232: 54-61, 1995.
173. Croxford JL, Yamamura T. Cannabinoids and the immune system: potential for the treatment of inflammatory diseases? *J Neuroimmunol* 166: 3-18, 2005.
174. Kraft B, Wintersberger W, Kress HG. Cannabinoid receptor-independent suppression of the superoxide generation of human neutrophils (PMN) by CP55 940, but not by anandamide. *Life Sci* 75: 969-977, 2004.
175. De Filippis D, D'Amico A, Iuvone T. Cannabinomimetic control of mast cell mediator release: new perspective in chronic inflammation. *J Neuroendocrinol* 20: 20-25, 2008.
176. Mach F, Steffens S. The role of the endocannabinoid system in atherosclerosis. *J Neuroendocrinol* 20: 53-57, 2008.
177. Richardson D, Pearson RG, Kurian N, Latif ML, Garle MJ, Barrett DA, Kendall DA, Scammell BE, Reeve AJ, Chapman V. Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 10: 43, 2008.
178. Li X, Kaminski NE, Fischer LJ. Examination of the immunosuppressive effect of delta9-tetrahydrocannabinol in streptozotocin-induced autoimmune diabetes. *Int Immunopharmacol* 1: 699-712, 2001.
179. Diepen H, Schlicker E, Michel MC. Prejunctional and peripheral effects of the cannabinoid CB(1) receptor inverse agonist rimonabant (SR 141716). *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 378: 345-369, 2008.
180. Izzo AA, Camilleri M. Emerging role of cannabinoids in gastrointestinal and liver diseases: basic and clinical aspects. *Gut* 57: 1140-1155, 2008.
181. Karsak M, Gaffal E, Date R, Wang-Eckhardt L, Rehnelt J, Petrosino S, Starowicz K, Steuder R, Schlicker E, Cravatt B, Mechoulam R, Buettner R, Werner S, Di Marzo V, Tüting T, Zimmer A. Attenuation of allergic contact dermatitis through the endocannabinoid system. *Science* 316: 1494-1497, 2007.
182. LaBuda CJ, Koblish M, Little PJ. Cannabinoid CB2 receptor agonist activity in the hindpaw incision model of postoperative pain. *Eur J Pharmacol* 527: 172-174, 2005.
183. Onaivi ES, Leonard CM, Ishiguro H, Zhang PW, Lin Z, Akinshola BE, Uhl GR. Endocannabinoids and cannabinoid receptor genetics. *Prog Neurobiol* 66: 307-344, 2002.
184. Costa B, Trovato AE, Colleoni M, Giagnoni G, Zarini E, Croci T. Effect of the cannabinoid CB1 receptor antagonist, SR141716, on nociceptive response and nerve demyelination in rodents with chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Pain* 116: 52-61, 2005.
185. Costa B, Comelli F, Bettoni I, Colleoni M, Giagnoni G. The endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, has anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects in a murine model of neuropathic pain: involvement of CB1, TRPV1 and PPARc receptors and neurotrophic factors. *Pain* 139: 541-550, 2008.
186. Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL, Carchman RA. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst* 55: 597-602, 1975.

187. Blazquez C, Carracedo A, Barrado L, Real PJ, Fernández-Luna JL, Velasco G, Malumbres M, Guzmán M. Cannabinoid receptors as novel targets for the treatment of melanoma. *FASEB J* 20: 2633-2635, 2006.
188. Casanova ML, Blazquez C, Martinez-Palacio J, Villanueva C, Fernández-Aceñero MJ, Huffman JW, Jorcano JL, Guzmán M. Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *J Clin Invest* 111: 43-50, 2003.
189. Zhang X, Wang J F, Kunos G, Groopman JE. Cannabinoid modulation of Kaposi's sarcoma- associated herpesvirus infection and transformation. *Cancer Res* 67: 7230-7237, 2007.
190. Scarpella F, Abramo F, Noli C. Clinical and histological evaluation of an analogue of palmitoylethanolamide, PLR 120 (comicronized Palmidrol INN) in cats with eosinophilic granuloma and eosinophilic plaque: a pilot study. *Vet Dermatol* 12: 29-39, 2001.
191. Schlosburg JE, Boger DL, Cravatt BF, Lichtman AH. Endocannabinoid modulation of scratching response in an acute allergic model: a new prospective neural therapeutic target for pruritus. *J Pharmacol Exp Ther* 329: 314-323, 2009.
192. Dvorak M, Watkinson A, McGlone F, Rukwied R. Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin. *Inflamm Res* 52: 238-245, 2003.
193. Szepietowski JC, Szepietowski T, Reich A. Efficacy and tolerance of the cream containing structured physiological lipids with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: a preliminary study. *Acta Dermatovenerol Croat* 13: 97-103, 2005.
194. Bíró T, Tóth BI, Haskó G, Paus R, Pacher P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. *Trends Pharmacol Sci* 30: 411-420, 2009.
195. Hahn HB, Melfi CA, Chuang TY, Lewis CW, Gonin R, Hanna MP, Farmer ER. Use of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in a midwestern US urban clinic. *J Am Acad Dermatol* 45: 44-48, 2001.
196. Facci L, Dal Toso R, Romanello S, Bruani A, Skaper SD, Leon A. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 3376-3380, 1995.

8. EK

HASTA TAKİP FORMU

Adı, soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Meslek:

Dosya no:

Telefon no (ev-iş):

Adres:

Tarih:

Özgeçmiş:

- 1) Primer böbrek hastalığı:
- 2) Kaşıntının süresi:
- 3) Deri hastalığı öyküsü:
- 4) Sistemik hastalık öyküsü:
- 5) Alerji öyküsü:
- 6) İlaç öyküsü:

Diyaliz tedavisi:

HD: PD:

Diyaliz tedavisine başlama tarihi:

Seansların süresi:

Diyaliz membranının çeşidi:

Diyalizat çeşidi:

Laboratuvar inceleme:

Tedavi öncesi:

| | | |
|------|------------|------|
| Kan: | Hb: | AKŞ: |
| | Htc: | TSH: |
| | BUN: | AST: |
| | Kreatinin: | ALT: |

Tedavi sonrası:

| | | |
|------|------------|------|
| Kan: | Hb: | AKŞ: |
| | Htc: | TSH: |
| | BUN: | AST: |
| | Kreatinin: | ALT: |

Kaşıntıya neden olabilecek sistemik hastalıklar açısından değerlendirme:

Enfeksiyon:

Malignite:

Parazitoz öyküsü:

Tiroid hastalıkları:

Karaciğer hastalıkları:

Diyabet:

Psikolojik hastalık öyküsü:

Atopi:

HIV:

Kaşıntıya neden olabilecek dermatolojik hastalıklar açısından değerlendirme:

Kaşıntı ve kserozis açısından sorgulama:

Topikal kannabinoid tedavisi:

Başlangıç tarihi:

Kullanım sıklığı:

Toplam uygulanan süre:

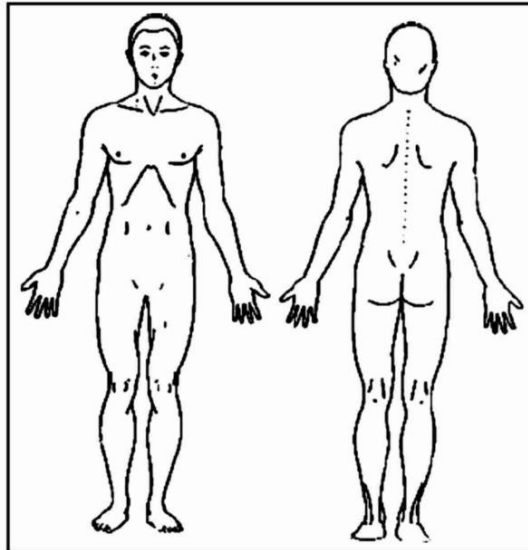
Tedavi yanıtı takipleri: İlk 4 haftalık tedavi süresi boyunca haftada bir ve tedavi kesildikten sonra remisyon takibi olarak 3 ay boyunca 2 haftada bir değerlendirme:

TEDAVİ ÖNCESİ

Kserozis şiddet skoru (El Gammal kserozis şiddet skorlaması):

0. Yumuşak ve pürüzsüz görünüm
1. Hafif skuamlı yamalar içeren görünüm
2. Hafif derecede diffüz skuamlı görünüm
3. Hafif ragadlı ve orta derecede skuamlı görünüm
4. Belirgin ragadlı ve yoğun skuamlı görünüm

Kserozis değerlendirilen bölgeler: Gövde, kol, bacak



Kaşıntı şiddeti: (VAS) (1-10) Şu anda:

Modifiye Kaşıntı Şiddet Skorlaması:

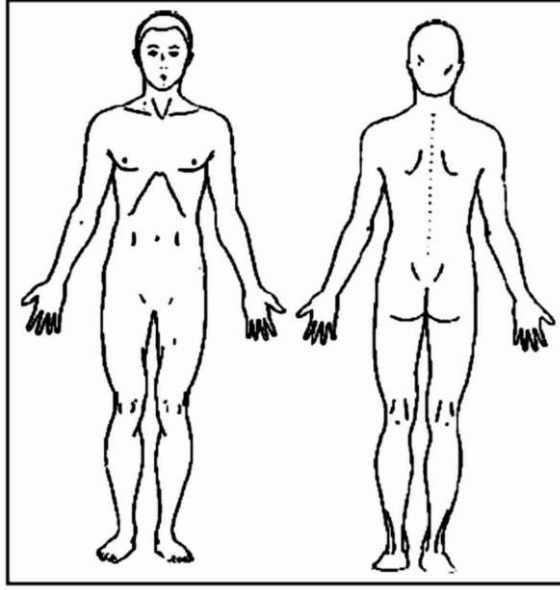
1. Günün her bölümü için ayrı ayrı olarak kaşıntının sıklığını kutu içerisine ‘X’ işareti koyarak belirtiniz.

| | Kaşıntı yok | Bazen kaşıntı | Sıklıkla kaşıntı | Daima kaşıntı |
|--------------|-------------|---------------|------------------|---------------|
| Sabah | | | | |
| Öğle | | | | |
| Akşam | | | | |
| Gece | | | | |

2. Aşağıdaki kaşıntıyı tanımlayan her durum için görülme derecesini kutu içerisine ‘X’ işareti koyarak belirtiniz.

| | Her zaman değil | Az sıklıkta | Orta derecede | Çok sık |
|------------------------------|-----------------|-------------|---------------|---------|
| Böcek ısırığı gibi | | | | |
| Bıçak saplanır tarzda | | | | |
| Yanma hissi | | | | |
| Huzursuz edici | | | | |
| Dayanılmaz düzeyde | | | | |
| Çok can sıkıcı | | | | |

3. Lütfen kaşınan vücut bölgelerini şema üzerinde işaretleyiniz.



4. Aşağıdakilerin her biri için kaşıntının yoğunluğunu 'X' işareti ile belirtiniz.

| | Hiç | Hafif | Orta | Güçlü | Çok güçlü |
|------------------------------------|-----|-------|------|-------|-----------|
| Kaşıntı orta dereceyken | | | | | |
| Kaşıntı kötü derecedeyken | | | | | |
| Kaşıntı en iyi derecedeyken | | | | | |

5. Kaşıntının duygu durumunuzda yapmış olduğu değişimi seçiniz. (Birden fazla cevabı işaretleyebilirsiniz)

- a. Değişiklik yok
- b. Depresif duygu durum
- c. Telaşlı duygu durum
- d. Konsantrasyon bozukluğu
- e. Endişeli

6. Kaşıntınız aşağıda belirtilen durumları nasıl etkiliyor? (Kutu içerisine 'X' işareti koyarak belirtiniz)

| | Değişiklik yok | Azalma |
|-------------------|----------------|--------|
| Cinsel isteklilik | | |
| Cinsel aktivite | | |

7. Lütfen aşağıdakilerin ne sıklıkta olduğunu kutu içerisine 'X' işareti koyarak belirtiniz.

| | Hiçbir zaman | Bazen | Her zaman |
|---|--------------|-------|-----------|
| Kaşıntı nedeniyle uykuya dalmada zorluk | | | |
| Kaşıntı nedeniyle uyanmak | | | |
| Uyumak için ilaç kullanmak | | | |

0-21 puan (0: hiç kaşıntı yok, 21: en şiddetli kaşıntı) :

1. hafta : (VAS)

2. hafta : (VAS)

3. hafta : (VAS)

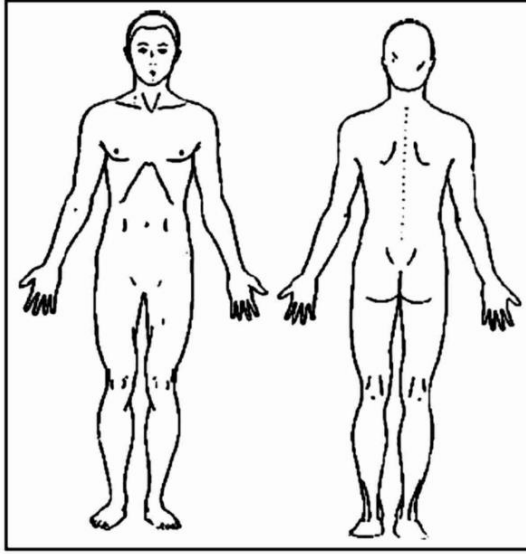
4. hafta : (Tedavi sonu VAS)

TEDAVİ SONU (4. Hafta)

Kserozis şiddet skoru (El Gammal kserozis şiddet skorlaması):

0. Yumuşak ve pürüzsüz görünüm
1. Hafif skuamli yamalar içeren görünüm
2. Hafif derecede diffüz skuamli görünüm
3. Hafif ragadlı ve orta derecede skuamli görünüm
4. Belirgin ragadlı ve yoğun skuamli görünüm

Kserozis değerlendirilen bölgeler: Gövde, kol, bacak



Kaşıntı şiddeti: (VAS) (1-10) Şu anda:

Modifiye Kaşıntı Şiddet Skorlaması:

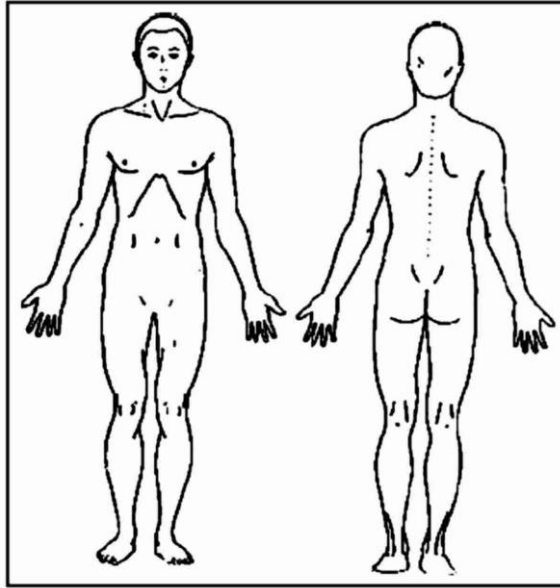
2. Günün her bölümü için ayrı ayrı olarak kaşıntının sıklığını kutu içerisine 'X' işareti koyarak belirtiniz.

| | Kaşıntı yok | Bazen kaşıntı | Sıklıkla kaşıntı | Daima kaşıntı |
|-------|-------------|---------------|------------------|---------------|
| Sabah | | | | |
| Öğle | | | | |
| Akşam | | | | |
| Gece | | | | |

2. Aşağıdaki kaşıntıyı tanımlayan her durum için görülme derecesini kutu içerisine 'X' işareti koyarak belirtiniz.

| | Her zaman değil | Az sıklıkta | Orta derecede | Çok sık |
|-----------------------|-----------------|-------------|---------------|---------|
| Böcek ısırığı gibi | | | | |
| Bıçak saplanır tarzda | | | | |
| Yanma hissi | | | | |
| Huzursuz edici | | | | |
| Dayanılmaz düzeyde | | | | |
| Çok can sıkıcı | | | | |

4. Lütfen kaşıman vücut bölgelerini şema üzerinde işaretleyiniz.



4. Aşağıdakilerin her biri için kaşıntının yoğunluğunu 'X' işareti ile belirtiniz.

| | Hiç | Hafif | Orta | Güçlü | Çok güçlü |
|------------------------------------|-----|-------|------|-------|-----------|
| Kaşıntı orta derecedeyken | | | | | |
| Kaşıntı kötü derecedeyken | | | | | |
| Kaşıntı en iyi derecedeyken | | | | | |

5. Kaşıntının duygu durumunuzda yapmış olduğu değişimi seçiniz. (Birden fazla cevabı işaretleyebilirsiniz)

- a. Değişiklik yok
- b. Depresif duygu durum
- c. Telaşlı duygu durum
- d. Konsantrasyon bozukluğu
- e. Endişeli

6. Kaşıntınız aşağıda belirtilen durumları nasıl etkiliyor? (Kutu içerisine 'X' işareti koyarak belirtiniz)

| | Değişiklik yok | Azalma |
|--------------------------|----------------|--------|
| Cinsel isteklilik | | |
| Cinsel aktivite | | |

7. Lütfen aşağıdakilerin ne sıklıkta olduğunu kutu içerisine ‘X’ işareti koyarak belirtiniz.

| | Hiçbir zaman | Bazen | Her zaman |
|--|--------------|-------|-----------|
| Kaşıntı nedeniyle uykuya dalmada zorluk | | | |
| Kaşıntı nedeniyle uyanmak | | | |
| Uyumak için ilaç kullanmak | | | |

0-21 puan (0: hiç kaşıntı yok, 21: en şiddetli kaşıntı) :

TAKİP

2. hafta: (VAS)

4. hafta: (VAS)

6. hafta: (VAS)

8. hafta: (VAS)

10. hafta: (VAS)

12. hafta: (VAS)

Hasta Memnuniyetinin değerlendirilmesi:

| | Hiç | Az | Orta | Çok |
|--------------------------|------------|-----------|-------------|------------|
| Hasta memnuniyeti | | | | |

Kremi tekrar kullanmak istiyor musunuz? a) Evet b) Hayır

Cevabınız ‘Hayır’ ise nedeni: a) Kremi etkisiz buldum

b) Kremi pahalı buldum