



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÜREMİK KAŞINTI İNDOL METABOLİTLERİYLE
İLİŞKİLİ MİDİR?

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. NUSRET SERHAN KÜÇÜKASLAN

NEFROLOJİ BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İDRİS ŞAHİN

MALATYA

2020

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÜREMİK KAŞINTI İNDOL METABOLİTLERİYLE
İLİŞKİLİ MİDİR?

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. NUSRET SERHAN KÜÇÜKASLAN

NEFROLOJİ BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İDRİS ŞAHİN

MALATYA

2020

TEŞEKKÜRLER

Hayatıma büyük katkıları olan, tecrübe, bilgi ve eşsiz becerileriyle gerek hekimlik hayatıma gerek sosyal yaşamıma önemli değerler katan ve örnek almaktan mutluluk ve kıvanç duyduğum tez danışmanım sayın Prof. Dr. İdris ŞAHİN ve İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN başta olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma,

Uzmanlık tezimde çok büyük emekleri olan ve kıymetli vaktinden feragat edip gerek bilimsel anlamda, gerek hayata dair tecrübeleriyle şahsıma kılavuzluk eden İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyelerinden sayın Prof. Dr. Selim ERDOĞAN'a,

Asistanlık hayatım boyunca birbirimizle her daim uyum ve destek içinde çalıştığımız, her zaman ailemden biri olarak gördüğüm baş asistanımız Dr. Emrah ÇAY başta olmak üzere tüm hekim arkadaşlarım ve çalışma arkadaşlarıma,

Ayrıca TTU-2019-1680 numaralı projemize maddi katkılarından dolayı İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Proje Kurulu'na,

Bu günlere gelmemi sağlayan ve üzerimde sonsuz emekleri olan başta çok kıymetli ağabeyim Sercan KÜÇÜKASLAN, annem Hatice KÜÇÜKASLAN, babam Mesut KÜÇÜKASLAN ve merhum babaannem Sebile KÜÇÜKASLAN'a sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunmayı borç bilirim.

Dr. Nusret Serhan KÜÇÜKASLAN

ŞUBAT 2020/ MALATYA

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----------|
| TEŞEKKÜRLER | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT..... | v |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ..... | vi |
| TABLolar DİZİNİ..... | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | ix |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI | 2 |
| 2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evreleri..... | 2 |
| 2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının İnsidansı ve Epidemiyolojisi | 4 |
| 2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi..... | 4 |
| 2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığında Klinik Prezantasyon | 6 |
| 2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığında Renal Replasman Tedavileri(RRT)..... | 7 |
| 2.2. Üremik Sendrom..... | 16 |
| 2.2.1. Patofizyolojisi..... | 16 |
| 2.2.2. Klinik Bulguları..... | 16 |
| 2.3. Üremik Kaşıntı..... | 21 |
| 2.3.1. Üremik Kaşıntının Klinik Bulguları | 21 |
| 2.3.2. Üremik Kaşıntının Epidemiyolojisi..... | 22 |
| 2.3.3. Üremik Kaşıntının Etyopatolojisi..... | 23 |
| 2.3.4. Tedavi Seçenekleri | 25 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 28 |
| 3.1. Araştırma Şekli | 28 |
| 3.2. Araştırma Evreni, Örneklem ve Çalışmaya Kabul Kriterleri | 28 |
| 3.3. Araştırma Süreci | 29 |
| 3.4. Kan ve Deriden Alınan Numunelerde Metabolitlerin Tespiti | 29 |
| 3.4.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasal Maddeler | 29 |
| 3.4.2. Yöntemler..... | 31 |

| | |
|--|-----------|
| 3.5. Vizüel Analog Skala (Visual Analog Scale) Ve 5-D Kaşıntı Ölçeği (5-D İtch Scale)..... | 42 |
| 3.5.1. Vizüel Analog Skala (Visual Analog Scale)..... | 42 |
| 3.5.2. 5-D Kaşıntı Ölçeği (5-D İtch Scale)..... | 43 |
| 3.6. İstatistiksel Analiz ve Çalışmamızın Hipotezi..... | 46 |
| 4. BULGULAR..... | 47 |
| 4.1. Tanımlayıcı (Deskriptif) Bulgular | 47 |
| 4.2. Analitik (İstatistikî) Bulgular..... | 52 |
| 5. TARTIŞMA | 55 |
| 6. SONUÇ | 59 |
| KAYNAKÇA | 60 |



ÖZET

Giriş: Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki kronik böbrek hastalığı (KBH) prevalansları dünyada önemini korumaktadır. Üremik kaşıntı ise KBH'ye sahip kişilerde can sıkıcı ve morbitideye katkı veren bir semptom olarak durmaktadır. Çalışmamızın amacı ise bu semptomun etyopatogenezinde yer alabilecek olan indol metabolitlerinin plazma ve deride ki seviyelerinin hemodiyaliz (HD) hastalarında, kaşıntı skalalarına göre gruplandırarak ölçmek ve olası korelasyonu göstermektir.

Materyal ve Metot: Çalışmamızın evrenini Malatya il genelinde HD alan hastalar oluşturmaktadır. Kaşıntısı olan ve olmayan gruplarda sırası ile 32 ve 29 kişi çalışmamıza dahil edilmiştir. Kişilerin kaşıntı durumları Görsel Analog Skala ve 5 D kaşıntı skalası kullanılarak belirlenmiştir. Bu kişilerin indol metabolit seviyeleri plazma ve deride Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC) metodu kullanılarak tespit edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza katılanların yaş ortalamaları $60,8 \pm 14,8$ olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamıza katılanların 32 (%52,5)'si erkek, 29 (%47,5)'u kadındır. Çalışmamıza katılanlar ortalama olarak sırasıyla $4,6 \pm 3,8$ yıl ve $54,9 \pm 45,7$ ay hemodiyaliz aldıkları tespit edilmiştir. Çalışmamıza katılan kişilerin kanda ki hemoglobin değeri ortalama $10,7 \pm 1,7$ (g/dL), hasta ve kontrol gruplarında sırası ile $11,2 \pm 1,2$ (g/dL) ve $10,1 \pm 1,9$ (g/dL) olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının plazma 2-3 piridin dikarboksilik asit değerleri sırası ile $142,2 \pm 50,9$ ($\mu\text{g/ml}$) ve $72,1 \pm 38$ ($\mu\text{g/ml}$) olarak bulunmuştur. 2-3 piridin dikarboksilik asit düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Hasta ve kontrol gruplarının plazma indoksil sülfat değerleri sırası ile $7,60 \pm 2,59$ ($\mu\text{g/ml}$) ve $2,60 \pm 0,98$ ($\mu\text{g/ml}$) olarak bulunmuştur. Gruplara göre indoksil sülfat düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Hasta ve kontrol gruplarının plazma İndoksil β -D-Glukoronid düzeyleri sırası ile $1,95 \pm 1,36$ ($\mu\text{g/ml}$) ve $1,03 \pm 1,20$ ($\mu\text{g/ml}$) olarak bulunmuştur. Gruplara göre İndoksil β -D-Glukoronid düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$).

Tartışma: Yaptığımız çalışmada kaşıntı semptomu gösteren hasta grupta 2-3 piridin dikarboksilik asit düzeyleri kaşıntısı olmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durum çalışmamızın bu bulgusunun literatür verileri ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Diğer parametrelerde ki bulgularımız da literatür ile uyumludur.

Sonuç: KBH olan kişilerde üremik kaşıntı etyolojisi çok faktörlü olduğundan zorluk teşkil etmektedir. Bu konuda yapılmış çalışmalar nedenlere ışık tutabilmesi açısından önemlidir. Bizim çalışmamız korelasyonel olarak kaşıntı ve indol metabolitleri ilişkisine ışık tutmuştur. Literatüre öncü olabilecek bu çalışmanın bu konuda daha çok ve daha kapsamlı çalışmalara yön vereceğini ummaktayız.

Anahtar Kelimeler: kronik böbrek hastalığı, üremi, indoksil sülfat

ABSTRACT

IS THE UREMIC PRURITUS RELATED TO INDOLE METABOLITES?

Introduction: Several studies have shown that prevalence of chronic kidney disease remains important in the world. Uremic pruritus remains an stressful symptom contributing to morbidity in people with chronic kidney disease. The aim of our study is to measure the plasma and skin levels of indole metabolites, which may be involved in the etiopathogenesis of this symptom, by grouping them according to the itching scales in hemodialysis patients and to show possible correlation.

Results: The average age of the participants in our study was found to be 60.8 ± 14.8 . In our study 32 (52.5%) of the participants are men and 29 (47.5%) are women. It was found that the participants in our study received an average of 4.6 ± 3.8 years and 54.9 ± 45.7 months of hemodialysis, respectively. The average blood hemoglobin value of the participants in our study was found to be 10.7 ± 1.7 and 11.2 ± 1.2 (g / dL) and 10.1 ± 1.9 in the patient and control groups, respectively. Plasma 2-3 pyridine dicarboxylic acid values of patient and control groups were found 142.18 ± 50.92 ($\mu\text{g} / \text{ml}$) and 72.08 ± 37.96 ($\mu\text{g} / \text{ml}$), respectively. There was a statistically significant difference between 2-3 pyridine dicarboxylic acid levels ($p < 0.001$). The plasma indoxyl sulfate values of the patient and control groups were found to be 7.60 ± 2.59 ($\mu\text{g} / \text{ml}$) and 2.60 ± 0.98 ($\mu\text{g} / \text{ml}$), respectively. A statistically significant difference was found between indoxyl sulfate levels by groups ($p < 0.001$). The plasma indoxyl β -D-Glucuronide levels of the patient and control groups were found to be 1.95 ± 1.36 ($\mu\text{g} / \text{ml}$) and 1.03 ± 1.20 ($\mu\text{g} / \text{ml}$), respectively. A statistically significant difference was found between indoxyl β -D-Glucuronide levels according to the groups ($p < 0.001$).

Discussion : In our study, 2-3 pyridine dicarboxylic acid levels in the patient group showing pruritus symptoms were found to be statistically significantly higher than the control group without pruritus. This situation shows that this finding of our study is compatible with the literature data. Our findings in other parameters are also compatible with the literature data.

Conclusion: In patient with CKD, the etiology of uremic pruritus poses a challenge because it is multifactorial. Studies on this subject are important in terms of shedding light on the causes. Our study shed light on the relation between pruritus and indole metabolites. We hope that this study will lead more comprehensive studies on this subject.

Keywords: chronic kidney disease, uremia, indoxyl sulfate

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|---------|---|
| ACE | : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim |
| AKO | : Albümin: Kreatinin Oranı |
| Ang II | : Anjiyotensin II |
| APD | : Otomatik Periton Diyalizi |
| aPTT | : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı |
| AR | : Alerjik Rinit |
| AT1 | : Ang II Tip 1 |
| AVG | : Arteriyovenöz Greft |
| AVF | : Arteriyovenöz Fistül |
| CCPD | : Sürekli Döngüsel Periton Diyalizi |
| CKD-aP | : Kronik Böbrek Hastalığı ile İlişkili Pruritus |
| CKD-EPI | : Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi İşbirliği |
| DMAH | : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin |
| ET | : Endotelin |
| GFR | : Glomerüler Filtrasyon Hızı |
| GLA | : Gama Linolenik Asit |
| HD | : Hemodiyaliz |
| HDF | : Hemodiyafiltrasyon |
| HPLC | : Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi |
| KBH | : Kronik Böbrek Hastalığı |
| KoA | : Diyalizör Kütle Transfer Alanı Katsayısı |
| Kuf | : Ultrafiltrasyon Katsayısı |
| KYN | : Kinürenin |
| LVH | : Sol Ventrikül Hipertrofisi |
| MDRD | : Böbrek Hastalığında Diyet Değişikliği |
| NSAİİ | : Steroid Olmayan Antienflamatuvar İlaçlar |
| PD | : Periton Diyalizi |
| PT | : Protrombin Zamanı |
| PTH | : Parathormon |
| RRT | : Renal Replasman Tedavileri |
| SDBY | : Son Dönem Böbrek Yetmezliği |

| | |
|--------------|--|
| TGF- β | : Transforme Edici Büyüme Faktörü- β |
| tGFR | : Tahmini GFR |
| UF | : Ultrafiltrasyon |
| USRDS | : Birleşik Devletler Böbrek Veri Sistemi |
| UVA | : Ultraviyole A |
| UVB | : Ultraviyole B |
| VAS | : Görsel Analog Skala |
| VEGF | : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü |



TABLULAR DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1-1: GFR evrelemesi..... | 2 |
| Tablo 3-1. HPLC ile analitlerin tayininde uygulanan gradient program | 32 |
| Tablo 3-2: Analitlerin analitik kolonda alıkonma zamanları (HPLC)..... | 35 |
| Tablo 4-1: Çalışmaya katılanların cinsiyete göre dağılımları..... | 47 |
| Tablo 4-2: Çalışmamıza katılanların kan hemoglobin ve biyokimyasal değerlerinin tanımlayıcı verileri | 49 |
| Tablo 4-3: Hasta ve kontrol gruplarının kan hemoglobin ve biyokimyasal değerlerinin tanımlayıcı verileri | 50 |
| Tablo 4-4: Hasta ve kontrol gruplarının punch biyopsi yerlerine göre dağılımları | 51 |
| Tablo 4-5: Hasta ve kontrol gruplarının ikinci hastalık durumuna göre dağılımları | 52 |
| Tablo 4-6: Kan indol metabolitlerinin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımları ve istatistiki analizleri | 53 |
| Tablo 4-7: Deri indol-3-asetikasit metabolitinin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımları ve istatistiki analizleri | 54 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 2-1: KBH ile ilişkili pruritusta tipik lezyonlar..... | 22 |
| Şekil 2-2: KBH ilişkili pruritus potansiyel etyolojik ajanlar..... | 24 |
| Şekil 3-1: HPLC cihazı ve ekipmanları. | 30 |
| Şekil 3-2: SPE otomatik kolonları hazırlanma ve ekstraksiyon sistemi | 33 |
| Şekil 3-3: İndol-3-asetikasit standart kalibrasyon grafiği | 36 |
| Şekil 3-4: Triptofan standart kalibrasyon grafiği | 36 |
| Şekil 3-5: İndol-2 karboksilik asit standart kalibrasyon grafiği | 37 |
| Şekil 3-6: İndoksil β -D-Glukoronid standart kalibrasyon grafiği | 37 |
| Şekil 3-7: İndoksil sülfat standart kalibrasyon grafiği | 38 |
| Şekil 3-8: 2,3 Piridin dikarboksilik asit standart kalibrasyon grafiği | 38 |
| Şekil 3-9: İndoksil sülfat, indoksil β -D-Glukoronid, indol-3-asetikasit, indol-2- karboksilik asit, triptofan ve 2,3-Piridin dikarboksilik asit standartlarına ait HPLC kromatogramı. | 39 |
| Şekil 3-10: Bir bireye ait (Hasta 6) plazma indoksil sülfat, indoksil β -D-Glukoronid, indol-3-asetikasit, indol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı. | 39 |
| Şekil 3-11: Bir bireye ait (Hasta 8) plazma indoksil sülfat, indoksil β -D-Glukoronid, indol-3-asetikasit, indol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı. | 39 |
| Şekil 3-12: Bir bireye ait (Hasta 10) plazma indoksil sülfat, indoksil β -D-Glukoronid, indol-3-asetikasit, indol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı. | 40 |
| Şekil 3-13: Bir bireye ait (Hasta 16) plazma indoksil sülfat, indoksil β -D-Glukoronid, indol-3-asetikasit, indol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı. | 40 |
| Şekil 3-14: Bir bireye ait (Hasta 21) plazma indoksil sülfat, indoksil β -D-Glukoronid, indol-3-asetikasit, indol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı. | 40 |
| Şekil 3-15: Bir bireye ait (Hasta 26) plazma indoksil sülfat, indoksil β -D-Glukoronid, indol-3-asetikasit, indol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı. | 41 |

| | |
|--|----|
| Şekil 3-16: Bir bireye ait (Kontrol 7) plazma indoksil sülfat, indoksil β -D-Glukoronid, indol-3-asetikasit, indol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı. | 41 |
| Şekil 3-17: Bir bireye ait (Kontrol 23) plazma indoksil sülfat, indoksil β -D-Glukoronid, indol-3-asetikasit, indol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı. | 41 |
| Şekil 3-18: Bir bireye ait (Hasta Deri 22) plazma indoksil sülfat, indoksil β -D-Glukoronid, İndol-3-asetikasit, İndol-2-karboksilik asit ve Triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı. | 42 |
| Şekil 3-19: Bir bireye ait (Kontrol Deri 24) plazma indoksil sülfat, indoksil β -D-Glukoronid, İndol-3-asetikasit, İndol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı. | 42 |

1. GİRİŞ

Küresel Hastalık Yüğü 2015 Çalışması, 1980-2015 yılları arasında küresel yaşam beklentisinde 61,7 yıldan 71,8 yıla büyük bir artış olduğunu bildirmiştir. Bu iyileşmenin çoğu, bulaşıcı, maternal neonatal ve beslenme hastalıklarındaki ölümlerin azalmasına atfedilebilir (1). Bununla birlikte, nüfusun yaşlanmasıyla, KBH, dünyada en yaygın bulaşıcı olmayan hastalıklardan biri ve önde gelen ölüm nedenlerinden biri haline gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insanların yarısının yaşamları boyunca KBH geliştirebilme potansiyeline sahip olduğu tahmin edilmektedir (2). Özellikle diyalizle tedavi edilen böbrek yetmezliğinin yanı sıra böbrek transplantasyonunu da içeren ileri aşamalarda büyük sağlık sistemi maliyetleri ile ilişkili olarak, KBH yaygın, morbid ve sıklıkla önlenemez bir hastalık olarak dikkatleri üzerine çekmiştir (3).

KBH çok çeşitli semptomlar ortaya koyabilmektedir. Bunlar arasında sıkıntı yaratabileceklerden biri ise pruritusdur. Üremik pruritus veya daha kesin olarak 'kronik böbrek hastalığı ile ilişkili pruritus' (CKD-aP) olarak adlandırılan, ilerlemiş veya son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda sık ve uğraştırıcı bir semptom olmaya devam etmektedir (4). Bu semptomun yaygınlığı ve yükü genellikle nefrologlar tarafından hafife alınmaktadır (5). Etkili tedavi seçenekleri az sayıda randomize, plasebo kontrollü çalışma nedeniyle sınırlıdır, birçok çalışmada sadece kısıtlı terapötik başarı bildirilmektedir. Buna ek olarak, geçmişte birkaç kez varsayılan etkili yeni tedavi seçenekleri hakkındaki raporları, çelişkili sonuçlara sahip çalışmalar yapılmıştır (6). Etkili tedavi yöntemlerinin eksikliği, altta yatan patofizyolojik mekanizmalar hakkında eksik bilgiden kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızın amacı ise bu semptomun etyopatogenezinde yer alabilecek olan indol metabolitlerinin plazma ve derideki seviyelerinin HD hastalarında, kaşıntı skalalarına göre gruplandırarak ölçmek ve olası ilişkiyi göstermektir. Olası ilişkinin gösterilmesi hem etyopatogenezinin ışık tutacak hem de bu ilişkinin ispatı sayesinde çeşitli müdahalelerin geliştirilmesine olanak vermesi nedeni ile bu semptomun hastalar üzerinde negatif etkisinin azaltılmasını, hatta ortadan kaldırılmasını sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evreleri

KBH dünya nüfusunun %8 ila %16'sını etkilemektedir ve birçok hasta teşhis almadan yaşamaktadır (7). KBH, böbrek yapısında veya fonksiyonunda 3 aydan fazla süren aşağıdaki durumlardan en az birinin varlığı olarak tanımlanır:

- Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) $< 60 \text{ mL / dak / } 1.73 \text{ m}^2$
- Albüminüri (yani, 24 saatte 30 mg idrar albümini veya idrar albümin: kreatinin oranı (AKO) 30 mg / g);
- İdrar tortusu, histoloji veya böbrek hasarını düşündüren görüntülemelerde anormallikler;
- Renal tübüler bozukluklar;
- Böbrek nakli öyküsü (8)

Böbrek hastalığının süresi net değilse, KBH'yi akut böbrek hasarından (2-7 gün içinde meydana gelen böbrek fonksiyonunda değişiklik) ve akut böbrek hastalığından (böbrek hasarı veya 3 aydan az süre boyunca böbrek fonksiyonlarında azalma) ayırmak için tekrar değerlendirmeleri yapılmalıdır (9). KBH etyolojisi için değerlendirme hastanın klinik öyküsü, fizik muayenesi ve idrar bulguları ile yönlendirilmelidir (8).

KBH tanısı konulduktan sonraki basamak hastalığın evrelemesidir. Hastalığın evrelemesi GFR, albuminüri ve KBH etyolojisine göre yapılmaktadır. GFR evrelemesi aşağıda Tablo 2-1 de gösterilmiştir (8).

Tablo 2-1: GFR evrelemesi

| EVRE | TANIMLAMA (ml/dak/1,73m ²) | GFR |
|------|---|-------|
| G1 | Normal veya artmış GFR ile böbrek hasarı | >90 |
| G2 | Hafif azalmış GFR ile | 60-89 |
| G3A | Hafif-orta azalmış GFR ile | 45-59 |
| G3B | Orta-ciddi azalmış GFR ile | 30-44 |
| G4 | Ciddi azalmış GFR ile | 15-29 |
| G5 | Son dönem böbrek yetmezliği | <15 |

ml/dak/1,73m² : mililitre/dakika/1,73m²

GFR, ioheksol veya iyodolat gibi ajanlar sayesinde klirensin doğrudan ölçülebilir tahmin denklemlerinin geliştirilmesi, klinik uygulamada doğrudan ölçüm ihtiyacının yerini almıştır. Klinik laboratuvarlar artık filtreleme belirteçlerine dayalı olarak tahmini GFR'yi (tGFR) düzenli olarak raporlamaktadır. Kullanılan en yaygın filtrasyon belirteci, kreatin metabolizmasının bir yan ürünü olan ve 2003'ten beri laboratuvar ölçümlerinin standartlaştırıldığı kreatinin maddesidir(9). Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünyanın çoğunda tercih edilen tahmin denklemi, özellikle 60 mL / dak / 1.73 m²'den büyük tGFR değerleri için önceki Böbrek Hastalığında Diyet Değişikliği (MDRD) denkleminden daha doğru olan Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi İşbirliği (CKD-EPI) 2009 kreatinin denklemidir (10). Ek doğruluk ve hassasiyet gerektiren durumlarda sistatin C, kreatinin ile birlikte CKD-EPI 2012 kreatinin-sistatin C denkleminde kullanılabilir (11). Denklem sistatin C eklemek özellikle kreatinin üretimi ve / veya metabolizması değişmiş kişiler için yararlı olabilir (örn. aşırı yüksek veya düşük vücut büyüklüğü veya kas kütlesi, ekstremitte amputasyonu, yüksek protein diyeti, kreatinin takviyesi kullanımı veya tübüler kreatinin sekresyonunu etkileyen ilaçların kullanımı) (9) .

Albüminüri ise idrar AKO ile belirlenir Albüminüri evrelemesi A1 (idrar AKO <30 mg / g), A2 (30-300 mg / g) ve A3 (> 300 mg / g) olarak sınıflandırılır (9). Kılavuzlar idrar AKO'sunun idrar proteini-kreatinin oranı yerine evre KBH'de kullanılmasını önermektedir, çünkü ilk testlerin standart hale getirilmesi daha olasıdır ve daha düşük albüminüri değerlerinde daha iyi hassasiyete sahiptir (12). En hassas ölçümler ise, gün boyunca idrar albümin atılımında yüksek biyolojik değişkenlik olduğundan, sabah ilk idrar örneğinden veya 24 saatlik toplam idrar örneğinden gelmektedir (13). Bununla birlikte, rastgele numuneler ilk taramada da kabul edilebilmektedir. İdrar proteini-kreatinin oranıyla karşılaştırıldığında, idrar AKO'sunun normal fizyolojide üromodulin gibi bazı idrar proteinleri bulunduğu (ve hatta koruyucu olabileceği) için glomerüler patolojinin daha hassas ve spesifik bir belirteci olduğuna inanılmaktadır (14). Tübüler veya taşma proteinüri şüphesi varsa, idrar proteini elektroforezi veya spesifik protein için test yapılabilir (örn. İmmüoglobulin ağır ve hafif zincirleri, a1-mikroglobulin ve β2-mikroglobulin) (9). KBH tanısı konan tüm hastalarda morfolojiyi değerlendirmek ve idrar tıkanıklığını ekarte etmek için böbrek ultrasonu ile görüntüleme ayrıca düşünülmelidir (9).

KBH'nin nedenini anlamak zor olabilir, ancak genellikle sistemik hastalığın varlığı veya yokluğu ve anatomik anormalliğin yeri ile sınıflandırılmaktadır. Sistemik

hastalık örnekleri arasında diyabet, otoimmün bozukluklar, kronik enfeksiyon, malignite ve böbreğin etkilenen tek organ olmadığı genetik bozukluklar bulunmaktadır. Anatomik bölgeler glomerüler, tubulointerstisyel, vasküler ve kistik / konjenital hastalıklara ayrılmaktadır (9). KBH'nin nedenini belirlemenin prognoz ve tedavi üzerinde önemli etkileri olabilmektedir. Örneğin, polikistik böbrek hastalığı SDBY'ye diğer nedenlerden daha hızlı ilerleyebilir ve sıklıkla ekstrarenal belirtiler için değerlendirme ve GFR'de azalmayı yavaşlatan bir vazopressin V2 reseptör antagonisti olan tolvaptan gibi spesifik tedavilerin değerlendirilmesini gerektirmektedir (15).

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının İnsidansı ve Epidemiyolojisi

Kreatinin ve albüminüri testleri tek tip yapılmadığından doğru KBH prevalansı tahminleri zordur; ancak, birçokları KBH'nin küresel yükünün büyük ve artmakta olduğuna inanmaktadır (16). Amerika Birleşik Devletleri'nde, bir kerelik serum kreatinin ölçümüne dayanan KBH prevalansı tahminleri, yakın zamanda G3 veya G4 KBH evresine sahip popülasyonun oranını %6.9 olarak belirtilmiştir, 30 mg / g'den daha büyük bir AKO veya 60 ml / dak / 1.73 m² tGFR'den daha az olan, herhangi bir ölçüme bağlı olarak hesaplanıldığında ise KBH prevalansı %14.2 bulunmuştur (17). Bu tanım muhtemelen albüminüri kalıcılığı dikkate alınmadığından prevalansı fazla tahmin ettiği göz önünde bulundurulmalıdır. Avrupa'daki ülkelerden gelen yayınlar, Norveç'te %3,3'ten kuzeybatı Almanya'da %17,3'e kadar KBH prevalansında büyük farklılıklar göstermektedir, ancak bu durum, gerçek nüfus seviyesi farklılıkları yerine örnekleme stratejisindeki farklılıklara bağlı olabilmektedir (18). Gelişmekte olan ülkelerdeki tahminler daha az mevcuttur, ancak çoğu küresel nüfus anketlerinde yükünün %8 ila %16 arasında olduğunu ve 2010 yılında dünya çapında yaklaşık 500 milyon yetişkini etkilediğini göstermektedir (19).

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi

1980'lerin başında hayvan modellerinden yapılan çalışmalar, orijinal hastalık sürecinden sonra böbreklerde meydana gelen fonksiyonel adaptasyonların bir sonucu olarak böbrek hastalıklarının çoğunun böbrek yetmezliğine ilerlediğini göstermiştir (20). Artmış intraglomerüler basınç glomerüler duvarı germeye başlatmaktadır. Bu durum glomerüler duvara zarar vermektedir ve glomerüler duvardaki özellikle porların genişlemesi ile filtre edilmiş protein miktarında artışlara sebep olmaktadır (21). Mekanik gerilme ayrıca, anjiyotensin II (Ang II) üretimini ve Ang II tip 1 (AT1)

reseptörlerinin podositlerde ekspresyonunu arttırmaktadır. Hemodinamik etkilerinden bağımsız olarak Ang II, glomerüler yarık diyaframın temel protein bileşeni olan nefrin podosit ekspresyonunun inhibisyonu yoluyla glomerüler bariyer eleme işlevini doğrudan bozabilmektedir (22). Bu gözlem, diyabetik hayvanlarda yapılan çalışmalarda, Ang II sentezinin / aktivitesinin blokajının glomerüllerdeki nefrin ekspresyonunu koruduğunu ve açık proteinüriyi önlediğini görülmesi ile doğrulanmıştır (23). Bu nedenle diyabette, hiperglisemi ve intraglomerüler hipertansiyonun başlamasından sonra, Ang II, podositte Notch1 ve Snail sinyallemesinin sürekli aktivasyonu yoluyla glomerüler hasarın sürdürülmesinde önemli bir rol oynamakta ve sonunda nefrin ekspresyonunun kalıcı olarak regüle edilmesine yol açmaktadır (24).

Podositlerin boyutlarında, yapısında ortaya çıkan fenotipik etkiler patofizyolojik olarak etkilenmesinin morfolojik değişikliklerinin ortaya çıkışını işaret etmekte ve selektivite bozulmaktadır. Bu değişiklikler, tipik yarık-diyafram yapılarının kaybolmasıyla sonuçlanarak protein kaçağının artmasına yol açmaktadır. Böylece seçici geçirgenliğin artışı ile beraber aşırı protein yüküne maruz kalmaktadır. Podositler tarafından aşırı protein alımının bir diğer sonucu da, proteinürik glomerülopatilerde podosit kaybının ek bir nedeni olan hücre apoptozuna katkıda bulunan transforming growth factor- β (TGF- β) üretimini de indüklemesidir.

Son olarak, podositler tamamen işlevsel bir endotelin (ET) sistemine sahiptir ve kanıtlar, ET-1'in böbrek hücrelerinde bu hücrelerin yapısal ve fonksiyonel değişimini desteklemede ki rolünü vurgulamıştır (25). Bu olasılık, ET reseptör antagonistlerinin, kısmen podosit kaybının azalmasına atfedilen tip 1 diyabetik hayvanlarda proteinüri ve glomerüler hasar gelişimi üzerindeki yararlı etkileri ile desteklenmektedir (23).

Mezanjiyal hücreler, podositlerle yakından etkileşen glomerüler fonksiyonel ünitenin kritik bir parçasıdır. Bir hücre tipindeki değişiklikler diğerlerinde değişikliklere neden olabilir. Podositler tarafından üretilen sitokinlerin mezanjiyal hücreleri etkileyip etkilemediği henüz net olarak tanımlanmamıştır, ancak podosit hasarının sıklıkla mezanjiyal hücre proliferasyonu ile sonuçlandığı gözlemi, sitokinler aracılığıyla hücre iletişiminin varlığını desteklemektedir (26). Ayrıca, podosit anormalliklerine, TGF- β haberci RNA'nın up regülasyonu ve sonuçta mezanjiyal hücrelerin miyofibroblastlar, anormal hücre dışı matriks birikimi ve glomerüloskleroza farklılaştıran indüklenmiş proteinin üretimi eşlik etmektedir (27). Protein kaynaklı hücre hasarına sekonder podosit kaybı, glomerüler endotelial fenestraların oluşumunu etkileyen ve sonunda endotelial hücre apoptozunu etkileyen, podositler tarafından yapısal olarak ifade edilen

ve salgılanan bir molekül olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretiminin azalmasına yol açabilmektedir. Bununla birlikte VEGF'nin idrar akışına karşı endotel hücrelerine nasıl ulaştığı henüz bilinmemektedir. Tersine, in vitro kanıtlar, glomerüler endotelial hücrelerde VEGF'nin bloke edilmesinin, podositlerden nefrin dökülmesine neden olan ve glomerüler protein geçirgenliğinin daha fazla işlev bozukluğuna yol açan ET-1'in salınımını arttırdığını göstermiştir (28).

Plazma proteini ile ilişkili faktörlerin aşırı miktarlarının glomerüler ultrafiltrasyonu tübülointerstisyel hasarı tetikler ve ayrıca glomerüler hastalığın tübülointerstisyel kompartman üzerindeki etkilerini artırır. Proteinürik ultrafiltrattaki zararlı maddeler, tübüler apoptoz, ikincil jenerasyon enflamatuar mediatörleri ve peritübüler inflamasyon ile tübüler epitel hasarını tetikleyebilmektedir. Artan üriner protein konsantrasyonunun toksik hasara yol açtığı mekanizmalar çok faktörlüdür ve çok sayıda hücrel hasar yolu arasındaki karmaşık etkileşimleri içermektedir (29). Tubulointerstisyel hastalık, ilk tetikleyiciden veya yaralanma bölgesinden bağımsız olarak tüm kronik ilerleyici böbrek hastalıklarında yaygındır. Bir zamanlar glomerüllere zarar veren patolojik olaylara önemsiz bir sonuç olarak bakılmaktaydı, fakat şimdi tubulointerstisyel hastalık böbrek hastalığının ilerlemesinde önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir.

Şimdi, sadece bir hasar belirteciden ziyade, proteinlerin anormal ultrafiltrasyonunun böbrekte toksik olabileceğine ve glomerüler, tübüler ve interstisyel hücreleri hedefleyen ve sonunda son dönem böbrek hastalığının ilerlemesini teşvik eden karmaşık yolları ve araçları aktive ettiğine dair açık kanıtlar vardır. Ayrıca, tubulointerstisyel hasar da proteinürik olmayan böbrek hastalıklarında yaygındır ve SDBY'ye ilerlemeleri için kritiktir. Progresif proteinürik ve proteinürik olmayan böbrek hastalıklarının patofizyolojik mekanizmalarında daha fazla bilgi, KBH'nin önceki aşamalarında müdahaleye izin veren ve yeni potansiyel tedavilere yol açabilecek yeni biyobelirteçleri araştırmak için etkili olacaktır (30).

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığında Klinik Prezantasyon

KBH tipik olarak serum kimya profili ve idrar çalışmaları ile rutin tarama yoluyla veya tesadüfi bir bulgu olarak tanımlanır. Daha az sıklıkla, hastalar semptomlarla başvurabilmektedir; gross hematüri, "köpüklü idrar" (albüminüri belirtisi), noktüri, yan ağrısı veya azalmış idrar çıkışı gibi. KBH ilerlemişse, hastalar yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, kusma, metalik tat, istenmeyen kilo kaybı, kaşıntı,

mental durum değişiklikleri, dispne veya periferik ödem bildirebilmektedirler. Bilinen veya şüphelenilen KBH'si olan bir hastayı değerlendirirken, klinisyenler sistemik nedenleri (örn. hemoptizi, döküntü, lenfadenopati, işitme kaybı, nöropati) veya idrar tıkanıklığı (örn. idrar aciliyet, sıklık veya eksik mesane boşalması) mutlaka göz önünde bulundurmalıdırlar (31). Ayrıca, hastalar potansiyel nefrotoksinlere (örn. steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), fosfat bazlı bağırsak preparatları, aristolohik asit gibi bitkisel tedavileri, gentamisin gibi antibiyotik tedavileri ve kemoterapiler), nefrolitiazis öyküsü veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, komorbiditelerin varlığı (örn. hipertansiyon, diyabet, otoimmün hastalık, kronik enfeksiyonlar) aile böbrek hastalığı öyküsü ve varsa orak hücre özelliği gibi bilinen diğer genetik risk faktörleri yönünden de değerlendirilmelidirler (32-34) .

Ayrıntılı bir fizik muayene, KBH'nin altında yatan nedenle ilgili ek ipuçları sağlayabilmektedir ve hastanın damar volüm durumunun dikkatle değerlendirilmesini mutlaka içermelidir. Damar volümünün azalmasının belirtileri azalmış oral alımı, kusmayı, ishali veya aşırı idrar yapmayı yansıtabilirken, aşırı yük belirtileri dekompanse kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği veya nefrotik sendromdan kaynaklanabilir. Retina muayenesinde retinopati varlığı, uzun süredir hipertansiyon veya diyabet olduğunu düşündürmektedir. Karotis veya abdominal aortada ateroskleroza olan hastalarda renovasküler hastalık olabilir. Böğür ağrısı veya genişlemiş böbrekler mevcudiyetinde, obstrüktif üropati, nefrolitiazis, piyelonefrit veya polikistik böbrek hastalığı düşünölmelidir. Nöropati ise diyabet veya daha az yaygın olarak vaskülit veya amiloidozdan kaynaklanabilmektedir. Deri bulguları döküntü (sistemik lupus eritematozus, akut interstisyel nefrit), ele gelen purpura (Henoch-Schonlein purpurası, kriyoglobülinemi, vaskülit), telanjiektazi (skleroderma, Fabry hastalığı) veya geniş skleroz (skleroderma) içerebilmektedir. İleri KBH hastalarında solgunluk, cilt eksizyonları, kas kaybı, asteriks, miyoklonik atımlar, zeka geriliği, değişen zihinsel durum ve perikardiyal sürtünme görölebilmektedir (30).

2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığında Renal Replasman Tedavileri (RRT)

Her yıl RRT'ye başlayan hasta sayısı, ölkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Çoğu ölkede milyon nüfus başına insidans son on yılda istikrarlı bir şekilde artmış olsa da, bazılarında son yıllarda bir düşüş görölmüştür. RRT insidansı birçok faktörden etkilenir: SDBY, özellikle diyabete yol açabilecek hastalıkların insidansı ve prevalansı; sağlık sistemlerinin KBH tanımlama ve SDBY'ye ilerlemeyi

yavaşlatma yeteneği, RRT'nin başladığı böbrek fonksiyon seviyesi ve RRT sağlamak için kaynakların mevcudiyeti gibi. RRT maliyetli ve zaman alıcıdır; bir kez başladığında, uzun yıllar devam edebilir. SDBY'ye ulaşması muhtemel tüm hastalar, aileleri ve bakıcıları için erişilebilir buldukları bir biçimde verilen gelecekteki tedavi seçenekleri hakkında eğitim de dahil olmak üzere fiziksel ve psikolojik hazırlık gerektirmektedir.

Diyalize başlamak için doğru zamanı belirlemek için kullanılacak tek bir yöntem yoktur. Düşük GFR, yükselen serum fosfat ve düşen serum bikarbonat, SDBY'yi gösterebilmektedir, ancak bu seviyelerin kas kütlesi ve protein alımından da etkilendiği göz önünde tutulmalıdır. Düşen serum albümini seviyesi üremiye sekonder yetersiz beslenmede olduğu gibi enflamatuvar durumları da gösterebilmektedir.

Diyalizin başlangıcındaki GFR, son yıllarda istikrarlı bir şekilde artmıştır ve ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. Japon hastaların diyaliz başlangıcında ortalama GFR (ml/dak/1.73 m²) 1989'da 5,0'dan 2007'de 6,5'e yükseldiği gösterilmiştir (35). Birleşik Krallık'ta diyalizin başlangıcındaki ortalama GFR, 1997'de 6'dan 2014'te 8,6'ya yükseldiği de gösterilmiştir (36). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1996'da, SDBY vakalarının% 13'ü RRT'ye 10 ml / dak / 1.73 m² veya daha yüksek bir GFR ile başladığı tespit edilmiştir. Bu değer 2010'da %43'e yükselmiştir, ancak 2015'te %39'a düştüğu tespit edilmiştir (37). KBH popülasyonunun yaşlanması, diyalizin daha erken başlatılmasına katkıda bulunmuş olabilir; Japonya'da diyaliz başlangıçtaki ortanca yaş 1989 ile 2007 arasında 59'dan 68'e yükseldiği bulunmuştur (35).

SDBY hastalarında periton diyalizi (PD) ve HD tedavilerini seçimleri arasında ülkeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Sağlık harcamaları yüksek, yeterli ekipman ve eğitilmiş personel sayısı fazla ülkelerde HD tercih edilmektedir. SDBY hastalarının çoğu PD veya HD ile tedavi için uygundur. Retrospektif ve prospektif randomize olmayan karşılaştırmalı çalışmalar, her iki yöntem için de tutarlı bir sağkalım avantajı gösterememiştir. Koroner kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda PD'nin uzun vadede HD'den daha eksik yönlerinin olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır (38). Bu durum, hızlı sıvı değişimlerinden kaçınarak ve kalpte daha az iskemik “stres” e neden olarak PD'nin bu tür hastalar için daha “iyi” olduğu konusunda yaygın olarak ifade edilen bir görüşle çelişmektedir. PD'den HD'ye tedavide değişiklik, özellikle ayrıntılı bir biçimde planlanmadığında, hastaneye yatış ve mortalite için artmış bir risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur (38).

2.1.5.1. Hemodiyaliz

HD sisteminin amacı hastadan diyaliz cihazına kanı güvenli bir şekilde vermek, üremik toksinlerin ve fazla sıvının etkin bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlamak ve temizlenen kanı hastaya geri vermektir. Diyaliz sisteminin ana bileşenleri ekstrakorporeal kan devresi, diyalizör, diyaliz makinesi ve su arıtma sistemidir (39).

HD geleneksel olarak haftada üç tedavi seansında uygulanmaktadır. Bu, böbrek fonksiyonunun HD ile değiştirilmesinin fizyolojik faydaları ile HD uygulama zorlukları arasında pratik bir uzlaşma yapılarak geliştirilmiştir. Seans başına ortalama 3 ila 5 saatlik tedavi süreleri yaygın kullanım zamanıdır. Diyalizör, yarı geçirgen bir zar boyunca çözünen maddelerin ve sıvının ters akım aktarımını sağlamaktadır. Yarı geçirgen diyaliz membranı kan bölmesini diyalizat bölmesinden ayırmaktadır. Eskiden selüloz yapıda olan membranlar şimdilerde poliakrilonitrit, polisülfon, polikarbonat, poliamid ve polimetilmetakrilat gibi daha biyolojik olarak uyumlu olduğu düşünülen tamamen sentetik malzemelerden yapılmaktadır. Moleküllerin diyaliz membranı boyunca taşınması (1) konsantrasyon gradyanından (difüzyif taşıma) ve (2) membran boyunca hidrostatik basınç gradyanından (konvektif taşıma) kaynaklanmaktadır ve membran gözenek boyutuna bağlıdır. Üre için diyalizör kütle transfer alanı katsayısı (KoA) teorik olarak mümkün olan maksimum üre klirensinin (ml / dak) bir ölçüsüdür. Diyalizör verimi, düşük (<500 ml / dak), orta (500 ila 700 ml / dak) ve yüksek (> 700 ml/dak) gibi üre için KoA'ya göre kategorize edilebilmektedir. Yüksek akımlı diyalizörler, β_2 -mikroglobulin (moleküler ağırlık 11,800 d) gibi daha büyük moleküllerin geçişine izin verecek kadar büyük gözeneklere sahiptir. Su geçirgenliği, saatte transmembran ultrafiltrasyon hacmini ve milimetre cıva cinsinden hidrostatik transmembran basıncının birimini tanımlayan ultrafiltrasyon katsayısı (Kuf) ile tanımlanır. Yüksek akımlı diyalizörlerde Kuf 80 ml/sa/mm Hg kadar yüksek olabilmektedir (30).

Ekstrakorporeal devrede kan pıhtılaşmasını önlemek için fraksiyone edilmemiş veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılmaktadır. İlaç sürekli heparin infüzyonu, tekrarlanan heparin bolusları veya tek bir DMAH bolusu şekillerinde kullanılabilir. Kanama riski yüksek olan veya heparine kontrendikasyonları olan hastalar için salin yıkamaları, bölgesel sitrat antikoagülasyonu, prostasiklin, danaparoid, argatroban (doğrudan trombin inhibitörü) ve lepirudin (rekombinant hirudin) gibi alternatifler mevcuttur. Genel olarak sabit infüzyon heparin, 2000 IU'luk bir başlangıç

bolusu ve ardından seansın bitiminden 30 ila 60 dakika önce durdurulmuş heparin infüzyonunu (800 ila 1200 IU / s) yoluyla uygulanmaktadır. Tekrarlanan bolus yöntemi ise, başlangıç heparin bolusu (örn., 4000 IU), 2 saat sonra ikinci bir bolus (örn., 1000 ila 2000 IU) şeklinde uygulanmaktadır. Artık günümüzde birçok merkezde DMAH seçilmiş antikoagülan olarak görülmektedir. Antikoagülasyon tedavilerinden sonra Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel Tromboplastin zamanı (aPTT), kanama zamanı gibi kanama belirteçlerine rutin olarak bakılmalıdır (30).

Standart 4 saatlik bir HD seansı hastayı 120 ila 160 litre suya maruz bırakır. Suyun kimyasal kalitesi için standartlar yaygın olarak kabul edilmektedir, ancak kabul edilebilir bakteri ve endotoksin kontaminasyonu seviyeleri hakkında daha az fikir birliği vardır. Genellikle 0.25 endotoksin birimi (AB) / ml'nin altındaki endotoksin konsantrasyonları önerilmektedir ve birçoğu diyaliz cihazı 0.06 EU / ml veya daha düşük bir kullanımı desteklemektedir. Belediye su kaynakları HD hastaları için toksik olan çeşitli kirletici maddeler içerebilir. Alüminyum ve kloraminler gibi su kaynağına eklenen maddeler önemli morbiditeye neden olur. Hastanın alüminyum maruziyetinin muhtemel olduğu durumlarda plazma alüminyum konsantrasyonunun düzenli olarak ölçülmesi önerilir. Bakır ve çinko, sıhhi tesisat bileşenlerinden sızabilmektedir ve hemolize neden olabilmektedir.

Gram-negatif bakteriler tarafından üretilen endotoksinler ve bu endotoksinlerin parçaları diyalizle ilgili bazı semptomlardan sorumlu olabilmektedir. Ultra saf su, yüksek akımlı diyalizatörlerle kullanım için uluslararası kurallar tarafından tavsiye edilmektedir. Çevrimiçi hemodiyafiltrasyon (HDF) için kullanılan suyun neredeyse steril olması ve pirojenik olmaması gerekmektedir, böylece ultra saf su kriterlerini karşılamaktadır.

Üremik toksinler geleneksel olarak moleküler ağırlıklarına ve bağlanma özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. Üremik toksinlerin listesi yapılan çalışmalarla beraber artmakta ve güncellenmektedir (40).

Diyaliz yeterliliği eskiden en iyi uzun vadeli sonuçla ilişkili diyaliz dozunun reçete edilmesi ve verilmesi olarak tanımlanırdı. Bununla birlikte, onlarca yıl süren yoğun uluslararası araştırmalardan sonra, HD hastalarının sadece mortalite değil, aynı zamanda morbidite ve yaşam kalitesinin de çok sayıda faktöre bağlı olduğu ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, diyaliz dozu ve diyaliz reçetesi ile birlikte modern terimlerle diyaliz yeterliliği, HD tedavisi sırasında hemodinamik stabilitenin ve organ perfüzyonunun korunması dahil olmak üzere intradiyalitik ve interdiyalitik

komplasyonların önlenmesi de dahil olmak üzere başka faktörlerin de göz önünde tutulmasını zorunlu kılmıştır. HD hastaları, protein-enerji malnütrisyonu, iştah azalması, enfeksiyon, hastaneye yatışlar ve diyaliz sonrası atlanılan öğünlere bağılı olarak yetersiz beslenme riski altındadır. Kilogram başına 1.2 g protein ve 30 ila 35 kcal enerjili gıda önerilen günlük alım miktarı malnütrisyonu önlemede uygulanmalıdır. Diyaliz hastalarının beslenme durumu, PCR (veya PNA) ölçümü de dahil olmak üzere klinik ve biyokimyasal yollarla ve biyoimpedans gibi teknik yollarla düzenli olarak değerlendirilmelidir. Gözlemsel veriler, 3.5 g/dl veya daha yüksek albümin seviyelerine sahip hastalarda izlenen intradiyalitik oral besin takviyelerinin faydalı bir etkisini göstermektedir (41).

Hemodiyaliz komplasyonlarına bakıldığında ilk sırada intradiyalitik hipotansiyon gelmektedir. İntradiyalitik hipotansiyon tedavilerin %10 ila %30'unda görülmekte ve asemptomatik ataklardan miyokard iskemisi, kardiyak aritmiler, vasküler tromboz, bilinç kaybı, nöbetler veya ölümlle sonuçlanan belirgin organ perfüzyonu bozuklukları gibi çeşitli komplasyonlara neden olmaktadır (42). Tekrarlayan HD ile indüklenen iskemik kalp hasarı (miyokardiyal iskemi), intradiyalitik hipotansiyonun önde gelen bir nedenidir ve daha yüksek ultrafiltrasyon (UF) oranlarında daha sık görülür fakat daha uzun ve daha sık diyaliz tedavilerinde daha az görülmektedir (43). İntradiyalitik hipotansiyon için acil tedavi, hastayı Trendelenburg pozisyonuna getirerek, UF'yi azaltarak veya durdurarak ve %0.9 izotonik salin (gerekirse ≥ 100 ml) bolusları infüze ederek dolaşımdaki kan hacmini düzeltmektir. Önleyici stratejiler, anemi ve hipoalbumineminin düzeltilmesini ve konjestif kalp yetmezliği veya aritmilerin tedavisini, diyalizden önce antihipertansif ilaçlardan kaçınılmasını ve diyalizden önce ve diyaliz sırasında yiyeceklerden kaçınılmasını içermektedir (44).

İntradiyalitik hipertansiyon tedavilerin %8 ila % 30'unda görülmektedir. HD sırasında veya hemen sonrasında hipertansiyon, kardiyovasküler mortalite için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Ayrıca, sistolik kan basıncında intradiyalitik bir artış, hastaneye yatma veya ölüm riskinde artış ile ilişkilidir (45).

İntradiyalitik aritmiler yaygındır ve genellikle çok faktörlüdür. Yetişkin diyaliz hastalarında sol ventrikül hipertrofisi (LVH), konjestif kardiyomiyopati, üremik perikardit, sessiz miyokard iskemisi ve iletim sistemi kalsifikasyonu gibi aritmiye neden olabilecek patolojiler sık görülmektedir. Ek olarak, sıvı, elektrolit ve asit bazlı homeostazdaki sürekli değişiklikler ile birleştirilen polifarmasi intradiyalitik aritmileri hızlandırabilmektedir. Standart 12 derivasyonlu bir elektrokardiogramda maksimum

ve minimum QTc aralığı arasındaki fark olan QTc dispersiyonu, HD'den sonra uzar ve diyaliz hastalarında kardiyak komplikasyonların prognostik bir göstergesi olarak önerilmiştir (30).

Kardiyak arrest 100.000 HD seansta otalama 7 kez görülmektedir ve yaşlılarda, diyabetli hastalarda ve santral venöz kateter kullanan hastalarda daha sık görülmektedir (46). Diyaliz sırasında ani ölümler, haftada üç kez diyaliz alan hastalarda 3 günlük (klasik hafta sonu) interdiyalitik aralıktan sonra daha sık görülmektedir (47).

Arteriyovenöz fistül (AVF) veya arteriyovenöz greftin (AVG) yapımı, ele kan akışının azalmasına neden olabilir. Klinik olarak anlamlı iskemi genellikle sonuçlanmasa da, semptomlar özellikle diyabetik veya periferik vasküler hastalığı olan yaşlı hastalarda nadir değildir. Diyaliz ilişkili steal sendromu üst kol AVF'lerinde (% 4) hem AVG'lere hem de önkol AVF'lerine (% 1) kıyasla daha yaygın görülmektedir (48).

Nörolojik olarak kas krampları, huzursuz bacak sendromu, nöbetler ve baş ağrısı sayılabilmektedir. İntradiyalitik nöbetler hastaların %10'undan daha azında görülür ve fokal yapıdan ziyade genel eğilimi gösterir, ancak kolayca kontrol edilebilmektedir. Bununla birlikte, fokal veya refrakter nöbetler fokal nörolojik hastalık, özellikle kafa içi kanama için değerlendirmeyi gerektirmektedir. Diyaliz hastalarında baş ağrısı yaygındır ve tipik olarak diyaliz sırasında gelişen ve bulantı ve kusma ile birlikte yoğun ve zonklayan bifrontal karakterdedir. Genellikle sırtüstü pozisyon tarafından ağırlaşmakta, ancak görsel rahatsızlıklar yoktur (49).

Hematolojik komplikasyonları ise kompleman aktivasyonu ve diyalizle ilişkili nötropeni, intradiyalitik hemoliz, hemoraji, trombositopeni sayılabilmektedir. Özellikle selülöz yapıli diyalizörlerde kompleman aktivasyonu görülebilmektedir. Bu durum aktivasyon ve dolaşımdaki nötrofillerin endotelial kılcal pulmoner vaskülatüre yapışmasının artmasıyla sonuçlanır, bu da 15 dakika diyalizden sonra geçici nötropeniye, ardından 1 saat sonra geri tepen lökositoya neden olabilmektedir (50). Akut hemoliz, hatalı diyaliz ekipmanı, kimyasallar, ilaçlar, toksinler veya hasta ile ilgili faktörlerden kaynaklanabilmektedir. Kanama komplikasyonları genellikle üremik kanama diyatezini şiddetlendiren intradiyalitik antikoagülasyon kullanımı ile ilişkili olmaktadır. Ek olarak, diyaliz hastaları gastrointestinal arteriyovenöz malformasyonlar subdural, perikardiyal, plevral, retroperitoneal ve hepatik subkapsüler boşluklar ve oküler ön kamara gibi belirli bölgelerde spontan kanamaya eğilimlidirler (30).

Hemodiyalizin kontrendikasyonları mutlak ve göreceli olarak ikiye ayrılmaktadır. Mutlak kontrendikasyonları;

- Vasküler geçişin olmaması
- Hemodiyaliz prosedürlerine ciddi intolerans
- Uygun tesis yokluğudur.

Göreceli kontrendikasyonları ise;

- Zor vasküler geçiş
- Kardiyak yetmezlik
- Koagülopati
- İğne fobisi sayılmaktadır.

2.1.5.2. Periton Diyalizi

PD, dünya çapında yaklaşık 200.000 SDBY hastası tarafından kullanılmaktadır ve toplam diyaliz popülasyonunun yaklaşık %7'sini temsil etmektedir. PD'de periton boşluğu, kalıcı kateter ile günde dört ila beş kez değiştirilen 2 ila 2.5 litre steril, genellikle glikoz içeren diyaliz sıvısı verilerek yapılmaktadır. Diyaliz sıvısı plastik torbalarda tutulmaktadır. PD'de periton zarı, periton kılcal damarları yoluyla endojen bir diyaliz zarı olarak işlev görür. Bu zar boyunca, atık ürünler diyalizat içine yayılır ve fazla vücut sıvısı, glikoz veya diyaliz sıvısındaki başka bir osmotik ajan tarafından indüklenen osmoz UF ile çıkarılır. PD genellikle günde 24 saat ve haftada 7 gün uygulanmaktadır. Çoğu merkezdeki hastaların yaklaşık üçte biri otomatik periton diyalizi (APD; bazen de sürekli döngüsel periton diyalizi (CCPD) olarak da anılır) almaktadır (30).

Hastalar veya bakıcıları PD üstlenmeye yetkinse, kontrendikasyonlar büyük diyafragmatik kusurlar, aşırı peritoneal adezyonlar, cerrahi olarak düzeltilemez karın fıtığı veya akut iskemik veya enfeksiyöz bağırsak hastalığı sayılabilmektedir. PD'ye başlayan hastaların çoğu rekürrent peritonit veya başka kateter ile ilişkili durumlar sebebi ile HD gibi diğer RRT'ye geçiş yapmak zorunda kalmaktadırlar. HD'den PD'ye geçiş ise bu kadar sık olmamaktadır (30).

PD, en azından tedavinin ilk 2 veya 3 yılında HD'ye göre çeşitli avantajlar sunar. İlk olarak PD, nispeten kararlı kan kimyası ve vücut hidrasyon durumu ile ilişkili, küçük çözünenlerin ve fazla vücut suyunun yavaş, sürekli, fizyolojik bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. İkincisi, vasküler erişime gerek yoktur. Vasküler erişimin olmaması ve HD'nin kan-membran temasının olmaması PD'de katabolik uyarıları HD'den daha az belirgin hale getirmektedir. Ayrıca, rezidüel böbrek fonksiyonu, PD hastalarında HD hastalarına göre daha iyi korunmaktadır.

PD ev tabanlı bir terapidir ve çoğu hasta değişimlerini kendileri yapmak üzere eğitilmektedir. Genel olarak, ev diyalizi hastaları, diğer diyaliz türlerinden daha iyi bir yaşam kalitesine sahiptir. Hastane ziyaretlerinin sayısı azalır ve seyahat kabiliyeti artmaktadır. Ayrıca, birkaç çalışma, transplantasyondan sonra PD hastalarında gecikmiş greft fonksiyonunun daha düşük insidans ve şiddette olduğunu göstermiştir (51). Çocuklarda PD (genellikle APD) tercih edilen diyaliz yöntemidir, çünkü invaziv olmayan ve sosyal olarak kabul edilebilir bir yöntemdir ayrıca hastane ziyaretlerini azaltır ve çocuğun okula gitmesine izin vermektedir.

Kateterle ilişkili komplikasyonlar, önemli ölçüde morbiditeye neden olmakta, bazen kateterin çıkarılmasını zorlamaktadır. Kateterle ilgili sorunlar, tüm hastaların %20'sine kadar HD'ye kalıcı transferin nedenidir. İdeal olarak, kateterler deneyimli ve uygun şekilde eğitilmiş bir operatör tarafından steril koşullar altında ameliyathanede yerleştirilmelidir. Operasyondan önce, Staphylococcus aureus'un nazal taşınmasının lokal olarak uygulanan antibakteriyel ajanlarla (mupirosin gibi) ortadan kaldırılması, çıkış yeri enfeksiyon oranlarını önemli ölçüde azaltır. Birinci veya ikinci kuşak sefalosporinin tek doz ameliyat öncesi intravenöz dozu da önerilmektedir. Vankomisine dirençli enterokok gelişimini önlemek için vankomisin profilaktik bir ajan olarak kullanılmamalıdır (30).

Periton diyalizinin kontrendikasyonları ise:

- Fonksiyonel olmayan peritonel kavite
 - Peritonal Fibrozis
 - Plöroperitoneal Kaçak
 - Kullanılmayan Peritonal Kavite (Vücut Kitle İndeksi ≥ 35 kg/m²)
 - Cerrahi Kontrolde Olmayan Herni
 - Diyalize Devam Edememe
- Ciddi Hiperkalemi
- Ciddi Respiratuvar Yetmezlik
- Akut İskemik veya Enfektif Barsak Hastalıkları
- Yüksek Volüm Yüklenmesi sayılmaktadır.

2.1.5.3. Böbrek Transplantasyonu

Böbrek nakli, geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği hastalarına yüksek kaliteli yaşam yılları sağlayan modern tıbbın önemli bir ilerlemesi olarak kabul edilmektedir. Böbrek transplantasyonu 50 yıl önce deneysel, riskli ve çok sınırlı bir tedavi seçeneğiydi, şimdi 80'den fazla ülkede rutin bir klinik uygulamadır. En fazla sayıda nakil ABD, Çin, Brezilya ve Hindistan'da yapılırken, nakile en rahat ulaşabilme ise Avusturya, ABD, Hırvatistan, Norveç, Portekiz ve İspanya gibi ülkelere aittir (52).

Böbrek naklinin, diyalize kıyasla uzun süreli sağkalımı artırdığı tespit edilmiştir. ABD'de transplantasyon bekleme listesinde yer alan 46.164 hastada yapılan bir çalışmada, 1991-1997 yılları arasında, transplantasyon alıcıları için mortalite, 3 yıldan fazla takip sonrasında transplant bekleme listesinde kalanlara göre %68 daha düşük olduğu bulunmuştur (53).

Böbrek transplantasyonunun kontrendikasyonlarına baktığımızda

Kesin kontrendikasyonlar:

- Akut Malign Durumlar(Melanom dışı deri kanserleri hariç)
- HIV bulaşı olanlar
- Aktif enfeksiyonu olanlar
- Kronik hastalıkları olanlar
- Kontrol altında olmayan psikoz durumları
- Madde bağımlılığı
- Son dönem kalp, akciğer veya karaciğer patolojilerine sahip olanlar

Göreceli kontrendikasyonlar:

- Akut koroner durumlar veya ileri kalp yetmezliği
- Karaciğer sirozu veya hepatik fibrozis
- İleri yaş
- Morbid obezite
- Sigara kullanımı
- Aktif peptik ülser
- Kötü psikososyal ortamda yaşam sayılabilmektedir.

2.2. Üremik Sendrom

Üremi hastaların SDBY'ye giderken kanlarında ki artan toksinlerin sebep olduğu durumdur. Üremik sendrom terimi yüksek kan üre ve kreatinin düzeylerinin ortaya çıkmasıyla ortaya çıkan toksik atıkların, eksiklik durumlarının ve elektrolit bozukluklarının da dahil olduğu böbrek yetmezliği ile ilgili sayısız sonuçları temsil etmektedir (54).

2.2.1. Patofizyolojisi

Böbrek çok sayıda fonksiyona sahiptir, ancak birincil işlevi optimal hücre ve doku metabolizması için homeostazi korumaktır. Bunu çözünen madde ve su naklini dengeleyerek, metabolik atıkları atarak, besin maddelerini koruyarak ve asit ve bazları düzenleyerek yapmaktadır. Böbrek ayrıca endokrin fonksiyona sahiptir ve kan basıncının, eritrosit üretiminin ve kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi için sırasıyla renin, eritropoetin ve dihidroksivitamin D3 hormonlarını salgılamaktadır. Ayrıca aminoasit metabolizmasında etkileri vardır; glukoneogenezin gerçekleştiği ikinci organdır (54).

Yukarıda açıklanan fonksiyonlarda bir dengesizlik meydana geldiğinde, üremik sendrom olası sonuçtur. Üremik veya toksik semptomlara katkıda bulunan spesifik mekanizmalar bilinmemekle birlikte, tipik olarak tek bir üremik toksinin etkisi yerine kanda artan moleküller, önemli hormon eksiklikleri ve metabolik faktörler dahil olmak üzere birçok faktörlerin kombinasyonunu içermektedir. Tüm bu faktörler vücudun neredeyse bütün sistemlerini etkilemektedirler (54).

2.2.2. Klinik Bulguları

2.2.2.1. Kardiyovasküler Etkileri

Kalp hastalığı üremik hastalarda ölümlerin %50'sinden fazlasını oluşturur ve diyalize başlayan hastaların %60'ından fazlasında LVH, sol ventrikülde genişleme ve / veya kardiyak disfonksiyon dahil ekokardiyografik belirtiler mevcuttur (55). Birleşik Devletler Böbrek Veri Sistemi (USRDS) tarafından 2002 yılında toplanan verilere göre, SDBY'li 86.739 hastanın %22.9'unda hipertansiyon öyküsü vardı, bu da LVH ve konjestif kalp yetmezliğine katkıda bulunmaktadır. Hipertansiyon tedavisi, KBY'nin ilerlemesini yavaşlatmak ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmak için tedavide en önemli basamağı oluşturmaktadır. KBH'li hastalar genellikle hipertansiyon

tedavisi için çoklu ilaç tedavisine ihtiyaç duymaktadırlar. Önemli koroner arter hastalığı, serebral vasküler hastalık veya diyabetik postural hipotansiyon gibi nispi kontrendikasyonlar mevcut olmadığı sürece kan basıncı ortalama 95 mmHg'ye veya daha düşük bir değere düşürülmelidir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya Ang II reseptör blokerleri, kan basıncını düşürmeden idrar proteini atılımını azaltmada ek bir etkiye sahipken, hipertansiyon tedavisi için tercih edilen ilk ilaçlardır (56).

KBH'li hastalar ayrıca sıklıkla hızlandırılmış aterosklerozis nedeniyle yüksek koroner arter hastalığı prevalansı sahiptirler. Lipoprotein lipazın aktivitesi üremide azalmaktadır, böylece çok düşük yoğunluklu lipoprotein düşük yoğunluklu lipoproteine dönüşümü gerçekleştiremez; hipertrigliseridemi oluşmaktadır. Tedavi, sıkı diyet yönetimi ve uygun yerlerde hiperlipidemi ilaçlarının agresif kullanımını içermektedir (54).

Sekonder hiperparatiroidizm, miyokard, kalp kapakçıkları ve arterlerde metastatik kalsifikasyona katkıda bulunarak kardiyovasküler sistemi daha da karmaşık hale getirmektedir. Ayrıca üremik hastalarda perikardit, plevral efüzyon ve bazen de asitle giden üremik serozit sendromu görülebilmektedir. Seröz boşluklardaki bu sıvı birikimleri kılcal permabilitedeki kusurlara ikincildir. Perikardit hemorajik ve fibrinotik olabilmekte hatta kalp tamponatlarına neden olabilmektedir (54).

2.2.2.2. Sıvı Elektrolit Bozuklukları

Hiperkalemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, hipomagnezemi ve artmış anyon açıklığı asidoz, üremik sendrom ve SDBY'nin belirtilerindedir. Potasyum dengesi genellikle GFR 10 mL / dak / 1.73 m²'den az olana kadar bozulmadan kalmaktadır. Hiperkaleminin hem endojen hem de ekzojen nedenleri vardır. Hiperkaleminin endojen nedenleri herhangi bir nedenle hücresel yıkımı içerirken, ekzojen nedenler diyet ve ilaçları (NSAİİ, ACE inhibitörleri) içermektedir.

Metabolik asidoz öncelikle böbrek kütlesi kaybından kaynaklanmaktadır. Hasarlı böbrekler, diyet proteinlerinin metabolizması tarafından üretilen 1 mg / vücut kg başına asidi tamponlayamamaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalar pozitif hidrojen iyonu dengesinde olmasına rağmen, arteryel kan pH'ı 7.33-7.37'de tutulmakta ve serum bikarbonat konsantrasyonu nadiren 15 mEq / L'nin altına düşmektedir. Büyük kalsiyum fosfat molekülleri, fazla hidrojen iyonlarını kemik tamponunda depolamaktadır. Fakat bu durum daha sonra büyük bir kas-iskelet sistemi bozukluğu olan böbrek yetmezliğinin

renal osteodistrofisine katkıda bulunmaktadır. Böbrek yetmezliğinde metabolik asidoz tedavisinin amaçları, 20 mEq / L'den daha yüksek bikarbonat seviyesinin ve 7.35'den daha yüksek bir pH seviyesinin sağlanmasıdır. Bu seviyeler, sodyum bikarbonat takviyesi ile gerçekleştirilebilmektedir (54).

2.2.2.3. İskelet Sistemi Bozuklukları

Renal osteodistrofi, osteitis fibroza, osteomalazi ve aplastik kemik hastalığı dahil olmak üzere böbrek hastalığı olan hastalarda gözlenen çeşitli kemik durumlarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Osteitis fibroza, yüksek seviyelerde paratiroid hormonunun (PTH) sonucu olarak ortaya çıkmakta, fibroz ve kemik inflamasyonu ile karakterize olmaktadır. D vitamini eksikliğinden kaynaklanan kemik dokusunun yumuşaması osteomalaziye neden olmaktadır. Düşük kemik sirkülasyonu, deaktive kemik hücresi ve aşırı osteoid ile karakterize olan aplastik kemik hastalığı, aşırı baskılanmış PTH düzeylerinden veya alüminyum toksisitesinden kaynaklanabilmektedir. Hiperparatiroidiye benzer şekilde, böbrek osteodistrofisi, kalsiyum, fosfat, D vitamini, PTH ve metabolik asidozun yanı sıra sağlıklı kemiğin idamesi için gerekli olan hücre reseptörleri ve hücre içi mekanizmaların karmaşık etkileşiminin bozulmasından kaynaklanmaktadır (54).

2.2.2.4. Endokrin/Metabolik Bozukluklar

Üremik sendromda hiperparatiroidizm ve artan insülin direnci görülebilmektedir. Böbrek hastalığında PTH seviyeleri sıklıkla yükselir. Sekonder hiperparatiroidizm, böbrek hastalığında PTH'nin sentezini, salgılanmasını veya bozulma oranını etkileyen çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır. Bunlar arasında D vitamini azalması, kalsitriol direnci, düşük serum kalsiyum, yüksek serum fosfat ve PTH'ye karşı azalan yanıt sayılabilmektedir. Hiperparatiroidizmin temel sonucu, daha önce tartışıldığı gibi osteodistrofidir. Tedavi, diyet fosfat kısıtlaması, oral fosfat bağlayıcı ajanlar, D vitamini takviyeleri ve fosfat ve kalsiyum seviyelerinin titiz takibini içermektedir (54).

GFR 10-20 mL/dak/1.73 m²'den az olduğunda glikoz intoleransı oluşabilmektedir. Bu durumun nedeni, insülin, metabolik asidoz ve hiperparatiroidizme karşı doku duyarsızlığına ikincil olarak, insülin salınımını ve salgılanmasını etkileyen periferik insülin direncidir. Tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikler nedeniyle üremik hastada tiroid hastalığının teşhisi zor olabilir. Yaygın laboratuvar bulguları arasında artmış bir triiyodotironin resin alımı, tiroksinin periferik olarak triiyodotironine

dönüşümünün bozulmasından kaynaklanan düşük triiyodotironin seviyesi ve normal tiroksin seviyeleri yer alabilmektedir. Tiroid uyarıcı hormon seviyeleri genellikle normal bulunmaktadır. Guatr, böbrek yetmezliği olan hastaların üçte birine kadar bulunmakta, bu nedenle teşhis edildiğinde replasman gerekmektedir (54).

2.2.2.5. Nörolojik Bozukluklar

Üremik ensefalopati, GFR 10-15 mL/dak/1.73 m²'nin altına düştüğünde başlamaktadır. Hem hiperparatiroidizm hem de 12-15 mg/dL'yi aşan kalsiyum düzeyleri SDBY hastasında ensefalopatiye katkıda bulunmaktadır. Nörolojik işleyişi değerlendirmek için kapsamlı bir nörolojik muayene yapmak ve semptomları değerlendirmek gerekmektedir. Belirtiler arasında odaklanma problemleri, letarji, konfüzyon yer alabilmekteyken, tedavi edilmezse koma durumları gözlenebilmektedir. En ciddi vakalarda, bu semptomlara üremik toksinler ve muhtemelen anemiye ikincil olarak beyindeki oksijen azalması neden olmaktadır. GFR ve kalsiyum seviyelerini koruyarak nörolojik belirtiler en aza indirilebilmekte ve diyaliz başladığında sıklıkla azalmaktadır (57).

Nöropati diyalize girme seviyesine gelmiş SDBY hastalarının %65'ine yakın hastada bulunmaktadır. Tipik olarak, duyu motor fonksiyonunun bozulduğu periferik nöropatiler olarak kendini göstermektedir. Hastalarda izole veya çoklu nöropatiler oluşabilmektedir. Nöropatilerin bazı bulguları ise duyu bozuklukları, huzursuz bacaklar ve azalmış derin tendon refleksi kaybı olmaktadır (57).

2.2.2.6. Hematolojik Bozukluklar

2.2.2.6.1. Anemi

SDBY hastasında aneminin birincil nedeni yetersiz eritropoetin üretimidir. Anemi ayrıca B12 vitamini ve demir eksikliği, hemoliz, kısa eritrosit ömrü ve / veya bastırılmış kemik iliği ile ilişkili olabilmektedir. Aneminin yaşamı tehdit eden en büyük etkileri kardiyovasküler sistemde ortaya çıkmaktadır. LVH ve konjestif kalp yetmezliği en korkulan durumlardır. Anemi ise bu durumları şiddetlendirebilmektedir. Aneminin sonucu olarak ortaya çıkan diğer belirtiler arasında aerobik kapasitenin azalması, genel durumun bozulması ve zayıf kognitif fonksiyonlar yer almaktadır (54).

Uzun süreli anemi tedavisi sırasında önerilen hedef, 11-12 g / dL hemoglobin ve % 33-36 hematokrit seviyelerinin yakalanmasıdır. Tedavide subkutan veya parenteral

eritropoetin, haftada 80-120 U / kg'lık bir doz ile tatbik edilmektedir. Serum ferritin seviyesi 100 mcg / mL'den az olduğunda demir takviyeleri (günde bir ila üç kez 325 mg demir sülfat) önerilmektedir (54).

2.2.2.6.2. Koagülopati ve Platelet Fonksiyon Bozuklukları

SDBY ve üremi hastalarda platelet sayılarını düşürürken kanama zamanını da uzatmaktadır. Bu duruma üremik kanama denilmektedir, oluşma nedeni platelet ve faktör 8'in fonksiyonundaki bozukluklardır. Plateletler aşırı adhezyon ve agregasyon göstermektedirler ve bu nedenle dolaşımda düzgün çalışmamaktadırlar. Semptomlar peteşiler, purpura ve artmış morarma ile kendini gösterebilmekte ve hastalarda kanama ve yaralanma riski artmaktadır. Tedavinin hematokrit düzeyini %30'a tutmaya odaklanması gerekmektedir. Bu, birçok hastada kanama süresini azaltmaktadır. Üremik kanama genellikle kriyopresipitat, konjuge östrojenler ve diyaliz kullanılarak kontrol edilebilmektedir (57).

2.2.2.6.3. İmmünolojik Fonksiyon Bozuklukları

Üremik hastalar bağışıklığı zayıflamış olarak kabul edilmeli ve bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlara karşı daha hassas oldukları göz önünde tutulmalıdır. İmmünolojik fonksiyonun sürdürülmesi, öncelikle doğru beslenme, el yıkama ve bilinen patojenlerin veya vektörlerin önlenmesi üzerine eğitim yoluyla gerçekleştirilebilmektedir. Hepatit B ve influenzaya karşı antikor tepkileri normal deneklere göre daha az olsa da, KBH olan ve SDBY gelişen ve sonuçta diyalize yaklaşan hastalar için koruyucu aşular hala endikedir ve uygulanabilmektedir (57).

2.2.2.7. Gastrointestinal Bozukluklar

Gastrointestinal semptomlara genellikle üre, metabolik asitler, amonyak salınımı ve diğer metabolik atık ürünleri neden olmaktadır. Metalik tat ve iştahsızlık, böbrek yetmezliğinde genellikle görülen ilk belirtilerdir, bunu mide bulantısı, kusma, anoreksi ve kilo kaybı takip etmektedir. Artan amonyak seviyeleri ağızda ve gastrointestinal sistemde ülserasyonlara neden olabilmektedir. Bozulan kaogülasyon fonksiyonu gastrointestinal kanamaya, gastrit ve peptik ülserasyonlara yol açabilmektedir. Hıçkırık nispeten yaygındır ve üreminin diyaframa tahrişinden kaynaklanmaktadır. Protein kısıtlı bir diyet, bulantı ve kusmayı hafifletmeye yardımcı olabilir ve gastrointestinal semptomların çoğu diyaliz başladıktan sonra azalmaktadır (54).

2.2.2.8. Deri Bozuklukları

Üremi genellikle ciltte kaşıntı ve anormal deri pigmentasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Yüksek plazma kalsiyum seviyeleri, üreminin can sıkıcı bir komplikasyonu olabilen pruritus oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Üremik renk tonu olarak da bilinen sarımsı anormal cilt pigmentasyonu çoğu SDBY hastasında sıklıkla görülmektedir. Bu renk değişimi ekskrete edilemeyen lipokromların ve karotenoidlerin bir sonucudur. Bu belirtiler genellikle diyaliz ve serum kalsiyum seviyelerinin kontrolü ile rahatlamaktadır (57).

2.2.2.9. Reprodüktif Bozukluklar

Üremik sendromdan reprodüktif sistemde etkilenmektedir. Üremik sendromda testosteron, östrojen ve progesteronun plazma seviyelerinde azalma ve folikül uyarıcı hormon ve luteinize edici hormon seviyelerinde artış ile karakterizedir. Kadınlarda libido azalması, cinsel işlev bozukluğu, amenore ve menoraji belirtiler arasındadır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, özellikle GFR değeri $<30 \text{ mL/dk/1,73m}^2$ olan hastalarda yüksek derecede infertilite görülebilmektedir. Bununla birlikte, diyalize giren ve iyi beslenen kadınlarda hamilelik meydana gelebilmektedir. Bu nedenle, SDBY hastalarına kontrasepsiyon tavsiye edilmektedir. Erkek hastalarda ki belirtiler arasında azalmış libido, iktidarsızlık, azalmış testosteron seviyeleri ve kısırlık bulunmaktadır (54).

2.3. Üremik Kaşıntı

2.3.1. Üremik Kaşıntının Klinik Bulguları

KBY'si olan hastalarda pruritusun yoğunluğu ve dağılımı zaman içinde önemli ölçüde değişebilmektedir. CKD-aP derecesi, sporadik rahatsızlıktan gündüz ve gece boyunca hastanın tam huzursuzluğa kadar hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltarak değiştirebilmektedir. Etkilenen hastaların cildi genellikle değişmez, çoğu durumda kuru ve pullu olan kaşıntısız hastalarinkine benzemektedir. Dermatolojik pruritusun aksine, CKD-aP'li hastalarda birincil cilt lezyonları gözlenmemektedir. Bununla birlikte, impetigo, lineer kabuklar, papüller, ülserasyonlar ve daha az sıklıkla prurigo nodularis ile birlikte eksizyonlar, yoğun kaşıma aktivitesine bağlı olarak sekonder cilt değişiklikleri olarak görülebilmektedir (Şekil 2-1)(58).



Şekil 2-1: KBH ile ilişkili pruritusta tipik lezyonlar

CKD-aP'li hastaların %50'sine kadarı yaygın pruritustan şikayetçidir (59). Kalan hastalarda, CKD-aP sırasıyla baskın olarak sırt, yüz ve şantın olduğu kolu etkilemektedir (60). İlginç bir şekilde, hastaların yaklaşık % 25'inde pruritusun diyaliz sırasında veya hemen sonrasında şiddeti artmaktadır. Hastalarda bir kez CKD-aP geliştirdikten sonra, bu semptom çoğu durumda aylarca veya yıllarca sürebilmektedir (61). Genel pruritusu olan hastalarda, dermatolojik, hepatobiliyer, hematolojik, endokrinolojik, nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar, ilaç alımı ve solid tümörler gibi diğer nedenler göz ardı edilmemelidir (58).

2.3.2. Üremik Kaşıntının Epidemiyolojisi

Diyaliz tedavisinin ilk bulunduğu zamanlarda, CKD-aP hastaların %85'ini etkileyen çok yaygın bir problem olmasına rağmen, seksenli yılların sonlarında insidansı %50-60'a düşmüştür (62). Son zamanlarda binlerce hasta üzerinde yapılan geniş çaplı bir araştırma, HD'ye giren hastaların en az %40'ının kronik kaşıntıdan muzdarip olduğunu bildirmiştir (4). Bu çalışma aynı zamanda kaşıntı şikayeti olan hastaların daha yüksek mortalitesini ortaya çıkarmıştır. Bununla birlikte, uyku bozukluğu kontrol edildiğinde bu korelasyonun istatistiksel anlamı kalmamıştır. Genel kanıya ters olarak, diyabetli çocuk hastalarda şiddetli kaşıntı çok nadirdir. PD uygulanan hastalarda CKD-aP prevalansı ile ilgili veriler oldukça azdır. Bununla

birlikte, mevcut olan az sayıda rapor, PD olan hastaların ve HD hastalarının da kaşıntıdan benzer şekilde etkilendiği sonucunu göstermektedir (63). Kaşıntı prevalansı son on yılda potansiyel HD teknikleriyle azalmış olsa da, bu belirti önemli bir klinik semptom olmaya devam etmektedir ve ciddi vakalarda sıklıkla tıbbi bir zorluktur (58).

2.3.3. Üremik Kaşıntının Etyopatolojisi

CKD-aP patogenezi belirsizliğini korumaktadır. KBH'de çeşitli maddeler potansiyel pruritojenler olarak tartışılmıştır; ancak nedensel bir ilişki kurulamamıştır. Diğerlerinin yanı sıra PTH ve histamin tahmin edilebilir pruritojenik faktörler olarak daha yakından araştırılmıştır. PTH'nin, paratiroidektomi sonrası sekonder hiperparatiroidili hastalarda kalıcı pruritusun geliştiği gözlemine dayanan olası bir patojenik faktör olduğuna inanılmaktadır. Fakat başka bir çalışmada bu durumun aksine, PTH, insanlarda intradermal uygulanması üzerine herhangi bir deri reaksiyonu ortaya çıkarmadığı ve etkilenen hastaların cilt biyopsilerinde tespit edilemediği bulunmuştur (64). Bir başka çalışmada Stockenhuber ve arkadaşları, CKD-aP'li hastalarda artmış histamin düzeylerini gözlemlediler ve bu klasik pruritojenin birikmesinin önemli bir rol oynayacağını öne sürmüşlerdir (65). Fakat başka çalışmalarda antihistaminik tedavilerindeki yetersiz cevap oranları ve tipik deri lezyonlarının oluşmaması histaminin patogenezdaki rolüne yönelik soru işaretlerini arttırmıştır (66). İlginç bir şekilde, CKD-aP hastalarında mast hücreleri tarafından salınan başka bir madde olan triptaz düzeylerinde artış gözlenildiği ise tespit edilmiştir (67).

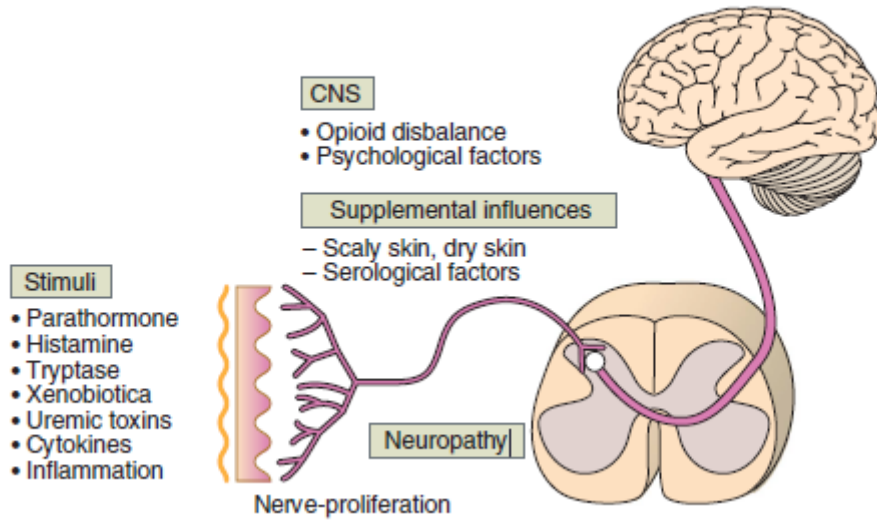
Ksenobiyotik ajanların ve üremi toksinlerinin etkisi henüz belirlenmemiştir. Diğer faktörlerin etkisi, yani A vitamini doku konsantrasyonlarının artması ve kalsiyum ve magnezyum tuzlarının neden olduğu metastatik mikro kalsifikasyonlar hakkında bazı tartışmalarda mevcuttur (68).

Cildin kserozu, böbrek yetmezliği olan çok sayıda hastada tanımlanmıştır ve CKD-aP'de önemli bir patojenik faktör olduğundan şüphelenilmektedir. Bununla birlikte, belirgin kserozu olan birçok hasta ciltlerini nemlendirerek ve hidrate ederek kaşıntıdan kurtulabilmektedirler. Bu nedenle, eğer CKD-aP mevcutsa kserozun kaşıntı sebebi olmaktan çok kaşıntının yoğunluğunu arttırdığı muhtemeldir (69).

Nöropatik değişiklikler, kaşıntıya aracı olan sinirlerin proliferasyonları ve merkezi sinir değişiklikleri üzerinde etyopatolojide özellikle durulmuştur. Kolestatik pruritus benzer şekilde, merkezi m-opioid reseptörlerinin birikmiş endorfinler veya

birikmiş endojen morfinler tarafından arttırılmış uyarılması, CKD-aP'nin bir nedeni olarak önerilmiştir. Bu hipotez, m-opioid reseptör antagonisti naltreksonun oral uygulamasından sonra üremik hastalarda kaşıntıda önemli bir iyileşme gösteren tek bir çalışmada tespit edilmiştir (70). Bununla birlikte, bu pozitif anti-pruritik etki, pruritus ile başvuran HD hastaları üzerine yapılan büyük ölçekli bir çalışmada doğrulanamamıştır. CKD-aP ile ilgili daha yeni bir hipotez, çoğunlukla antagonistik etkili m- ve k-opioid reseptörlerinin, m-reseptör aktivasyonu lehine aktiviteleri arasında bir dengesizlik olduğu yönündedir. Bu nedenle tedavi için k-agonistin uygulanması önerildiği olmuştur (58).

Daha yakın tarihli bazı araştırmalar, ciltte mikro inflamasyonun CKD-aP'de etyopatolojik ilgili bir faktör olarak işaret etmektedir. Bu bağlamda, kronik kaşıntılı HD hastalarının serumunda yüksek seviyelerde c-reaktif protein gözlenmiştir; ayrıca bu hastalarda nispeten artmış proenflamatuar TH1 hücreleri ve artmış interlökin-6 konsantrasyonları tespit edilebilmiştir (71). Şekil 2-2 de potansiyel etyolojik ajanlar özetlenmişlerdir.



Şekil 2-2: KBH ilişkili pruritus potansiyel etyolojik ajanlar

2.3.4. Tedavi Seçenekleri

Kaşıntı bazen aşırı derecede can sıkıcı olabilir ve kontrol edilmesi zor olabilmektedir. Aynı zamanda, CKD-aP'deki terapötik seçenekler sınırlıdır.

Aşağıda, tedaviye en iyi sonuç veren yaklaşımlar sunulmaktadır:

- Topikal tedavi
- Gabapentin
- M-opioid reseptör antagonistleri ile sistemik tedavi ve K agonist
- Anti-enflamatuar etkisi olan ilaçlar
- Fototerapi
- Akupunktur
- Diğerleri

2.3.4.1. Topikal Tedaviler

Nemlendirici yumuşatıcılar kullanarak günlük topikal tedavi, başlangıç tedavisi olarak kabul edilmelidir. Takrolimus ile topikal tedavinin atopik dermatitte egzama ve pruritusu tamamen veya kısmen çözdüğü gösterilmiştir (72). Mikro inflammatuar süreçler CKD-aP patogenezinde yer alabileceğinden, bu ilacı şiddetli CKD-aP ile PD tedavisi alan hastalarda ön çalışmalarda test edilmiştir. Yapılan bir çalışmada hastalar 7 günlük bir süre boyunca en çok etkilenen bölgelere günde iki kez takrolimus % 0.03 merhem uygulamışlar ve tedavi öncesi, sırasında ve sonrasında vizüel analog skala (VAS) üzerinde kaşıntı yoğunluğu skorlamışlardır. Hastalarda takrolimus merhem, tedavi döneminde pruritusu kuvvetle iyileştirmiştir; bununla birlikte pruritus, tedavi bitiminden sonraki günler içinde başlangıç değerlerine geri döndüğü tespit edilmiştir (73).

Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, belirli bitki tohumu yağlarından elde edilen esansiyel bir yağ asidi olan yüksek konsantrasyonlarda gama linolenik asit (GLA) içeren bir krem, CKD-aP'li 17 hasta üzerinde test edilmiştir. Bu randomize çift kör, plasebo kontrollü, crossover çalışmada hastaları, iki tedavi aşaması arasında 2 haftalık bir dinlenme süresi bırakarak, 6 hafta tedavi edilmiştir. Eşleştirilmiş analiz, GLA tedavisinden sonra pruritus yoğunluğunun önemli ölçüde azaldığını, plasebo tedavisinden sonra pruritus skorlarının anlamlı olmayan bir azalma olduğunu gösterdi. Bu araştırma, GLA'nın araç üzerinde gelişmiş bir antipruritik etki gösterebileceğini ve semptomatik rahatlama sağlamada yararlı bir yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (74).

2.3.4.2. Sistemik Tedaviler

Antikonvülzan ve merkezi kalsiyum kanal blokerinden olan gabapentin'in nöropatik ağrısı olan hastalarda ağrı modüle edici bir etki gösterdiği gösterilmiştir. Gunal ve arkadaşlarının CKD-aP semptomu olan ve HD uygulanan 25 hastayı içeren bir çalışmada, 4 hafta boyunca haftada üç kez uygulanan 300 mg oral gabapentin güvenli ve kaşıntıyı azaltmada oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir. VAS ile belirlenen kaşıntı yoğunluğu, tedaviden önce 8.4'ten, 4 haftalık tedaviden sonra 1.2'ye düşmüştür (75).

Peer ve ark.'nın plasebo kontrollü, çift-kör, çapraz çalışma, 1 hafta boyunca oral naltrekson uygulamasının şiddetli CKD-aP'li 15 hastada neredeyse tam bir pruritus remisyonuna yol açtığını göstermiştir (70). Bununla birlikte yapılan başka çalışmalarda bu etki gösterilememiştir (76).

K-opioid reseptörleri öncelikle m-opioid reseptör antagonistik etkilerine aracılık ettiğinden ve k-agonistik ilaçların morfin kaynaklı kaşıntıyı baskıladığı bilindiği için, bu maddelerin kaşıntıyı hafifletebileceği varsayılmıştır. Bu maddelerin, afferent nöron tarafından iletilen kaşıntı dürtüsünü inhibe ederek omurilik seviyesinde etki etmesi muhtemeldir. Nalfurafin oldukça seçici bir k-opioid reseptör agonistidir. CKD-aP'li toplam 144 HD hastası üzerinde yapılan iki randomize çift kör ve plasebo kontrollü çalışmanın meta-analizi, nalfurafinin antipruritik bir etkisini doğrulamıştır (77).

Halihazırda, graft-host reaksiyonlarını ve miyelomu tedavi etmek için bir immünomodülatör olarak kullanılan talidomid, tümör nekroz faktörü-alfa üretimini baskılar ve bu nedenle CKD-aP tedavisinde etkili olabildiği düşünülmüştür. Refrakter üremik pruritus tedavisi için plasebo kontrollü, çapraz, randomize çift-kör bir talidomid çalışması, çalışmanın her iki evresinde de hastaların yaklaşık %55'inde kaşıntı skorlarında iyileşme göstermiştir (78).

2.3.4.3. Fototerapi

1970'lerin sonlarında Gilchrest ve ark Ultraviyole B (UVB) fototerapinin CKD-aP hastaları üzerindeki etkinliğini bildirmişlerdir. Uzun dalga Ultraviyole A (UVA) radyasyon tedavisi kaşıntı yoğunluğunu iyileştirmese de, UVB fototerapi ile tedavi edilen 10 deneğin 9'u kaşıntıda belirgin bir azalma bildirmiştir (79). Fakat UVB ışınlanması ve uzun süreli sistemik immünosüpresyonu takiben cilt maligniteleri riski, özellikle ileri hastalıktan muzdarip bağışıklığı baskılanmış hastalarda veya böbrek nakli sonrası immünosüpresif tedavi alması planlanan hastalarda tartışma konusu olmaya

devam etmektedir. Bu nedenle, hastalar UVB tedavisini düşünmeden önce dikkatle değerlendirilmelidir (58).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Şekli

HD tedavisi alan SDBY hastalarının plazma ve ciltte ki indol metabolit düzeylerinin kaşıntı ölçeklerine göre ayrılmış hasta ve kontrol grupları ile karşılaştırılmasını amaçlayan çalışmamız kesitsel (cross-sectional) ve analitik tipte bir çalışmadır.

3.2. Araştırma Evreni, Örneklem ve Çalışmaya Kabul Kriterleri

Araştırma evrenimizi Malatya il sınırı içinde HD tedavisi alan 350 hasta oluşturmaktadır. Araştırmamızın örneklem büyüklüğü S. Elman ve arkadaşları tarafından yapılan “The 5-D itch scale: a new measure of pruritus” adlı çalışmanın verileri baz alınarak hesaplanmıştır (80). Hesaplama yapılırken güven aralığı %95 ve güç %80 olarak belirlenmiştir. Yapılan örneklem büyüklüğü analizi sonucunda yeterli güç ve güven aralığı değerini sağlayan, ulaşmamız gereken minimum örneklem büyüklüğü sayısının 20 hasta ve 20 kontrol olmak üzere toplamda 40 kişi olacağı bulunmuştur. Araştırma evrenindeki 350 kişi aşağıdaki kabul ve red kriterlerine göre randomize olarak seçilmiştir.

Araştırmaya katılma kriterleri:

- 1- SDBY teşhisi almak
- 2- En az son 6 aydan beri düzenli HD tedavisi almak
- 3- Malatya il sınırı içinde HD tedavisi almak
- 4- Araştırmaya katılmak için onam vermek, sayılmaktadır.

Araştırmadan dışlanma kriterleri

- 1- PD tedavisi alan hastalar
- 2- Kaşıntıya neden olabilecek diğer predispozan hastalıkları olanlar (Kolestaz, kronik karaciğer hastalığı, karsinoid sendrom, nöroendokrin tümörler, bilinen alerji öyküsü)

Yukarıda ki kriterlere uygun olarak çalışma grubu 32 kontrol grubu 29 bireyden oluşmaktadır. Randomize olarak seçilmiştir. Kontrol grupları sağlam kişilerden seçilmiş

olup diğer değişkenler yönünden bias oluşturmayacak şekilde homojen dağılıma özen gösterilmiştir.

3.3. Araştırma Süreci

Çalışmamız Eylül 2019 - Şubat 2020 tarihleri arasında yapılmıştır. Hasta ve kontrol grupları 5-D kaşıntı ölçeğinde 18 ve üstü puan ve VAS skalasında 5 puan ve üstü kişilerin hasta (kaşıntısı olan) ve daha düşük puan alan kişilerinde kontrol olarak değerlendirilmesi yoluyla tespit edilmiştir. Gruplar belirlendikten sonra hasta ve kontrol gruplarından kan ve deriden (punch) biyopsi yoluyla numuneler alınmıştır. Numuneler diyaliz sırasında kan ve doku konsantrasyonları HD işleminde değişimlere neden olabileceğinden, diyalize başlamadan hemen bir dakika önce alınmıştır. Deri numuneleri hasta gruptan tarifledikleri en çok kaşınan bölgeden alınmıştır. Kontrol grubunda ise ön koldan alınmıştır. Alınan kan numuneleri 3500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra indol metabolitleri volatil olduğundan -18 °C de dondurularak saklanılmıştır. Alınan deri numuneleri de içine herhangi bir koruyucu madde ilave edilmeden -18 °C’de dondurularak metabolitlerin miktarlarının tespiti için saklanmıştır.

3.4. Kan Ve Deriden Alınan Numulere Metabolitlerin Tespiti

Plazmadaki; 5-Hidroksi İndol, İndoksil sülfat, İndoksil β-D-Glukoronid, İndol-3-asetikasit, İndol-2-karboksilik asit, Triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit analitlerinin derişimleri İÜ Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında HPLC yöntemi kullanılarak ölçülmüştür.

3.4.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasal Maddeler

- HPLC cihazı ve ekipmanları (Şekil 3-1).
 - Dörtlü pompa (Shimadzu 20 ADXR)
 - Degazır (Shimadzu DGU-20 A5)
 - Otomatik örnekleme sistemi (Shimadzu SIL-20AXR)
 - Floresan dedektör (Shimadzu SPD-M 20A)
 - Diyot dizinli dedektör (DAD) (Shimadzu SPD-M 20A)
 - Kolon Fırını (Shimadzu CTO-10ASVP)



Şekil 3-1: HPLC cihazı ve ekipmanları.

- Kolonlar

• Analitik kolon (C18 hidrokarbon zincirine bağlı silika içeren, partikül büyüklüğü 5 μm olan,

250 x 4.6 mm boyutlarında, 150 Å, ODS-3 ters faz kolon (İnertsil ODS-3).

1.3. SPE kolonu (Supra-Clean Column, PerkinElmer, 1000 mg/ml, partikül çapı:50 μm)

1.4. SPE ekstraksiyon ünitesi

1.5. NANOpureUV Saf Su Cihazı (Milli-Q, Millipore)

1.6. pH-metre (Mettler Toledo MP 220)

1.7. Hassas Terazi

1.8 Solvent Süzme Aparatı (Waters, Division of Millipore Milford, ABD)

1.9. Membran filtre 47 mm, 0,2 μm por çapında

1.10. Otomatik Pipetler (Brand)

1.11. Numune Süzme Filtresi (PVDF, por büyüklüğü: 0,22 μm , çapı: 13 mm (isolab)

1.12.Vorteks (NM 110, Türkiye)

1.13. Sodyum Asetat (Merck, Almanya)

1.14. Metanol HPLC Grade (Merck, Almanya)

1.15. Asetonitril HPLC Grade (Sigma-Aldrich, Almanya)

1.16. Asetik asit (BPH Limited Poole, İngiltere)

1.17. 5-Hidroksi İndol, İndoksil sülfat, İndoksil β -D-Glukoronid, İndol-3-asetikasit, İndol-2-karboksilik asit, Triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit (Sigma-Aldrich,)

1.18. Eppendorf tüpü (1000, 1500 μ l hacimlerinde)

1.19. Cam (10 ml) ve poletilen tüpler (5 ml)

3.4.2. Yöntemler

3.4.2.1. Çözeltilerin Hazırlanması

3.4.2.1.1. Mobil Faz A (0,1 M sodyum asetat / asetik asit) (pH: 4.5).

0,10 M sodyum asetat: 11,15 gr sodyum asetat 800 ml HPLC grade suda çözüldü ve hacim 1 litreye tamamlandı ve bundan 180 ml alındı. Asetik asitten de 15 ml alınıp HPLC grade suda hacim 1 litreye tamamlandı ve bundan 720 ml alındı. Ve bu çözeltiler karıştırılarak pH: 4.5'e ayarlandı.

3.4.2.1.2 Mobil Faz B

Asetonitril kullanıldı (% 100)

3.4.2.1.3. Uygulanan Gradient Program

Lin; Cheng; Mohammed Al Za'abi; Chen ve arkadaşlarının üremik toksinlerin analizi için uyguladığı yöntem modifiye edilerek kullanıldı (81-84).

5-Hidroksi İndol, İndoksil Sülfat, İndoksil β -D-Glukoronid, İndol-3-asetikasit, İndol-2-karboksilik asit, Triptofan ve 2,3-Piridin dikarboksilik asitin HPLC ile analizinde; Eluent A (0.10 M Asetat tamponu) ve eluent B (Asetonitril) olmak üzere iki farklı çözgen karışımı kullanılmıştır. Uygulanan gradient programda; 1 ml/dk akış hızıyla başlangıçtan 4. dk'ya kadar eluent A'dan %85 ve eluent B den ise %15 geçirilmiştir. 4. dk'dan 8. dk'ya kadar her 1dk arayla B eluentinin akış oranı %15 den %60'a artırılırken, eluent A %85'ten %40'a azaltılarak basamaklı bir gradient programı uygulanmıştır. 9-17. dk'larda yine 1 ml/dk akış hızıyla eluent B eluentinin akış oranı %60 dan %95'a artırılırken A yeniden %5 oranında gönderilmiştir. . 9-17-24. dk'larda

ise yeniden eluent B % 15 oranında gönderilmiştir. Gradient programın bitimi olan 25. dakikaya kadar bu şekilde olacak şekilde gradient program uygulanmıştır. Uygulanan gradient programı ve akış programı Tablo 3-1’de verilmiştir.

Tablo 3-1. HPLC ile analitlerin tayininde uygulanan gradient program

| Analiz süresi (dk) | Mobil Faz (A) % | Mobil Faz (B) % | Sıcaklık(°C) | Akış Hızı (ml/dk) | Dalgaboyu (nm) |
|--------------------|-----------------|-----------------|--------------|-------------------|---|
| 0.01 | 85 | 15 | 30 | 1 | Floresan Dedektörde Excitation:285 Emission:345 |
| 4.00 | 80 | 20 | | | |
| 5.00 | 60 | 40 | | | |
| 8.00 | 40 | 60 | | | |
| 9.00 | 25 | 75 | | | |
| 12.00 | 15 | 85 | | | |
| 17.00 | 5 | 95 | | | |
| 24.00 | 85 | 15 | | | |
| 25.00 | 85 | 15 | | | Diyot dizinli dedektörde:254 nm |

ml/dak/: mililitre/dakika nm:nanometre

3.4.2.1.4. Standartların Hazırlanması

Tüm analitler için 1 mg/ml stok standart çözeltisi %50:50 Metanol:su (v/v) karışımı ile hazırlandı ve kullanılabildiği kadar 5-Hidroksi İndol, İndol-2-karboksilik asit, Triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit 4 derecede ve İndol-3-asetikasit, İndoksil sülfat, İndoksil β-D-Glukoronid -20 °C muhafaza edildi. Her örnek grubundaki analitlerin analizinde, stok çözeltiden günlük olarak seyreltilerek hazırlandı.

Analitin kalibrasyon eğrisi, stok standart çözeltisinden %100 Metanol ile seyreltilerek;

5-Hidroksi İndol ; İndol-2-karboksilik asit ve İndol-3-asetikasit;

0.02, 0.1, 0.50, 1.0, 2.0 mg/L

İndoksil β-D-Glukoronid için; 0.1, 0.50, 2.5, 5.0, 10.0 mg/L

2,3-Piridin dikarboksilik asit için; 0.2, 1.0, 5.0, 10.0, 50.0 mg/L ve

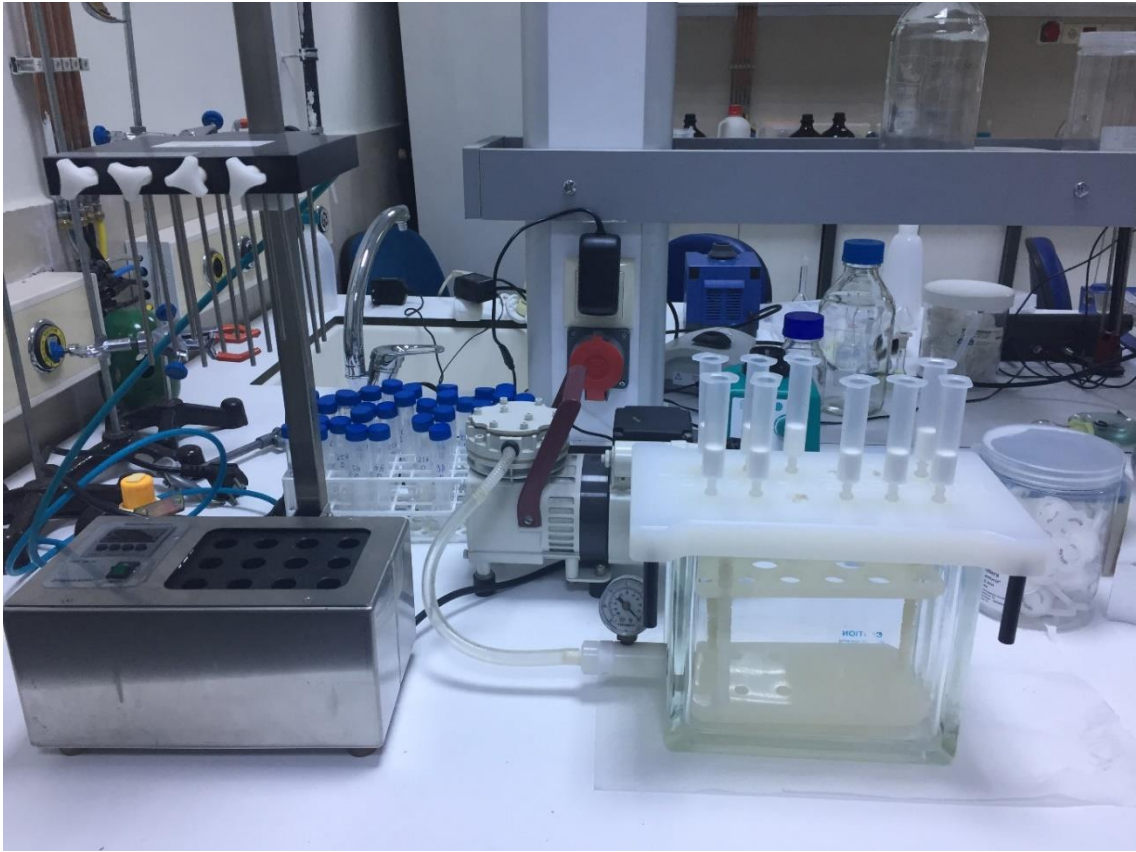
İndoksil sülfat ve Triptofan için ise; 0.02, 0.1, 0.50, 1.0, 5.0 mg/L olacak şekilde ayrı ayrı beş farklı konsantrasyonda hazırlandı. Elde edilen pik alanları esas alınarak regresyon analizi yapıldı ve tüm analitler için standart kalibrasyon grafikleri

çizildi (Şekil 3-3 - Şekil 3-8). Elde edilen kalibrasyon grafiği kullanılarak bilinmeyen örneklere ait kromotogramlardan Bupivakain konsantrasyonları bulundu.

3.4.2.2. Örneklerin Hazırlanması

3.4.2.2.1. Solid Faz Ekstraksiyon Kolonlarının Hazırlanması

SPE kolonları daha iyi bir ayrıştırmanın sağlanması için kolonun hazırlanması amacı ile şartlandırıldı. Şartlandırmak için kolonlardan 2 mL ultra saf su geçirildi. Bu işlem için otomatik SPE ekstraksiyon sistemi kullanılarak vakum altında SPE kartuşları şartlandırıldı. Akış oranı 1-2 ml/dk olarak ayarlandı (Şekil 3-2).



Şekil 3-2: SPE otomatik kolonları hazırlanma ve ekstraksiyon sistemi

3.4.2.2.2. Plazmadaki Analitlerin Ölçümü İçin Örnek Hazırlanması

Analitlerin HPLC ile analizi için, Lin; Cheng; Mohammed Al Za'abi; Chen ve arkadaşlarının üremik toksinlerin analizi için uyguladığı yöntem modifiye edilerek kullanıldı (81-84).

1 ml'lik eppendorf tüpü içerisine 1000 µL plazma konuldu, üzerine 2000 µL Metanol eklendi 10-15 saniye vortekslenerek homojen bir karışım elde edildi. Bu örnek karışımı önceden şartlandırılmış SPE ekstraksiyon kolonlarından geçirildi. 5-Hidroksi İndol, İndoksil sülfat, İndoksil β-D-Glukoronid, İndol-3-asetik asit, İndol-2-karboksilik asit, Triptofan ve 2,3-Piridin dikarboksilik asit dışındaki tüm matriks bileşenleri atık olarak dışarı süzüldü. Böylece ölçmek istediğimiz analitlerimiz ekstraksiyon kolonunda tutulmuş oldu. Ekstraksiyon kolonunda tutulan 5-Hidroksi İndol, İndoksil sülfat, İndoksil β-D-Glukoronid, İndol-3-asetik asit, İndol-2-karboksilik asit, Triptofan ve 2,3-Piridin dikarboksilik asit kolondan 1 mL metanol (%100) geçirilerek reçinelerden elüe edilerek SPE kartuşları altında bulunan cam deney tüplerinde biriktirildi. Elde edilen bu ekstraktlar, numune süzme filtresinden geçirilerek kolloidal partiküller de uzaklaştırıldı. Bu ekstraktlar amber viallere aktarıldı ve burdan 40 µL alınarak HPLC sistemine enjekte edildi.

3.4.2.3. Analiz

3.4.2.3.1. HPLC Sisteminin Özellikleri

a. Analitik Kolon: İnertsil ODS-3 marka C18 5 µm partikül büyüklüğünde, 150 x 4,6 mm boyutlarında, 150 Å, ODS-3 ters faz (RP) kolon kullanıldı.

b. Mobil Faz A: 0,1 M sodyum asetat+asetik asit tamponu (pH: 4), izokratik çalışma.

c. Mobil Faz B: Asetonitril

d. Akım hızı: 1 mL /dakika.

e. Enjeksiyon hacmi: 40 µL

f. Floresan dedektör : Eksitasyon dalga boyu: 275 nm, Emisyon dalga boyu: 345 nm.

(İndoksil sülfat, İndoksil β-D-Glukoronid, İndol-3-asetik asit, İndol-2-karboksilik asit, Triptofan ve 2,3-Piridin dikarboksilik asit)

g. Diyot dizinli dedektör Ölçülen dalga boyu: 254 nm (**5-Hidroksi İndol**)

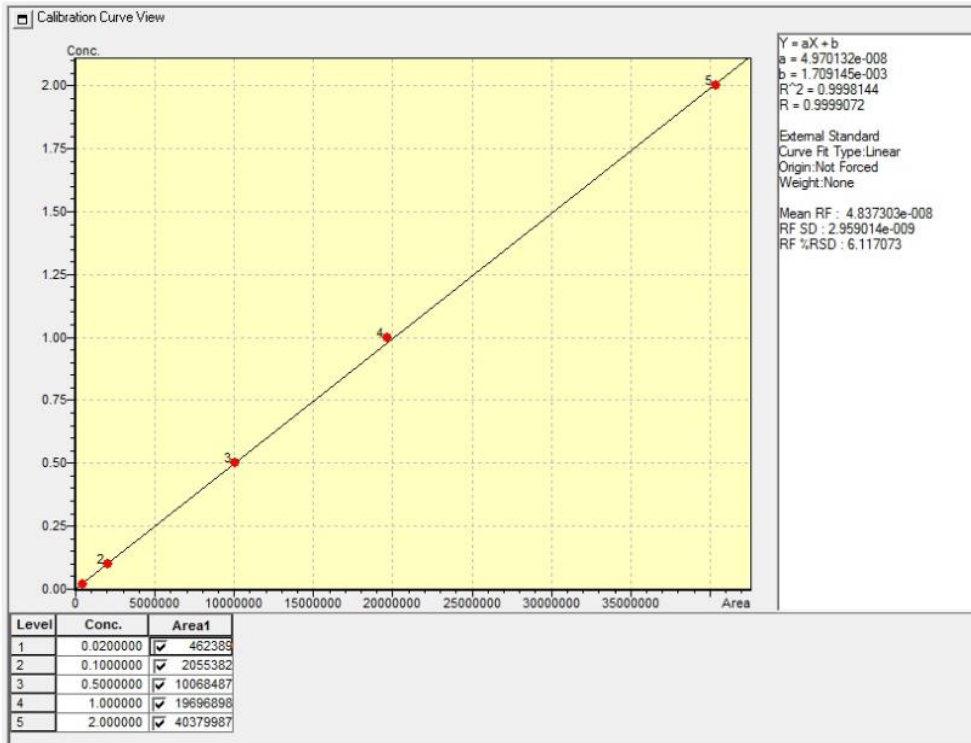
h. Çalışma süresi: 25 dakika.

ı. Kalibrasyon: Eksternal standart kullanıldı.

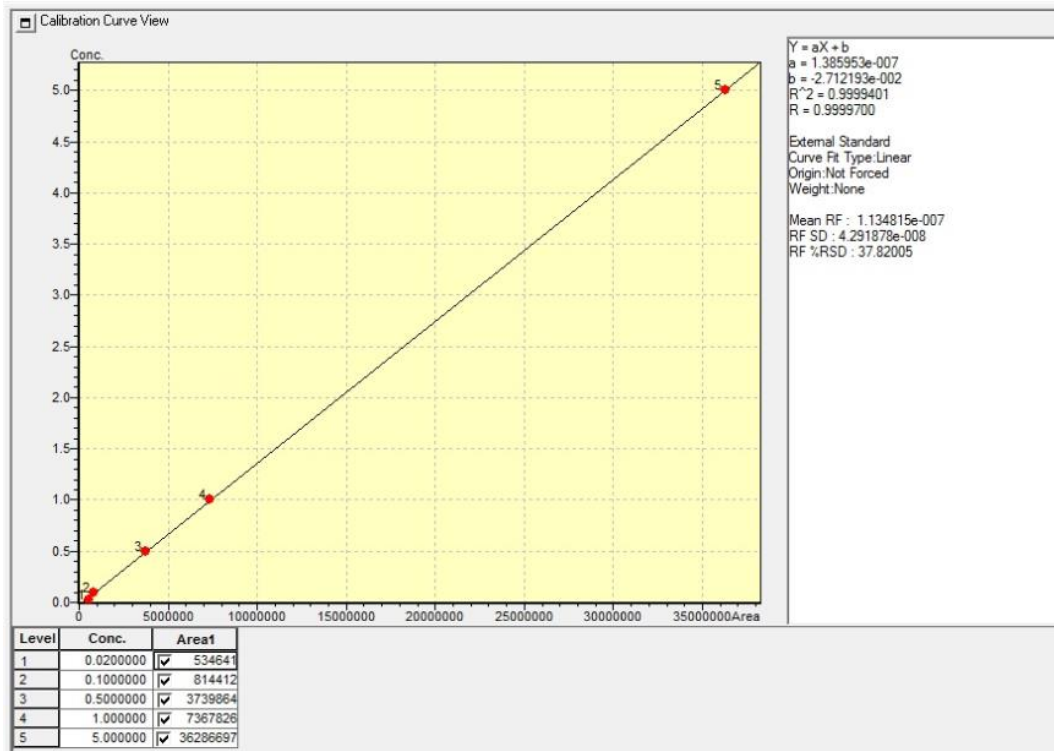
Tablo 3-2: Analitlerin analitik kolonda alıkonma zamanları(HPLC)

| Analizi yapılan standartlar | Alıkonma zamanları (dk, HPLC) |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| 2,3-Pyridin dikarboksilik asit | 2.75 |
| Triptofan | 5.76 |
| İndoksil β -D-Glukoronid | 6.47 |
| İndoksil Sülfat | 8.90 |
| İndol-2-karboksilik asit | 9.65 |
| İndol-3-asetikasit | 10.05 |
| 5-Hidroksi İndol | * |

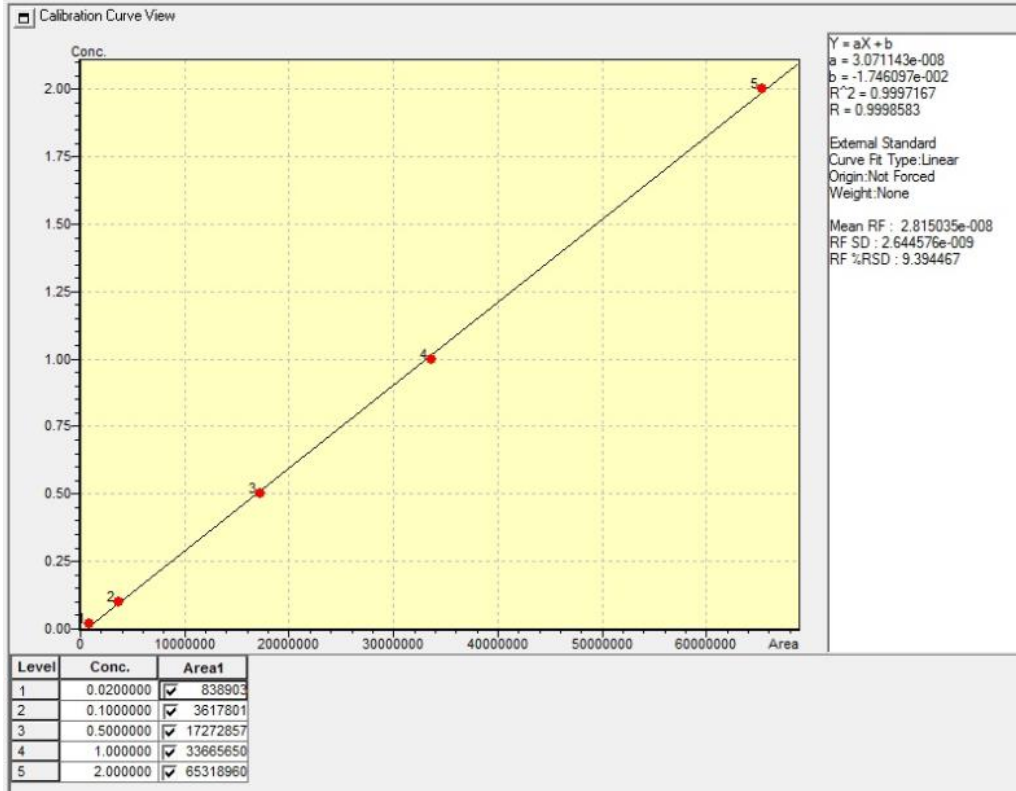
* Floresans özelliği olmadığı için tespit edilemedi



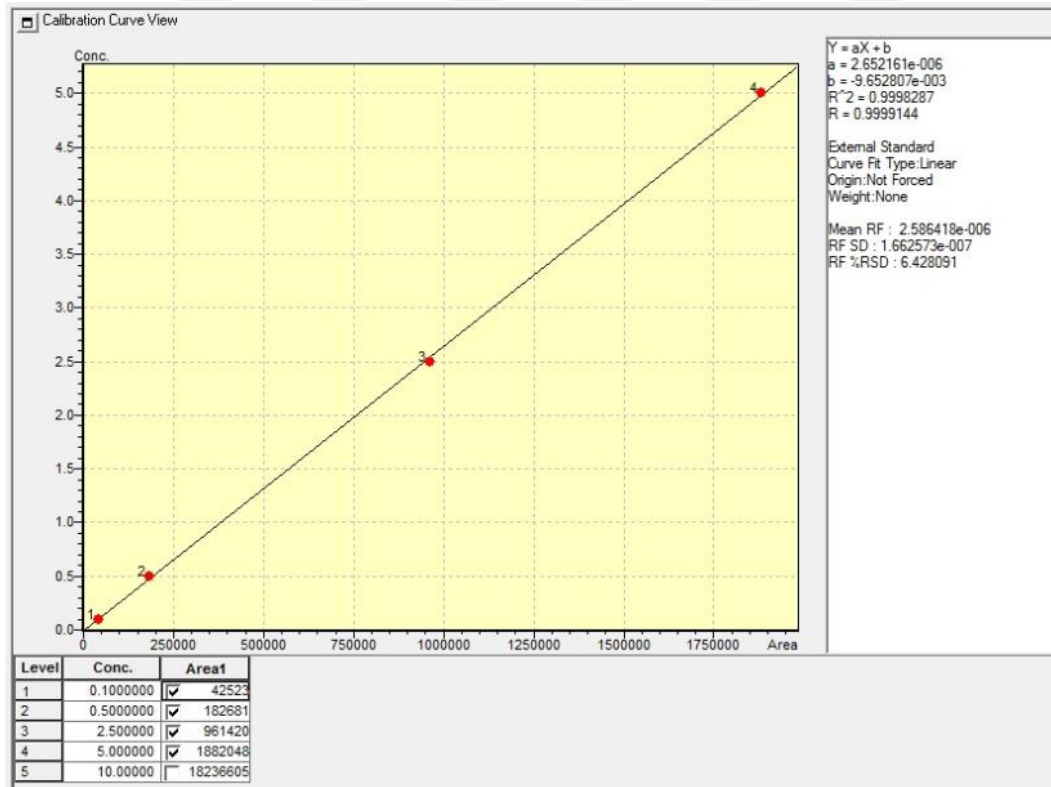
Şekil 3-3: İndol-3-asetikasit standart kalibrasyon grafiği



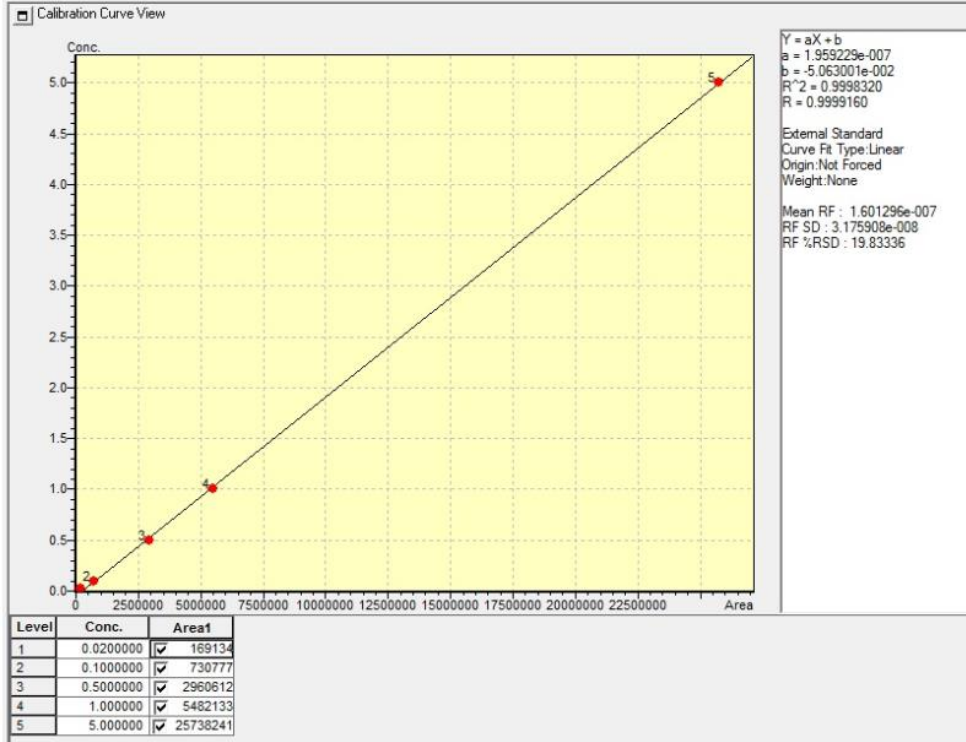
Şekil 3-4: Triptofan standart kalibrasyon grafiği



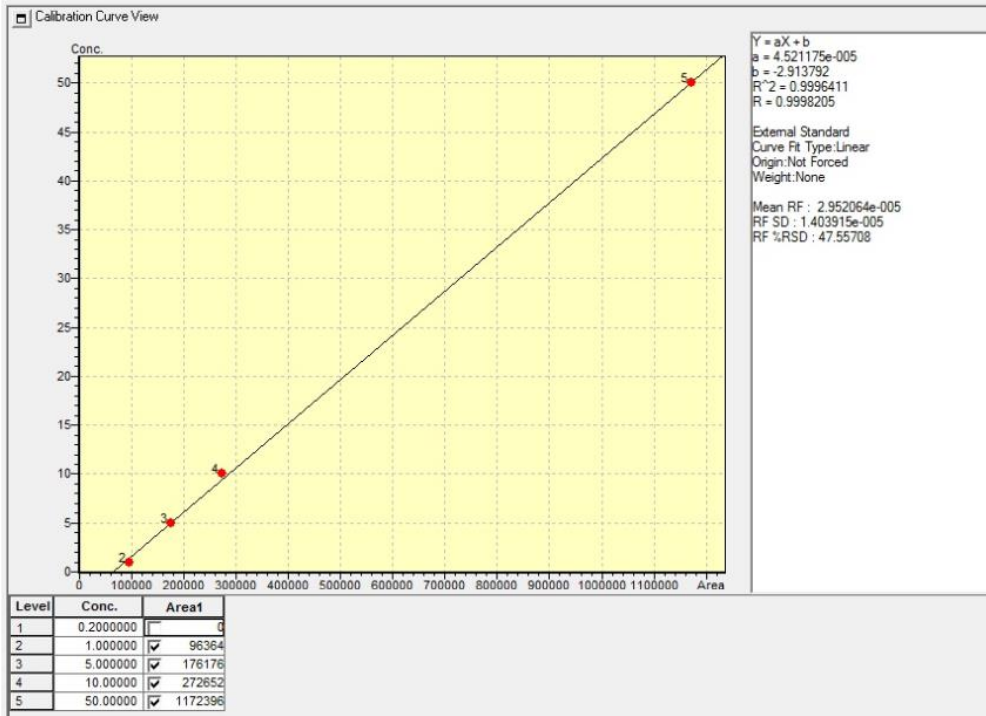
Şekil 3-5: İndol-2 karboksilik asit standart kalibrasyon grafiği



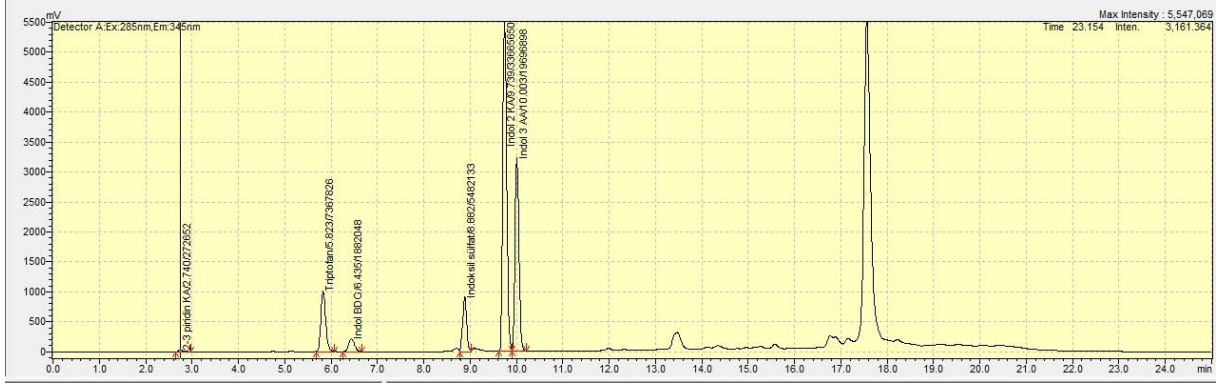
Şekil 3-6: İndoksil β-D-Glukoronid standart kalibrasyon grafiği



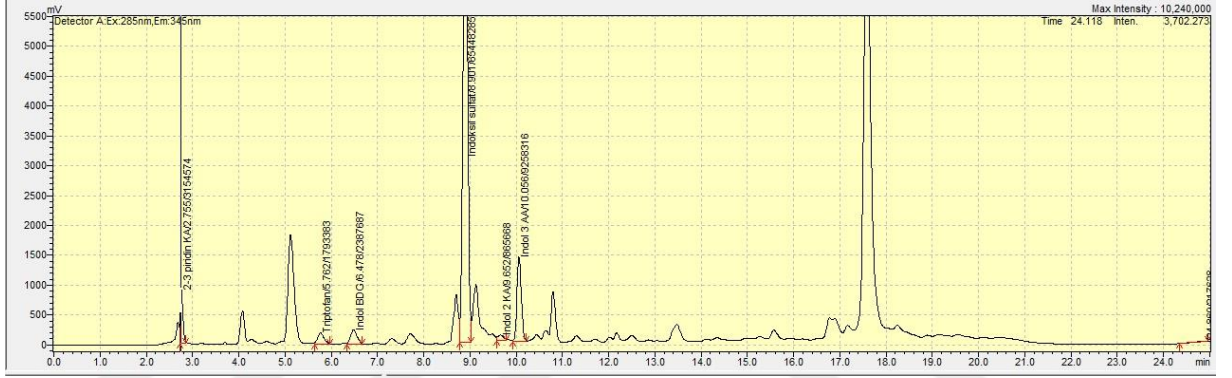
Şekil 3-7: İndoksil sülfat standart kalibrasyon grafiği



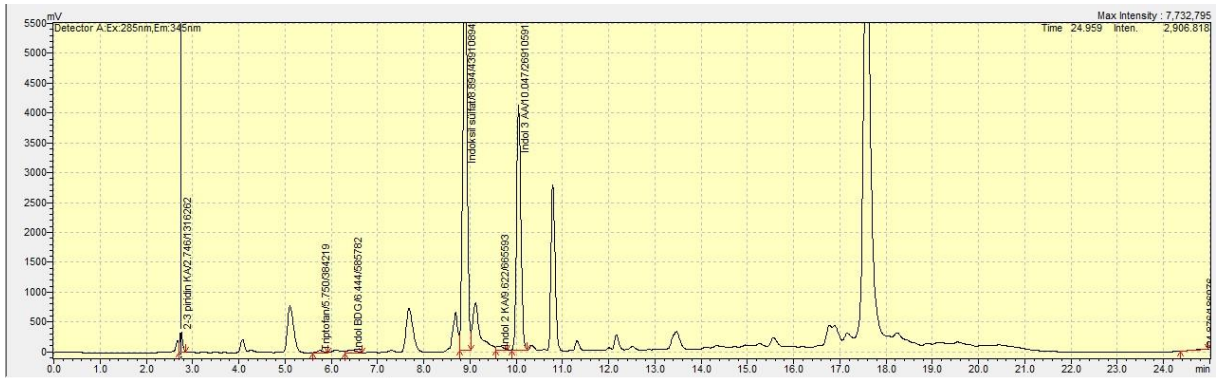
Şekil 3-8: 2,3 Piridin karboksilik asit standart kalibrasyon grafiği



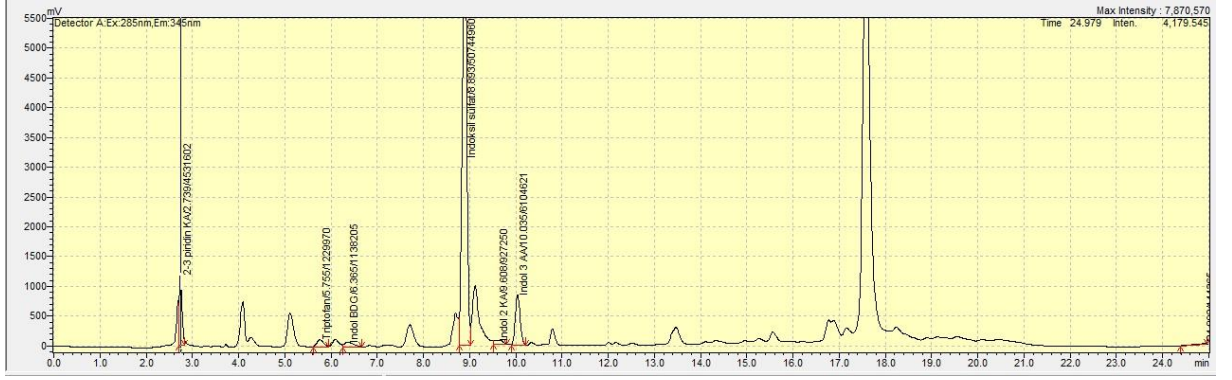
Şekil 3-9: İndoksil sülfat, indoksil β -D-Glukuronid, İndol-3-asetik asit, indol-2-karboksilik asit, triptofan ve 2,3-Piridin dikarboksilik asit standartlarına ait HPLC kromatogramı.



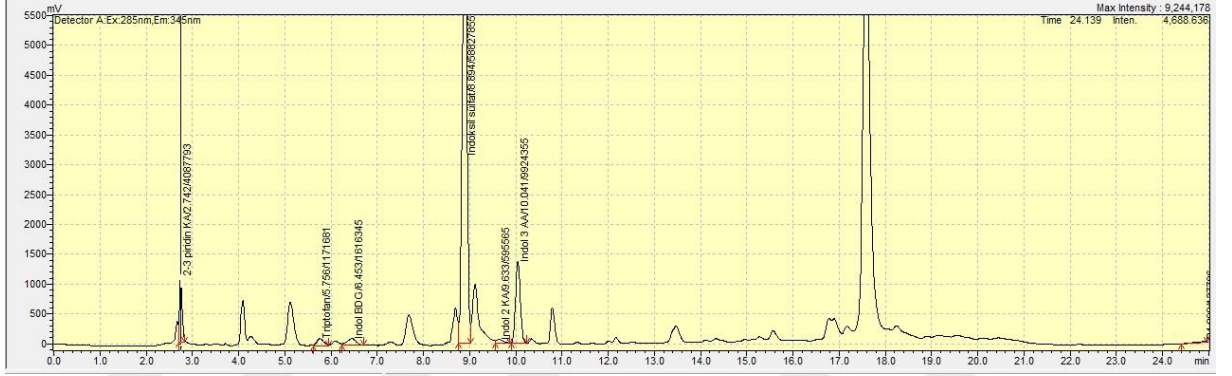
Şekil 3-10: Bir bireye ait (Hasta 6) plazma indoksil sülfat, İndoksil β -D-Glukuronid, indol-3-asetik asit, indol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı.



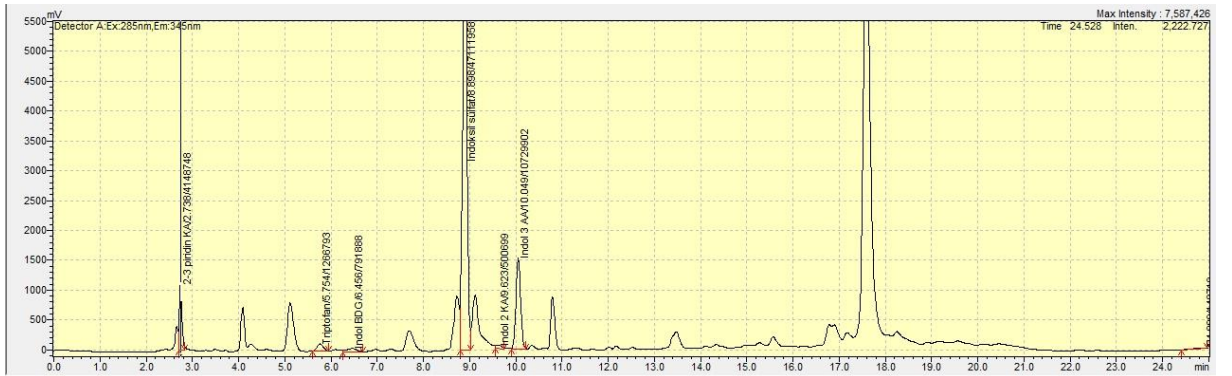
Şekil 3-11: Bir bireye ait (Hasta 8) plazma indoksil sülfat, indoksil β -D-Glukuronid, indol-3-asetik asit, indol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı.



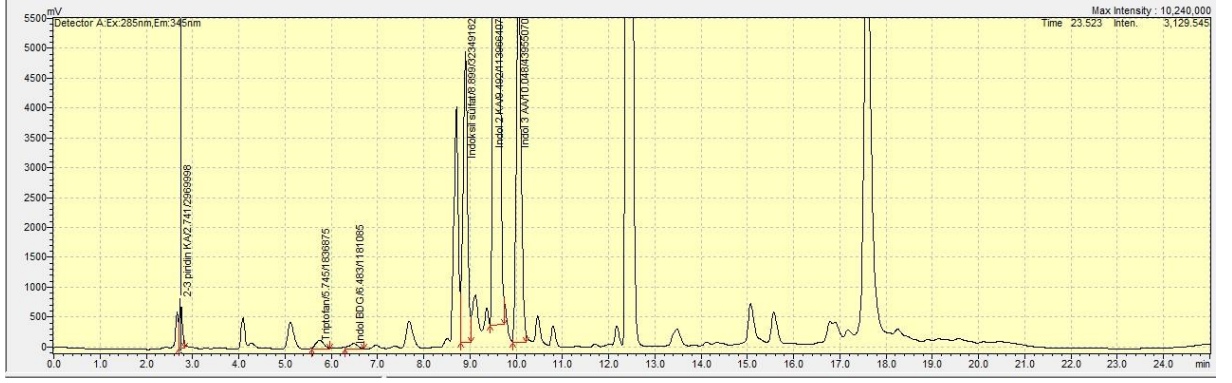
Şekil 3-12: Bir bireye ait (Hasta 10) plazma İndoksil sülfat, İndoksil β -D-Glukuronid, indol-3-asetikasit, indol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı.



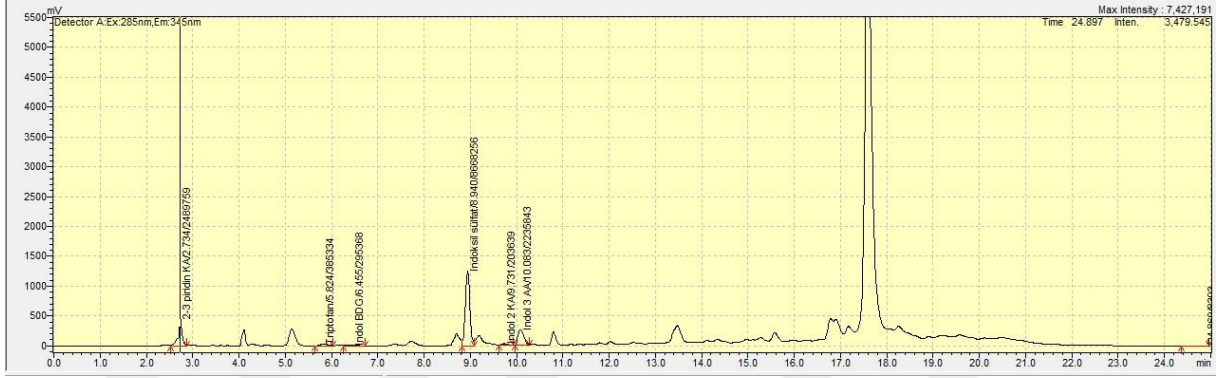
Şekil 3-13: Bir bireye ait (Hasta 16) plazma indoksil sülfat, indoksil β -D-Glukuronid, indol-3-asetikasit, indol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı.



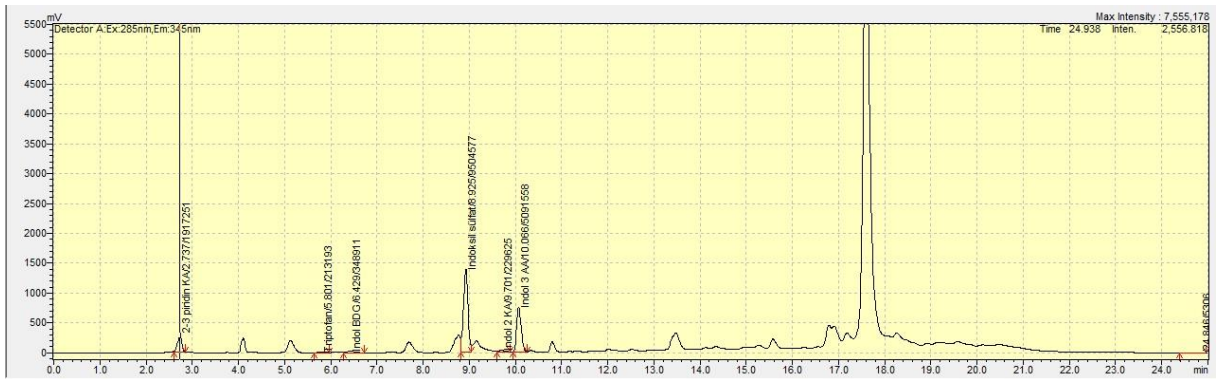
Şekil 3-14: Bir bireye ait (Hasta 21) plazma indoksil sülfat, indoksil β -D-Glukuronid, indol-3-asetikasit, indol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı.



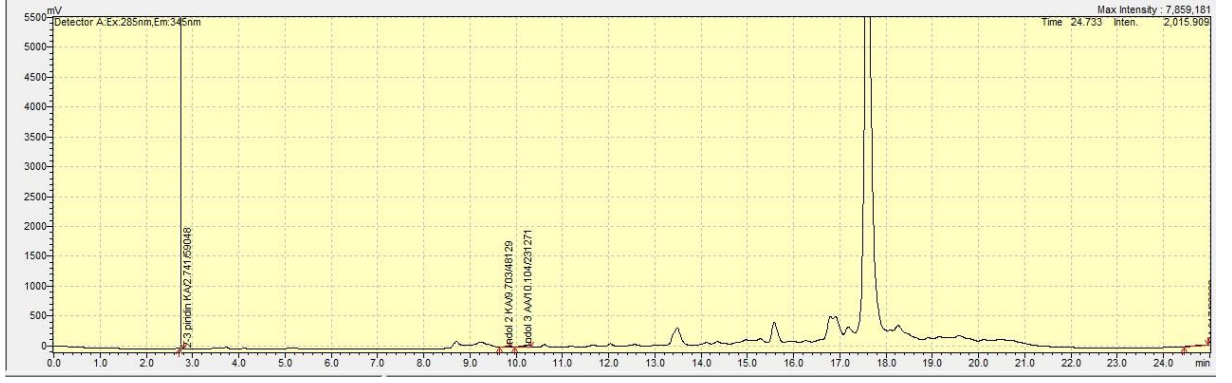
Şekil 3-15: Bir bireye ait (Hasta 26) plazma indoksil sülfat, indoksil β -D-Glukoronid, indol-3-asetikasit, indol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı.



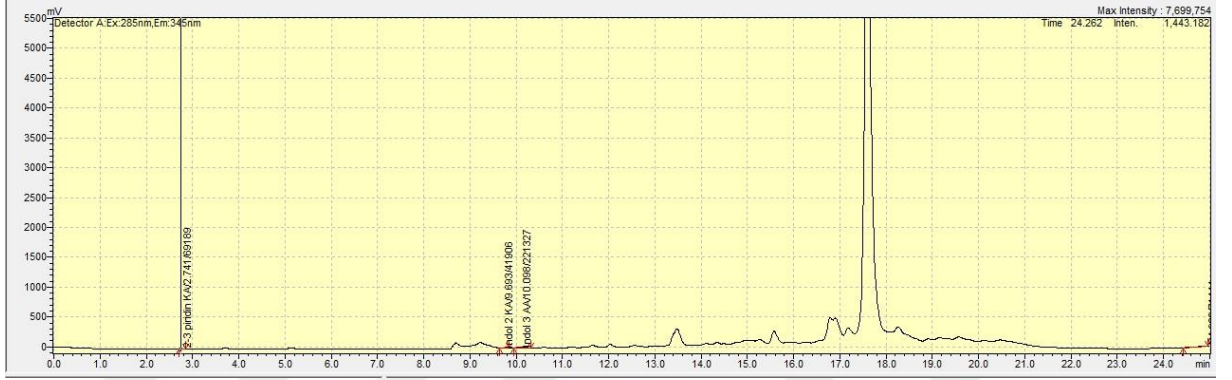
Şekil 3-16: Bir bireye ait (Kontrol 7) plazma indoksil sülfat, indoksil β -D-Glukoronid, indol-3-asetikasit, indol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı.



Şekil 3-17: Bir bireye ait (Kontrol 23) plazma indoksil sülfat, indoksil β -D-Glukoronid, indol-3-asetikasit, indol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı.



Şekil 3-18: Bir bireye ait (Hasta Deri 22) plazma indoksil sülfat, indoksil β -D-Glukuronid, İndol-3-asetikasıit, indol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı.



Şekil 3-19: Bir bireye ait (Kontrol Deri 24) plazma indoksil sülfat, indoksil β -D-Glukuronid, İndol-3-asetikasıit, İndol-2-karboksilik asit ve triptofan, 2,3-Piridin dikarboksilik asit kromatogramı.

3.5. Vizüel Analog Skala (Visual Analog Scale) ve 5-D Kaşıntı Ölçeği (5-D Itch Scale)

3.5.1. Vizüel Analog Skala (Visual Analog Scale)

VAS, öznel karakteristikleri veya tutumları ölçmek için kullanılan psikometrik yanıt ölçekleridir ve geçmişte birçok bozukluğun yanı sıra piyasa araştırması ve sosyal bilim araştırmalarında diğerlerinin yanında kullanılmıştır. VAS ilk olarak 1921'de tanımlanmış ve o sırada “grafik derecelendirme yöntemi” olarak adlandırılmıştır. 1940'lara kadar sadece bir avuç sosyomedik ve psikolojik yayın VAS konusuna değinmiştir. 1960'lara kadar literatür VAS kullanımı ve çalışmasına yeniden ilgi göstermiştir (85).

Görsel analog skaladaki “görsel” kelimesi, soyut, temsili olmayan değerlendirme skalalarının aksine bu skalanın somut doğasını vurgulamaktadır. VAS skorları, değer grupları oluşturularak geriye dönük olarak da sınıflandırılabilir. Örneğin bir alerji durumunda $VAS > 5$ = kontrolsüz AR (Alerjik Rinit), $VAS 2-5$ = kısmen kontrol edilen AR ve $VAS < 2$ = iyi kontrol edilen AR olarak sınıflandırılabilir. VAS'ın en büyük avantajlarından biri, süreklilik olarak algılanmaları, yani verilerinin aralıklı olarak değerlendirilmesidir. VAS üzerinde eşit olarak boyutlandırılmış iki aralık her zaman katılımcılar tarafından eşit olarak boyutlandırılmış iki fark olarak yorumlanmaktadır. Bu durumun avantajı ise aritmetik ortalamasının hesaplanmasını mümkün kılmasıdır (85).

VAS genellikle hissin uçlarını ifade etmek için her iki ucunda sözlü tanımlayıcıları (kelime çapaları) olan 100 mm uzunluğunda yatay bir çizgiden oluşmaktadır. Kaşıntı semptomu gösteren hastalar çizgi üzerinde semptom şiddetlerine veya AR kontrol durumlarına en iyi uyan noktayı işaretler. Bu amaçla, anlaşma derecelerini en doğru şekilde ifade eden noktada hastalardan düz çizgiye bir işaret koymaları istenmektedir (85).

Belki de VAS'ın en belirgin avantajı, durumu tarifleme de son derece yüksek bir çözünürlük derecesi sunması ve dolayısıyla çok ince yargı nüanslarını ortaya çıkarabilme becerisidir. VAS kullanımında ki dezavantajlardan biri ise hastaların hat üzerinde kendileri için en uygun noktayı bulmakta zorluk çekmesi söylenebilmektedir.

3.5.2. 5-D Kaşıntı Ölçeği (5-D Itch Scale)

Kaşıntı, atopik dermatit, sedef hastalığı, ürtiker ve yanık sonrası iyileşme dahil olmak üzere birçok dermatolojik hastalığın birincil semptomudur. Kaşıntı semptomunu ölçmek için VAS haricinde ikinci en önemli ölçek ise 5-D kaşıntı ölçeğidir (80).

VAS, semptomun ciddiyetini değerlendirmek için yeterli olmakla birlikte, pruritusun yaşam kalitesi üzerindeki göreceli etkisi gibi pruritusun diğer yönlerini dikkate almamaktadır. Bazı hastalar da kaşıntı gibi sübjektif bir semptomu bir çizgi üzerinde bir noktaya çevirmekte zorluk çekmektedirler. 5-D kaşıntı anketi, kısa, tamamlanması kolay, skorlanması kolay, kaşınmanın çok boyutlu doğasına ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisine duyarlı, çok sayıda hastalığa uygulanabilen ve zaman içinde değişimi tespit edebilme özelliğine sahip bir kaşıntı ölçüsü olarak özel olarak geliştirilmiştir (80).

Ölçekteki değişkenler beş alanda gruplandırılmıştır: süre, derece, yön, engellilik ve dağıtım. Buna sebeple ölçek “5-D kaşıntı skalası” olarak adlandırılmıştır. Süre, derece ve yön alanlarının her birinde bir öge bulunurken, sakatlık alanında dört öge mevcuttur. İlk dört alanın tüm maddeleri beş noktalı Likert ölçeğinde şeklinde hazırlanmıştır.

5-D KAŞINTI ÖLÇEĞİ

1. Süre: Son 2 haftada, günde kaç saat kaşıntınız oldu?

| | | |
|---------------------------|----------|--|
| Günde 6 saatten az | 1 | |
| 6-12 saat / gün | 2 | |
| 12-18 saat / gün | 3 | |
| 18-23 saat / gün | 4 | |
| Tüm gün | 5 | |

2. Derece: Lütfen son 2 haftadaki kaşıntınızın yoğunluğunu değerlendirin

| | | |
|---------------------|----------|--|
| Mevcut değil | 1 | |
| Hafif | 2 | |
| Orta | 3 | |
| Ağır | 4 | |
| Dayanılmaz | 5 | |

3. Yön: Geçtiğimiz 2 hafta boyunca kaşıntılarınız bir önceki aya göre daha iyi veya daha kötü bir hal aldı mı?

| | | |
|---|----------|--|
| Tamamen geçti | 1 | |
| Çok daha iyi, ama yine de mevcut | 2 | |
| Biraz daha iyi, ama hala mevcut | 3 | |
| Değişmedi | 4 | |
| Kötüleşiyor | 5 | |

4. Engellilik: Kaşıntılarınızın son 2 hafta boyunca aşağıdaki aktiviteler üzerindeki etkisini değerlendirin

Uyku

| | | |
|--|---|--|
| Asla uykuyu etkilemez | 1 | |
| Bazen uykuya dalmayı geciktirir | 2 | |
| Sık sık uykuya dalmayı geciktirir | 3 | |
| Uykuya dalmayı geciktirir ve geceleri bazen beni uyandırır | 4 | |
| Uykuya dalmayı geciktirir ve geceleri sık sık beni uyandırır | 5 | |

| | Asla etkilemez | Nadiren etkiler | Bazen etkiler | Sık sık etkiler | Her zaman etkiler |
|---------------------------|----------------|-----------------|---------------|-----------------|-------------------|
| Gündelik/Sosyal | | | | | |
| Ev işi/Ayak işleri | | | | | |
| İş/Okul | | | | | |

5. Dağılım: Vücudunuzun hangi kısımlarında son 2 haftada kaşıntı olup olmadığını işaretleyin. Bir vücut kısmı listelenmemişse, anatomik olarak en yakın olanı seçin.

| | | | |
|----------------------------|--|--|--|
| Kafa saçlı deri | | Ayak sırtı | |
| Yüz | | Ayak tabanı | |
| Göğüs | | Avuç içi | |
| Karın | | El sırtı ve el parmakları | |
| Sırt | | Önkol(dirsek altı) | |
| Kalça | | Üstkol(dirsek üstü) | |
| Bacak, uyluk(diz üstü) | | Giysiler ile Temas Noktaları(iç çamaşır vb.) | |
| Alt bacak,baldır(diz altı) | | Kasık | |

6. Kaşıntı şiddetinizi 0(hiç kaşıntı yok) -10(en şiddetli kaşıntı) arasında değerlendirip derecelendiriniz. (tek bir rakamın altına işaretleyiniz)

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| | | | | | | | | | | |

kaşıntı

kaşıntı

hiç yok

en şiddetli

3.6. İstatistiksel Analiz ve Çalışmamızın Hipotezi

Nitel veri analizinde Pearson kare testi uygulanmıştır. Nicel veri analizlerinde normal dağılıma uygunluk için Kolmogorov-Smirnov testi uygulanmıştır. Normal dağılıma uyan verilerde bağımsız gruplarda t-testi ve ANOVA testi uygulanmıştır. Normal dağılıma uymayanlarda Mann-Witney U testi ve Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Bütün istatistik verilerde $p < 0.05$ değeri istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir. Veriler için IBM SPSS 21 paket programı kullanılmıştır. Power (örneklem büyüklüğü) analizi PASS10 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmamızın hipotezi ise

H1: Kaşıntı ölçeklerine göre gruplanmış hemodiyaliz hastalarında, kaşıntısı olan ve olmayan gruplar arasında indol metabolitleri miktarlarında fark vardır.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı (Deskriptif) Bulgular

Çalışmamız 29 (%47,5) kontrol 32 (%52,5) hasta olmak üzere toplamda 61 kişi üzerinde yapılmıştır. Çalışmamızın cinsiyet dağılımına bakıldığında katılanların 32 (%52,5)'si erkek, 29 (%47,5)'u kadın olduğu, hastalık ve kontrol gruplarına bakıldığında hasta grubunda katılanların 15 (%24,6)'i erkek 17 (%27,9)'si kadın ve kontrol grubunda 17 (%27,9)'si erkek 12 (%19,7)'si kadın tespit edilmiştir (Tablo 4-1).

Tablo 4-1: Çalışmaya katılanların cinsiyete göre dağılımları

| | | | CİNSİYET | | Toplam |
|--------|-----------------|-----------------|----------|--------|--------|
| | | | Erkek | Kadın | |
| Grup | Kontrol | Kişi Sayısı (n) | 17 | 12 | 29 |
| | | Yüzdeler (%) | %27,9 | %19,7 | %47,5 |
| | Hasta | Kişi Sayısı (n) | 15 | 17 | 32 |
| | | Yüzdeler (%) | %24,6 | %27,9 | %52,5 |
| Toplam | Kişi Sayısı (n) | 32 | 29 | 61 | |
| | Yüzdeler (%) | %52,5 | %47,5 | %100,0 | |

Çalışmamıza katılanların yaş ortalamalarına baktığımızda yaş ortalamalarının $60,8 \pm 14,8$ olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4-1). Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalaması ise sırası ile $64,1 \pm 12,7$ ve $57,2 \pm 16,4$ oldukları tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,069$).

Çalışmamıza katılan kişilerin ortalama kaç yıl ve ay diyaliz aldıklarına bakıldığında sırasıyla $4,6 \pm 3,8$ yıl ve $54,9 \pm 45,7$ ay hemodiyaliz aldıkları tespit edilmiştir. Gruplara göre bakıldığında ise hasta ve kontrol gruplarında sırası ile $5,3 \pm 4,3$ ve $3,8 \pm 3,1$ yıl hemodiyaliz aldıkları, $63,2 \pm 51,7$ ve $45,8 \pm 36,8$ ay hemodiyaliz aldıkları tespit edilmiştir.

Çalışmamıza katılan kişilerin kanda ki hemoglobin ve biyokimyasal belirteçlerinin tanımlayıcı verilerine bakıldığında; hemoglobin değeri ortalama $10,7 \pm 1,7$ (g/dL), hasta ve kontrol gruplarında sırası ile $11,2 \pm 1,2$ (g/dL) ve $10,1 \pm 1,9$ (g/dL) olarak bulunmuştur. Albümin değeri ise çalışmamıza katılan kişilerde ortalama $3,6 \pm 0,4$ (g/dL), hasta ve kontrol gruplarına göre sırasıyla $3,7 \pm 0,3$ (g/dL) ve $3,5 \pm 0,4$ (g/dL) olarak bulunmuştur. Fosfor değeri ise çalışmamıza katılan kişilerde ortalama $4,6 \pm 1,3$ (mg/dL), hasta ve kontrol gruplarına göre sırasıyla $4,5 \pm 1,3$ (mg/dL) ve $4,6 \pm 1,2$ (mg/dL) olarak bulunmuştur. Kreatinin değeri ise çalışmamıza katılan kişilerde ortalama $8,4 \pm 2,8$ (mg/dL), hasta ve kontrol gruplarına göre sırasıyla $8,7 \pm 2,9$ (mg/dL) ve $8,1 \pm 2,8$ (mg/dL) olarak bulunmuştur. Kalsiyum değeri ise çalışmamıza katılan kişilerde ortalama $8,9 \pm 0,8$ (mg/dL), hasta ve kontrol gruplarına göre sırasıyla $8,9 \pm 0,9$ (mg/dL) ve $8,9 \pm 0,8$ (mg/dL) olarak bulunmuştur. Potasyum değeri ise çalışmamıza katılan kişilerde ortalama $5,3 \pm 0,8$ (mmol/L), hasta ve kontrol gruplarına göre sırasıyla $5,1 \pm 0,9$ (mmol/L) ve $5,5 \pm 0,6$ (mmol/L) olarak bulunmuştur. Sodyum değeri ise çalışmamıza katılan kişilerde ortalama $136,5 \pm 3,1$ (mmol/L), hasta ve kontrol gruplarına göre sırasıyla $136,2 \pm 2,5$ (mmol/L) ve $136,8 \pm 3,6$ (mmol/L) olarak bulunmuştur. Ürik asit değeri ise çalışmamıza katılan kişilerde ortalama $5,9 \pm 1,0$ (mg/dL), hasta ve kontrol gruplarına göre sırasıyla $6,0 \pm 0,9$ (mg/dL) ve $5,7 \pm 1,1$ (mg/dL) olarak bulunmuştur. Parathormon değeri ise çalışmamıza katılan kişilerde ortalama $418,9 \pm 359,2$ (ng/L), hasta ve kontrol gruplarına göre sırasıyla $408,0 \pm 337,3$ (ng/L) ve $431,0 \pm 387,6$ (ng/L) olarak bulunmuştur. Üre değeri ise çalışmamıza katılan kişilerde ortalama $122,3 \pm 26,7$ (g/gün), hasta ve kontrol gruplarına göre sırasıyla $121,4 \pm 21,7$ (g/gün) ve $123,2 \pm 31,7$ (g/gün) olarak bulunmuştur (Tablo 4-2 – Tablo 4-3).

Tablo 4-2: Çalışmamıza katılanların kan hemoglobin ve biyokimyasal değerlerinin tanımlayıcı verileri

| | Kişi Sayısı(n) | Minimum | Maximum | Ortalama(\bar{x}) | Std. Sapma(\pm) |
|--------------------------|-----------------------|----------------|----------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Hemoglobin(g/dL) | 61 | 5,60 | 13,20 | 10,71 | 1,65 |
| Albumin(g/dL) | 61 | 2,60 | 4,40 | 3,57 | 0,372 |
| Fosfor(mg/dL) | 61 | 2,70 | 8,30 | 4,55 | 1,25 |
| Kreatinin(mg/dL) | 61 | 2,82 | 16,49 | 8,41 | 2,83 |
| Kalsiyum(g/dL) | 61 | 6,40 | 10,60 | 8,90 | 0,83 |
| Potasyum(mmol/L) | 61 | 3,73 | 7,42 | 5,30 | 0,77 |
| Sodyum(mmol/L) | 61 | 128 | 147 | 136,48 | 3,06 |
| Ürik asıt(mg/dL) | 61 | 3,50 | 8,50 | 5,85 | 1,04 |
| Parathormon(ng/L) | 61 | 6,54 | 1778,00 | 418,91 | 359,20 |
| Üre(g/gün) | 61 | 57 | 196 | 122,26 | 26,68 |

g: gram dL: desilitre mmol: milimol mg: miligram ng: nanogram L: litre

Tablo 4-3: Hasta ve kontrol gruplarının kan hemoglobin ve biyokimyasal değerlerinin tanımlayıcı verileri

| | | Kişi Sayısı(n) | Ortalama(\bar{x}) | Std. Sapma(\pm) | P Değeri* |
|--------------------|---------|----------------|-----------------------|---------------------|-----------|
| Hemoglobin | Hasta | 32 | 11,23 | 1,18 | 0,060 |
| | Kontrol | 29 | 10,14 | 1,91 | |
| Albumin | Hasta | 32 | 3,66 | 0,32 | 0,054 |
| | Kontrol | 29 | 3,47 | 0,40 | |
| Fosfor | Hasta | 32 | 4,51 | 1,27 | 0,788 |
| | Kontrol | 29 | 4,60 | 1,24 | |
| Kreatinin | Hasta | 32 | 8,72 | 2,87 | 0,365 |
| | Kontrol | 29 | 8,06 | 2,80 | |
| Kalsiyum | Hasta | 32 | 8,85 | 0,86 | 0,681 |
| | Kontrol | 29 | 8,94 | 0,81 | |
| Potasyum | Hasta | 32 | 5,12 | 0,85 | 0,055 |
| | Kontrol | 29 | 5,51 | 0,63 | |
| Sodyum | Hasta | 32 | 136,22 | 2,54 | 0,497 |
| | Kontrol | 29 | 136,76 | 3,57 | |
| Ürikasit | Hasta | 32 | 5,99 | 0,93 | 0,260 |
| | Kontrol | 29 | 5,69 | 1,14 | |
| Parathormon | Hasta | 32 | 407,99 | 337,34 | 0,369 |
| | Kontrol | 29 | 430,96 | 387,55 | |

* Verilerin analizinde Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

Çalışmamıza katılanların kişilerin hasta ve kontrol gruplarına göre punch biyopsi yerlerine bakıldığında; hasta grupta 16 (%26,2) kişinin önkoldan, 2 (%3,3) kişinin batın bölgesinden, 4 (%6,6) kişinin sırt bölgesinden ve 5 (%8,2) kişinin de bacak bölgesinden biyopsi örneği verdiği, 5 (%8,2) kişinin ise biyopsi vermeyi reddettiği bulunmuştur. Kontrol grubunda ise 25 (%41) kişinin tamamından önkoldan biyopsi alınmıştır (Tablo 4-4).

Tablo 4-4: Hasta ve kontrol gruplarının punch biyopsi yerlerine göre dağılımları

| | | Punch Biopsi Yeri | | | | | Toplam | |
|---------------|----------------|-------------------|-------|------|-------|---------|--------|--------|
| | | Ön Kol | Batın | Sırt | Bacak | Vermedi | | |
| Grup | Hasta | Kişi Sayısı(n) | 16 | 2 | 4 | 5 | 5 | 32 |
| | | Yüzdellik(%) | %26,2 | %3,3 | %6,6 | %8,2 | %8,2 | %52,5 |
| | Kontrol | Kişi Sayısı(n) | 25 | 0 | 0 | 0 | 4 | 29 |
| | | Yüzdellik(%) | %41,0 | %0,0 | %0,0 | %0,0 | %6,6 | 47,5 |
| Toplam | | Kişi Sayısı(n) | 41 | 2 | 4 | 5 | 9 | 61 |
| | | Yüzdellik(%) | %67,2 | %3,3 | %6,6 | %8,2 | %14,8 | %100,0 |

Çalışmamıza katılan kişilerin hasta ve kontrol gruplarına göre KBH'ye eşlik eden ikinci hastalıklarına bakıldığında; hasta grupta 7 (%11,5) kişide diyabetes mellitus, 8 (%13,1) kişide hipertansiyon, 2 (%3,3) kişide kardiyovasküler hastalıklar ve 15 (%24,6) kişide diğer hastalıklar bulunurken, kontrol grubunda ise 9 (%14,8) kişide diyabetes mellitus, 10 (%16,4) kişide hipertansiyon, 1 (%1,6) kişide kardiyovasküler hastalıklar ve 9 (%14,8) kişide diğer hastalıklar tespit edilmiştir(Tablo 4-5).

Tablo 4-5: Hasta ve kontrol gruplarının ikinci hastalık durumuna göre dağılımları

| Grup | Hasta | Kişi Sayısı(n) | İkinci Hastalık | | | | Toplam |
|---------------|----------------|----------------|-----------------|-------|------|-------|--------|
| | | | DM | HT | KVH | Diğer | |
| | | Kişi Sayısı(n) | 7 | 8 | 2 | 15 | 32 |
| | | Yüzdelerik(%) | %11,5 | %13,1 | %3,3 | %24,6 | %52,5 |
| | Kontrol | Kişi Sayısı(n) | 9 | 10 | 1 | 9 | 29 |
| | | Yüzdelerik(%) | %14,8 | %16,4 | %1,6 | %14,8 | %47,5 |
| Toplam | | Kişi Sayısı(n) | 16 | 18 | 3 | 24 | 61 |
| | | Yüzdelerik(%) | %26,2 | %29,5 | %4,9 | %39,3 | %100,0 |

4.2. Analitik (İstatistik) Bulgular

Hasta ve kontrol gruplarının serum 2-3 piridin dikarboksilik asit düzeylerine bakıldığında; hasta ve kontrol grubunun ortalama değerleri sırası ile $142,18 \pm 50,92$ ($\mu\text{g/ml}$) ve $72,08 \pm 37,96$ ($\mu\text{g/ml}$) olarak bulunmuştur. Gruplara göre 2-3 piridin dikarboksilik asit düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Hasta ve kontrol gruplarının kan triptofan düzeylerine bakıldığında; hasta ve kontrol grubunun ortalama değerleri sırası ile $0,16 \pm 0,08$ ($\mu\text{g/ml}$) ve $0,02 \pm 0,02$ ($\mu\text{g/ml}$) olarak bulunmuştur. Gruplara göre triptofan düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Hasta ve kontrol gruplarının kan indoksil β -D-Glukoronid düzeylerine bakıldığında; hasta ve kontrol grubunun ortalama değerleri sırası ile $1,95 \pm 1,36$ ($\mu\text{g/ml}$) ve $1,03 \pm 1,20$ ($\mu\text{g/ml}$) olarak bulunmuştur. Gruplara göre indoksil β -D-Glukoronid düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Hasta ve kontrol gruplarının kan indoksil sülfat düzeylerine bakıldığında; hasta ve kontrol grubunun ortalama değerleri sırası ile $7,60 \pm 2,59$ ($\mu\text{g/ml}$) ve $2,60 \pm 0,98$ ($\mu\text{g/ml}$) olarak bulunmuştur. Gruplara göre indoksil sülfat düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Hasta ve kontrol gruplarının kan indol-2-karboksilik asit düzeylerine bakıldığında; hasta grubunun ortalama değeri $0,13 \pm 0,62$ ($\mu\text{g/ml}$) olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda indol-2-karboksilik asit düzeyleri ölçülemeyecek düzeyde düşük olduğundan veri elde edilememiştir. Hasta ve kontrol gruplarının kan indol-3-asetik asit düzeylerine

bakıldığında; hasta ve kontrol grubunun ortalama değerleri sırası ile $0,48 \pm 0,42$ ($\mu\text{g/ml}$) ve $0,13 \pm 0,17$ ($\mu\text{g/ml}$) olarak bulunmuştur. Gruplara göre indol-3-asetikasit düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 4-6).

Tablo 4-6: Kan indol metabolitlerinin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımları ve istatistiki analizleri

| | Grup | Kişi Sayısı(n) | Ortalama(\bar{x}) | Std. Sapma(\pm) | P Değeri |
|---|---------|----------------|-----------------------|---------------------|-------------------|
| 2-3 piridin dikarboksilik asit | Hasta | 31 | 142,18 | 50,92 | <0,001* |
| | Kontrol | 28 | 72,08 | 37,96 | |
| Triptofan | Hasta | 31 | 0,16 | 0,08 | <0,001* |
| | Kontrol | 23 | 0,02 | 0,02 | |
| İndoksil β-D-Glukoronid | Hasta | 31 | 1,95 | 1,36 | <0,001* |
| | Kontrol | 28 | 1,03 | 1,20 | |
| İndoksil sülfat | Hasta | 31 | 7,60 | 2,59 | <0,001* |
| | Kontrol | 28 | 2,60 | 0,98 | |
| İndol-2-karboksilik asit | Hasta | 31 | 0,13 | 0,62 | ** |
| | Kontrol | ** | ** | ** | |
| İndol-3-asetikasit | Hasta | 31 | 0,48 | 0,42 | <0,001* |
| | Kontrol | 28 | 0,13 | 0,17 | |

* Verilerin analizinde Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

** İndol 2KA metaboliti kontrol grubunda ölçülemediğinden istatistiki analiz yapılamamıştır.

Hasta ve kontrol gruplarının deri indol-3-asetikasit düzeylerine bakıldığında; hasta ve kontrol grubunun ortalama değerleri sırası ile $0,01 \pm 0,003$ ($\mu\text{g/ml}$) ve $0,01 \pm 0,001$ ($\mu\text{g/ml}$) olarak bulunmuştur. Gruplara göre indol-3-asetikasit düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Diğer metabolitler ise düzeyleri çok düşük olduğundan tespit edilememiştir (Tablo 4-7).

Tablo 4-7: Deri indol-3-asetikasit metabolitinin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımları ve istatistiki analizleri

| | Grup | Kişi Sayısı(n) | Ortalama(\bar{x}) | Std. Sapma(\pm) | P Değeri |
|----------------|---------|----------------|-----------------------|---------------------|----------|
| Deri İndol 3AA | Hasta | 17 | ,0180 | ,003 | <0,001* |
| | Kontrol | 10 | ,0100 | ,001 | |

* Verinin analizinde bağımsız gruplarda T testi kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Üremik kaşıntının etyopatogenizi ile ilgili literatürde belirgin bir nedensellik gösterilememiştir. Bazı çalışmalarda üremik kaşıntının cilde enjekte edildiğinde pruritojenik olmamasına rağmen serum PTH seviyelerinin belirgin yükselmesiyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (86). Bazı yazarlar ayrıca kaşıntı yoğunluğunun kalsiyum-fosfor ürünü ile korele olduğunu öne sürmüşlerdir (87). Başka bir histolojik çalışmada, üremik kaşıntısı olan hastaların bazal ve spinöz hücrelerde üremik kaşıntısı olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek kalsiyum birikimi gösterilmiştir. Bununla birlikte, birçok klinik çalışmada iki değerlikli iyonlar veya PTH seviyeleri ile üremik kaşıntı arasında bir korelasyon bulunamamıştır (88). Üreminin inflamatuvar bir durum olduğunu gösteren kanıtlar dikkate alındığında, bazı yazarlar üremik kaşıntının kronik inflamasyonun bir deri tezahürü olarak kabul etmişler ve buna yönelik çalışmalar yapmışlar (89). Üremik kaşıntı ile üremik (somatik ve otonomik) nöropati arasındaki ilişki birkaç çalışmada varsayılmıştır. İlginç bir şekilde, parestezi ve üremik kaşıntı arasında anlamlı bir korelasyon ve üremik kaşıntının şiddeti ile huzursuz bacak sendromu oluşumu arasında da bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (86). Üremi ve pruritus birlikteliği 100 yıldan uzun süredir bilinmesine rağmen, üremik kaşıntının kesin patofizyolojik mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır (86).

Protein sentezi için esansiyel bir amino asit olan triptofan aynı zamanda serotoninin bir öncüsüdür ve konsantrasyonlarının % 95 kadarı kinürenin (KYN) yolu ile metabolize edilmektedir (90). KYN metabolitleri ailesi, esansiyel nörotransmitter agonistleri ve antagonistleri, nörotoksinler, immünomodülatörler, antioksidanlar ve karsinojenler olarak tanımlanan bileşikler içerir (91). Böbrekler de triptofan metabolizmasında yer almaktadır. Bu yüzden indol metabolitleri böbrek yetmezliğinde kanda tespit edilebilmektedir. Pawlak ve ark. KBH yapılan ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada ratlarda 2-3 piridin karboksilik asitin plazma seviyesi istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gösterdiği tespit edilmiştir. KBH'li sıçanlarda, 2-3 piridin karboksilik asitin konsantrasyonu kontrole kıyasla 1. ve 2. haftalarda önemli ölçüde artmış olduğu ve sonraki haftalarda kontrol değerine geri döndüğü tespit edilmiştir (92). Yaptığımız çalışmada ise kaşıntı semptomu gösteren hasta grupta 2-3 piridin karboksilik asit düzeyleri kaşıntısı olmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak

anlamli yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Bu durum çalışmamızın bu bulgusunun literatür verileri ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

Triptofanın remik kaşıntı etyolojisine yönelik yapılan çalışmalar literatürde çok kısıtlıdır. Mysliwec ve ark. tarafından yapılan ve amacı HD tedavisi alan hastalarda üremik pruritus patogenezinde serotonin ve triptofanın tartışmalı rolünü açıklamak ve triptofanın patogenezi üzerindeki etkisini incelemek olan bir çalışmada triptofan konsantrasyonlarının HD tedavisi alan hastalarda yüksek olmadığı bulunmuştur (93). Kositz ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada polen alerjisi olan erişkin hastalarda sağlıklı kan donörlerine kıyasla esansiyel amino asit triptofanın daha yüksek serum konsantrasyonları gözlenmiştir. İlginç bir şekilde, daha yüksek triptofan seviyeleri, subkutan immünoterapiye yanıt vermeme ile ilişkili bulunmuştur (94). Bir başka çalışmada son zamanlarda rinovirüs astımının deneysel olarak indüklenen alevlenmesinin sistemik triptofan ve 2-3 piridin karboksilik asit konsantrasyonları ile ilişkili olduğu ve alerjik astımı olan hastalarda serum triptofan konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (95). Bizim alışmamızda ise triptofan seviyelerinin kaşıntısı olan grupta kaşıntısı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Bu bilgiler ışığında bizim alışmamızda Mysliwec ve ark. yaptığı çalışmada bulunan bulgulardan farklı olmasına rağmen literatürde ki diğer bazı çalışmalarla paralel sonuçlar bulunmuştur (90-91).

İndoksil β -D-Glukoronidin remik kaşıntı etyopatogenezinde ki rolü ile ilgili çalışmalar literatürde kısıtlıdır. Niwa ve ark. yaptığı bir çalışmada serum indoksil β -D-Glukuronid düzeyleri, üremik hastalarda, HD hastalarında ve PD hastalarında belirgin şekilde arttığı tespit edilmiştir. Fakat aynı çalışmada bu artışım etyogenezine ilişkin direk olarak renal yetmezlikten mi veyahut artan indoksil sülfat seviyelerine sekonder bir artışım olduğu ayırt edilemediği ifade edilmiştir (96). Literatürde yapılış diğer bir çalışmada Agatsuma ve ark. KBH hastalarının plazmasında böbrek yetmezliğinin yeni bir göstergesi olarak bulunan indoksil β -D-Glukoronidin içeriği, başka bir indol metaboliti olan 3-indoksil sülfat ile plazmada korelasyon gösterdiği tespit etmişlerdir (97). Çalışmamızda ise kaşıntısı olan hemodiyaliz hastalarında indoksil β -D-Glukoronidin kandaki seviyelerinin kaşıntısı olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Bu veriler bize çalışmamızda bulunan bulgunun literatür ile uyumlu olduğu sonucunu göstermiştir.

İndoksil sülfat sadece KBH'de değil, aynı zamanda KBH hastalarında yaygın komorbiditeler olan kardiyovasküler hastalık ve KBH ilişkili mineral ve kemik

bozukluğunda önemli rol oynamaktadır. İndoksil sülfat, KBH'de hem tubulointerstisyel fibrozun hem de glomerüler sklerozun ilerlemesini uyarmaktadır. İndoksil sülfat, fibrotik genlerin böbrek ekspresyonunu arttırarak, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive ederek, hücre yaşlanmasını (hücre çalışması) aktive ederek KBY'nin ilerlemesini uyardığı da tespit edilmiştir (98). Niwa ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada İndoksil sülfatın glomerüler sklerozun ilerlemesindeki rolünü belirlemek için üremili hastalarda indoksil sülfatın serum seviyesi ölçülmüştür ve indoksil sülfatın böbrek fonksiyonu ve böbrek histolojisi üzerindeki etkisi subtotal olarak nefrektomi yapılmış üremik sıçanlarda incelenmiştir. Üremili sıçanlarda serum indoksil sülfat seviyesinde belirgin bir artış olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca indoksil sülfat uygulanan üremik sıçanlarda glomerüler skleroz indeksi, kontrol üremik sıçanlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (99). Gao ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada KBH'de böbrek fonksiyonlarının bozulması, bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen bir triptofan metaboliti olan indoksil sülfat birikmesine yol açtığı, indoksil sülfatın oksidatif stresi uyurabildiği, bu da vasküler bozuklukların ilerlemesine ve ortaya çıkan koroner arter hastalığına katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir. Son araştırmalar, indoksil sülfatın kalp üzerindeki olumsuz etkilerini, vasküler disfonksiyonun hızlanmasıyla birlikte göstermiştir ki, indoksil sülfatın KBH'de yüksek kardiyovasküler hastalık prevalansına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (100). Wang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer bir biçimde tüm hastalarda indoksil sülfatın konsantrasyonun serum seviyeleri Ultra Performance LC Sistemi kullanılarak ölçülmüş. Kaşıntı özellikleri VAS skoru ve görüşme anketi ile değerlendirilmiş. Bulunan sonuçlara göre 320 KBH hastasının %35'inde pruritus tespit edilmiş ve bu gruptaki hastalarda indoksil sülfat seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur (101). Yaptığımız çalışmada ise kaşıntı semptomu gösteren hemodiyaliz hastaların da kaşıntı semptomu göstermeyen kontrol hemodiyaliz hastalarına göre indoksil sülfat değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Yaptığımız çalışmada indoksil sülfat ile ilgili tespit edilen bu durum literatür ile tam bir uyum içindedir.

İndol 2 karboksilik asit metaboliti, kan seviyeleri ve üremik olaylarla ilişkisini araştıran literatürde veri bulunamamıştır. Çalışmamız indol 2 karboksilik asit konusunda literatüre öncü olacak bir çalışmadır. Çalışmamızda kaşıntı semptomu gösteren grupta ölçülmüş ve tespit edilmiştir. Fakat kaşıntı semptomu göstermeyen grupta ölçülemeyecek kadar az seviyede bulunduğu cihaz tarafından tespit

edilememiştir. Bu durum bize kaşıntı semptomu olan hemodiyaliz hastalarında indol 2 karboksilik asit düzeylerinin yüksek çıkacağını göstermektedir.

İndoksil sülfat ve indol-3-asetik asit, triptofandan türetilen proteine bağlı indolik üremik toksinlerdir. İndol-3-asetik asit özellikle KBH'de anemik semptomlardan sorumlu tutulmaktadır (102). Fakat yapılan bir çalışmada 240 HD hastası taranmış ve HD hastalarında indol-3-asetik asit ve indoksil sülfatın plazmatik konsantrasyonları ile herhangi bir anemi parametresi arasında herhangi bir korelasyon gösterilemediği bulunmuştur. İndolik üremik toksinler ve p-krezil sülfatın anemi parametreleri üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı ifade edilmiştir (103). İndol-3-asetik asit metabolitinin HD hastalarında kaşıntı üzerine direk etkisini inceleyen bir çalışma literatürde mevcut değildir. Yaptığımız çalışmada ise indol-3-asetik asit metabolitinin hem serum hem de deride ki seviyelerinin kaşıntı gösteren ve göstermeyen gruplarda kıyaslanması açısından literatürde başka örneği yoktur. Çalışmamızda hem serum hem de deride kaşıntı olan grupta olmayan gruba göre indol-3-asetik asit seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$, $p<0,001$). Bulgularımız literatüre öncü olacak bulgulardır. Aynı zamanda diğer durumlara bakılan çalışmalarla korele olduğu gözlemlenmiştir.

Üremik sendrom haricinde birçok durum indol metabolitlerini arttırmakta ve kaşıntıya sebep olmaktadır. Özellikle karsinoid sendrom bu konuda araştırılmıştır. Faber ve ark. yaptığı bir çalışmada karsinoid sendromlu hastalarda indol-3-asetik asit düzeylerinin marker olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (104). İndol metabolitleri diğer bazı durumlarda veyahut birincil hastalığa sekonder böbrek etkilenmesine bağlı olarak yükselebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer durumların ekarte edilmesiyle çalışmamızın daha kuvvetli bir nedensel ilişki gösterilebileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇ

Hemodiyaliz hastalarında kaşıntı etyopatogenezine yönelik yapılan çalışmalar literatürde mevcut olsa da, özellikle indol metabolitlerinin kaşıntı üzerine olası nedensel ilişkisine yönelik projeksiyon yapabilen çalışmalar yok denecek kadar azdır. Bu açıdan çalışmamız bu konuya ışık tutan bir çalışmadır. Kaşıntı zaten KBH'ye bağlı olarak genel durumu sıkıntılı olan hastalarda ayrıca ek bir probleme neden olmakta ve hastaların yaşam konforunu düşürmektedir.

Yaptığımız araştırma sonunda kaşıntı semptomu gösteren grupta kaşıntı semptomu göstermeyen gruba göre indol metabolitleri seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Özellikle istatistiksel P değerinin çok düşük bulunması random hata oranının nispeten düşük olacağını düşündürmektedir. Bu durum yaptığımız çalışma örnekleminin evrene yönelik tutarlı tahminler yaptığı kanıtını kuvvetlendirmektedir. Bu durum indol metabolitlerinin kaşıntı etyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Eğer daha kuvvetli nedensel ilişki verebilecek prospektif randomize klinik veyahut kohort çalışmaları yapılırsa bu kanı daha da kuvvetli bilimsel verilerle desteklenebilecektir. Kaşıntı gibi kişilere sıkıntı veren bu probleme yönelik indol metabolitlerinin üretimini arttıracak veya klirensini artıracak ilaçların ve diyaliz prosedürlerinin gelişimi sayesinde kaşıntı semptomu önlenebilecektir. Kaşıntı semptomunun önlenmesi, yapılamıyorsa da hafifletilmesi bu hastalığa sahip kişilerde ciddi morbitide azalmasına sebep olabileceği unutulmamalıdır.

KBH olan kişilerde nedenselliğin multifaktoriyel olduğu ve yüksek oranda faktörler arasında interreaksiyonların olması olası salt nedenselliğin ispatını zorlaştırdığı bir hastalıktır. Bu konuda yapılmış çalışmalar mevcut kompleks nedenlere ışık tutabilmesi açısından önem ihtiva etmektedir. Bizim çalışmamız korelasyonel olarak kaşıntı ve indol metabolitleri ilişkisine ışık tutmuştur.

Literatüre öncü olabilecek bu çalışmanın bu konuda daha çok ve daha kapsamlı çalışmalara yön vereceğini ummaktayız.

KAYNAKÇA

1. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1459-544.
2. Grams ME, Chow EK, Segev DL, Coresh J. Lifetime incidence of CKD stages 3-5 in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:245-52.
3. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, Bhave N, Dietrich X, Ding Z, Eggers PW, Gaipov A, Gillen D, Gipson D, Gu H, Guro P, Haggerty D, Han Y, He K, Herman W, Heung M, Hirth RA, Hsiung JT, Hutton D, Inoue A, Jacobsen SJ, Jin Y, Kalantar-Zadeh K, Kapke A, Kleine CE, Kovesdy CP, Krueter W, Kurtz V, Li Y, Liu S, Marroquin MV, McCullough K, Molnar MZ, Modi Z, Montez-Rath M, Moradi H, Morgenstern H, Mukhopadhyay P, Nallamothu B, Nguyen DV, Norris KC, O'Hare AM, Obi Y, Park C, Pearson J, Pisoni R, Potukuchi PK, Repeck K, Rhee CM, Schaubel DE, Schragger J, Selewski DT, Shamraj R, Shaw SF, Shi JM, Shieu M, Sim JJ, Soohoo M, Steffick D, Streja E, Sumida K, Kurella Tamura M, Tilea A, Turf M, Wang D, Weng W, Woodside KJ, Wyncott A, Xiang J, Xin X, Yin M, You AS, Zhang X, Zhou H, Shahinian V. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2019;73:A7-A8.
4. Pisoni RL, Wikstrom B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, Saran R, Mendelssohn DC, Young EW, Port FK. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:3495-505.
5. Weisshaar E, Mattered U, Mettang T. How do nephrologists in haemodialysis units consider the symptom of itch? Results of a survey in Germany. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1328-30.
6. De Marchi S, Cecchin E, Villalta D, Sepiacchi G, Santini G, Bartoli E. Relief of pruritus and decreases in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia. *N Engl J Med*. 1992;326:969-74.

7. Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2004;141:95-101.
8. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158:825-30.
9. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA.* 2015;313:837-46.
10. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, Ckd EPI. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12.
11. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS, Investigators C-E. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012;367:20-9.
12. Seegmiller JC, Miller WG, Bachmann LM. Moving Toward Standardization of Urine Albumin Measurements. *EJIFCC.* 2017;28:258-67.
13. Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort R. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:436-43.
14. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;80:338-47.
15. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G, Ouyang J, McQuade RD, Blais JD, Czerwiec FS, Sergeyeva O, Investigators RT. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1930-42.

16. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, Al-Aly Z, Arnlov J, Asayama K, Atkins R, Badawi A, Ballew SH, Banerjee A, Barregard L, Barrett-Connor E, Basu S, Bello AK, Bensenor I, Bergstrom J, Bikbov B, Blosser C, Brenner H, Carrero JJ, Chadban S, Cirillo M, Cortinovis M, Courville K, Dandona L, Dandona R, Estep K, Fernandes J, Fischer F, Fox C, Gansevoort RT, Gona PN, Gutierrez OM, Hamidi S, Hanson SW, Himmelfarb J, Jassal SK, Jee SH, Jha V, Jimenez-Corona A, Jonas JB, Kengne AP, Khader Y, Khang YH, Kim YJ, Klein B, Klein R, Kokubo Y, Kolte D, Lee K, Levey AS, Li Y, Lotufo P, El Razek HMA, Mendoza W, Metoki H, Mok Y, Muraki I, Muntner PM, Noda H, Ohkubo T, Ortiz A, Perico N, Polkinghorne K, Al-Radaddi R, Remuzzi G, Roth G, Rothenbacher D, Satoh M, Saum KU, Sawhney M, Schottker B, Shankar A, Shlipak M, Silva DAS, Toyoshima H, Ukwaja K, Umesawa M, Vollset SE, Warnock DG, Werdecker A, Yamagishi K, Yano Y, Yonemoto N, Zaki MES, Naghavi M, Forouzanfar MH, Murray CJL, Coresh J, Vos T, Global Burden of Disease GFRC, Consortium CKDP, Global Burden of Disease Genitourinary Expert G. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2167-79.
17. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, Banerjee T, Bragg-Gresham JL, Eberhardt MS, Morgenstern H, Pavkov ME, Saran R, Powe NR, Hsu CY, Centers for Disease C, Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance T. Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *Ann Intern Med.* 2016;165:473-81.
18. Bruck K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Volzke H, Arnlov J, Katarinen M, Guessous I, Vinhas J, Stengel B, Brenner H, Chudek J, Romundstad S, Tomson C, Gonzalez AO, Bello AK, Ferrieres J, Palmieri L, Browne G, Capuano V, Van Biesen W, Zoccali C, Gansevoort R, Navis G, Rothenbacher D, Ferraro PM, Nitsch D, Wanner C, Jager KJ, European CKDBC. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:2135-47.
19. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, Chen J, He J. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015;88:950-7.
20. Zoja C, Abbate M, Remuzzi G. Progression of chronic kidney disease: insights from animal models. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15:250-7.

21. Ibrahim HN, Rosenberg ME, Hostetter TH. Role of the renin-angiotensinaldosterone system in the progression of renal disease: a critical review. *Semin Nephrol.* 1997;17:431-40.
22. Benigni A, Gagliardini E, Remuzzi G. Changes in glomerular perm-selectivity induced by angiotensin II imply podocyte dysfunction and slit diaphragm protein rearrangement. *Semin Nephrol.* 2004;24:131-40.
23. Gagliardini E, Corna D, Zoja C, Sangalli F, Carrara F, Rossi M, Conti S, Rottoli D, Longaretti L, Remuzzi A, Remuzzi G, Benigni A. Unlike each drug alone, lisinopril if combined with avosentan promotes regression of renal lesions in experimental diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297:F1448-56.
24. Gagliardini E, Perico N, Rizzo P, Buelli S, Longaretti L, Perico L, Tomasoni S, Zoja C, Macconi D, Morigi M, Remuzzi G, Benigni A. Angiotensin II contributes to diabetic renal dysfunction in rodents and humans via Notch1/Snail pathway. *Am J Pathol.* 2013;183:119-30.
25. Barton M, Tharaux PL. Endothelin and the podocyte. *Clin Kidney J.* 2012;5:17-27.
26. Schlondorff D, Banas B. The mesangial cell revisited: no cell is an island. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1179-87.
27. Barnes JL, Gorin Y. Myofibroblast differentiation during fibrosis: role of NAD(P)H oxidases. *Kidney Int.* 2011;79:944-56.
28. Collino F, Bussolati B, Gerbaudo E, Marozio L, Pelissetto S, Benedetto C, Camussi G. Preeclamptic sera induce nephrin shedding from podocytes through endothelin-1 release by endothelial glomerular cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294:F1185-94.
29. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2974-84.
30. In: John Feehally JF, Marcello Tonelli, Richard J. Johnson,, editor. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 6 th ed. China: Elsevier; 2019. p. 986-94.

31. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella Tamura M, Feldman HI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:713-35.
32. Yang B, Xie Y, Guo M, Rosner MH, Yang H, Ronco C. Nephrotoxicity and Chinese Herbal Medicine. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:1605-11.
33. Rocuts AK, Waikar SS, Alexander MP, Rennke HG, Singh AK. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int.* 2009;75:987-91.
34. Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int.* 2009;76:1027-34.
35. Nakai S, Hanafusa N, Masakane I, Taniguchi M, Hamano T, Shoji T, Hasegawa T, Itami N, Yamagata K, Shinoda T, Kazama JJ, Watanabe Y, Shigematsu T, Marubayashi S, Morita O, Wada A, Hashimoto S, Suzuki K, Nakamoto H, Kimata N, Wakai K, Fujii N, Ogata S, Tsuchida K, Nishi H, Iseki K, Tsubakihara Y. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2012). *Ther Apher Dial.* 2014;18:535-602.
36. UK Renal Registry. 2016.
37. U.S. Renal Data System. 2017.
38. Sens F, Schott-Pethelaz AM, Labeeuw M, Colin C, Villar E. Survival advantage of hemodialysis relative to peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease and congestive heart failure. *Kidney Int.* 2011;80:970-7.
39. Misra M. The basics of hemodialysis equipment. *Hemodial Int.* 2005;9:30-6.
40. Ramezani A, Massy ZA, Meijers B, Evenepoel P, Vanholder R, Raj DS. Role of the Gut Microbiome in Uremia: A Potential Therapeutic Target. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:483-98.
41. Lacson E, Jr., Wang W, Zebrowski B, Wingard R, Hakim RM. Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplements in patients undergoing maintenance hemodialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:591-600.

42. Saint-Remy A, Krzesinski JM. Optimal blood pressure level and best measurement procedure in hemodialysis patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1:235-44.
43. Jefferies HJ, Virk B, Schiller B, Moran J, McIntyre CW. Frequent hemodialysis schedules are associated with reduced levels of dialysis-induced cardiac injury (myocardial stunning). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1326-32.
44. Damasiewicz MJ, Polkinghorne KR. Intra-dialytic hypotension and blood volume and blood temperature monitoring. *Nephrology (Carlton).* 2011;16:13-8.
45. Van Buren PN, Inrig JK. Mechanisms and Treatment of Intradialytic Hypertension. *Blood Purif.* 2016;41:188-93.
46. Karnik JA, Young BS, Lew NL, Herget M, Dubinsky C, Lazarus JM, Chertow GM. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int.* 2001;60:350-7.
47. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2011;365:1099-107.
48. Schanzer H, Skladany M, Haimov M. Treatment of angioaccess-induced ischemia by revascularization. *J Vasc Surg.* 1992;16:861-4; discussion 4-6.
49. Sousa Melo E, Carrilho Aguiar F, Sampaio Rocha-Filho PA. Dialysis Headache: A Narrative Review. *Headache.* 2017;57:161-4.
50. Cheung AK. Biocompatibility of hemodialysis membranes. *J Am Soc Nephrol.* 1990;1:150-61.
51. Bleyer AJ, Burkart JM, Russell GB, Adams PL. Dialysis modality and delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:154-9.
52. Garcia-Garcia G, Harden P, Chapman J. The global role of kidney transplantation. *Indian J Nephrol.* 2012;22:77-82.
53. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725-30.

54. Chikotas N, Gunderman A, Oman T. Uremic syndrome and end-stage renal disease: physical manifestations and beyond. *J Am Acad Nurse Pract.* 2006;18:195-202.
55. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305.
56. Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C, Oddou-Stock P, Botteri F, Mann JF. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. *J Hypertens.* 2000;18:89-95.
57. Lee Goldman AIS. *Goldman-Cecil medicine.* 25 ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2016.
58. Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. *Kidney Int.* 2015;87:685-91.
59. Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, Kondo D, Skatsume M, Maruyama S, Kazama JJ, Akazawa K, Gejyo F. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;69:1626-32.
60. Gilchrest BA, Stern RS, Steinman TI, Brown RS, Arndt KA, Anderson WW. Clinical features of pruritus among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Arch Dermatol.* 1982;118:154-6.
61. Mathur VS, Lindberg J, Germain M, Block G, Tumlin J, Smith M, Grewal M, McGuire D, Investigators INR. A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1410-9.
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.* 1990;34:136-41.
63. Tessari G, Dalle Vedove C, Loschiavo C, Tessitore N, Rugiu C, Lupo A, Girolomoni G. The impact of pruritus on the quality of life of patients undergoing dialysis: a single centre cohort study. *J Nephrol.* 2009;22:241-8.

64. Stahle-Backdahl M, Hagermark O, Lins LE, Torring O, Hilliges M, Johansson O. Experimental and immunohistochemical studies on the possible role of parathyroid hormone in uraemic pruritus. *J Intern Med.* 1989;225:411-5.
65. Stockenhuber F, Kurz RW, Sertl K, Grimm G, Balleke P. Increased plasma histamine levels in uraemic pruritus. *Clin Sci (Lond).* 1990;79:477-82.
66. Weisshaar E, Dunker N, Rohl FW, Gollnick H. Antipruritic effects of two different 5-HT₃ receptor antagonists and an antihistamine in haemodialysis patients. *Exp Dermatol.* 2004;13:298-304.
67. Dugas-Breit S, Schopf P, Dugas M, Schiffel H, Rueff F, Przybilla B. Baseline serum levels of mast cell tryptase are raised in hemodialysis patients and associated with severity of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005;3:343-7.
68. Blachley JD, Blankenship DM, Menter A, Parker TF, 3rd, Knochel JP. Uremic pruritus: skin divalent ion content and response to ultraviolet phototherapy. *Am J Kidney Dis.* 1985;5:237-41.
69. Szepietowski JC, Reich A, Schwartz RA. Uraemic xerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2709-12.
70. Peer G, Kivity S, Agami O, Fireman E, Silverberg D, Blum M, Iaina A. Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet.* 1996;348:1552-4.
71. Kimmel M, Alscher DM, Dunst R, Braun N, Machleidt C, Kiefer T, Stulten C, van der Kuip H, Pauli-Magnus C, Raub U, Kuhlmann U, Mettang T. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:749-55.
72. Gianni LM, Sulli MM. Topical tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis. *Ann Pharmacother.* 2001;35:943-6.
73. Pauli-Magnus C, Klumpp S, Alscher DM, Kuhlmann U, Mettang T. Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Perit Dial Int.* 2000;20:802-3.
74. Chen YC, Chiu WT, Wu MS. Therapeutic effect of topical gamma-linolenic acid on refractory uremic pruritus. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:69-76.

75. Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK, Gunal SY, Kirciman E, Celiker H. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:3137-9.
76. 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*. 2000;11:514-9.
77. Wikstrom 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*. 2005;16:3742-7.
78. Silva SR, Viana PC, Lugon NV, Hoette M, Ruzany F, Lugon JR. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron*. 1994;67:270-3.
79. Gilchrest 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*. 1979;91:17-21.
80. Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *Br J Dermatol*. 2010;162:587-93.
81. Lin CJ, Lin J, Pan CF, Chuang CK, Liu HL, Sun FJ, Wang TJ, Chen HH, Wu CJ. Indoxyl sulfate, not P-cresyl sulfate, is associated with advanced glycation end products in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Blood Press Res*. 2015;40:121-9.
82. Cheng FP, Hsieh MJ, Chou CC, Hsu WL, Lee YJ. Detection of indoxyl sulfate levels in dogs and cats suffering from naturally occurring kidney diseases. *Vet J*. 2015;205:399-403.
83. Chen CN, Chou CC, Tsai PSJ, Lee YJ. Plasma indoxyl sulfate concentration predicts progression of chronic kidney disease in dogs and cats. *Vet J*. 2018;232:33-9.
84. Al Za'abi M, Ali B, Al Toubi M. HPLC-fluorescence method for measurement of the uremic toxin indoxyl sulfate in plasma. *J Chromatogr Sci*. 2013;51:40-3.

85. Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, Merk H, Olze H, Schlenker W, Stock P, Ring J, Wagenmann M, Wehrmann W, Mosges R, Pfaar O. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergo J Int.* 2017;26:16-24.
86. Manenti L, Tansinda P, Vaglio A. Uraemic pruritus: clinical characteristics, pathophysiology and treatment. *Drugs.* 2009;69:251-63.
87. Keithi-Reddy SR, Patel TV, Armstrong AW, Singh AK. Uremic pruritus. *Kidney Int.* 2007;72:373-7.
88. Cho YL, Liu HN, Huang TP, Tarng DC. Uremic pruritus: roles of parathyroid hormone and substance P. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:538-43.
89. Duque MI, Thevarajah S, Chan YH, Tuttle AB, Freedman BI, Yosipovitch G. Uremic pruritus is associated with higher kt/V and serum calcium concentration. *Clin Nephrol.* 2006;66:184-91.
90. Stone TW. Neuropharmacology of quinolinic and kynurenic acids. *Pharmacol Rev.* 1993;45:309-79.
91. Moroni F. Tryptophan metabolism and brain function: focus on kynurenine and other indole metabolites. *Eur J Pharmacol.* 1999;375:87-100.
92. Pawlak D, Tankiewicz A, Mysliwiec P, Buczko W. Tryptophan metabolism via the kynurenine pathway in experimental chronic renal failure. *Nephron.* 2002;90:328-35.
93. Mysliwiec H, Pawlak D, Serwin A, Mysliwiec M, Chodynicka B. The role of serotonin and tryptophan in uremic pruritus in hemodialysed patients. *Przegląd Dermatologiczny.* 2006;93:61-4.

94. Kositz C, Schroecksadel K, Grander G, Schennach H, Kofler H, Fuchs D. High serum tryptophan concentration in pollinosis patients is associated with unresponsiveness to pollen extract therapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147:35-40.
95. van der Sluijs KF, van de Pol MA, Kulik W, Dijkhuis A, Smids BS, van Eijk HW, Karlas JA, Molenkamp R, Wolthers KC, Johnston SL, van der Zee JS, Sterk PJ, Lutter R, team Rr. Systemic tryptophan and kynurenine catabolite levels relate to severity of rhinovirus-induced asthma exacerbation: a prospective study with a parallel-group design. *Thorax.* 2013;68:1122-30.
96. Niwa T, Miyazaki T, Tsukushi S, Maeda K, Tsubakihara Y, Owada A, Shiigai T. Accumulation of indoxyl-beta-D-glucuronide in uremic serum: suppression of its production by oral sorbent and efficient removal by hemodialysis. *Nephron.* 1996;74:72-8.
97. Agatsuma S, Sekino H, Watanabe H. Indoxyl-beta-D-glucuronide and 3-indoxyl sulfate in plasma of hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1996;45:250-6.
98. Owada S, Goto S, Bannai K, Hayashi H, Nishijima F, Niwa T. Indoxyl sulfate reduces superoxide scavenging activity in the kidneys of normal and uremic rats. *Am J Nephrol.* 2008;28:446-54.
99. Niwa T, Ise M. Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med.* 1994;124:96-104.
100. Gao H, Liu S. Role of uremic toxin indoxyl sulfate in the progression of cardiovascular disease. *Life Sci.* 2017;185:23-9.
101. Wang CP, Lu YC, Tsai IT, Tang WH, Hsu CC, Hung WC, Yu TH, Chen SC, Chung FM, Lee YJ, Houg JY. Increased Levels of Total p-Cresylsulfate Are Associated with Pruritus in Patients with Chronic Kidney Disease. *Dermatology.* 2016;232:363-70.
102. Ahmed MS, Abed M, Voelkl J, Lang F. Triggering of suicidal erythrocyte death by uremic toxin indoxyl sulfate. *BMC Nephrol.* 2013;14:244.

103. Bataille S, Pelletier M, Sallee M, Berland Y, McKay N, Duval A, Gentile S, Mouelhi Y, Brunet P, Burtey S. Indole 3-acetic acid, indoxyl sulfate and paracresyl-sulfate do not influence anemia parameters in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2017;18:251.
104. Mc MF, Jr., Hanson HH. Excessive urinary 5-hydroxy-3-indole acetic acid in the absence of a metastatic carcinoid. *Circulation.* 1958;18:883-6.

