



Gdański Uniwersytet Medyczny

Anna Ankudowicz

**Ocena stanu skóry u pacjentów ze schyłkową przewlekłą chorobą
nerek leczonych nerkozastępczo hemodializami.**

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Promotor:

dr hab. n. med. Ewa Król

Gdańsk 2018

Wydano za zgodą
Dziekan Wydziału Lekarskiego

Pracę wykonano w Klinice Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku
oraz w Stacji Dializ NZOZ Centrum Chorób Wewnętrznych
"EL-VITA" w Elblągu

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY	4
WYKAZ PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY	5
WPROWADZENIE	6
CELE PRACY	7
METODYKA I MATERIAŁ BADAŃ	8
SYNTETYCZNE OMÓWIENIE WYNIKÓW ZAWARTYCH W PUBLIKACJACH WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY	9
WNIOSKI	12
STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	13
WYKAZ CYTOWANEGO PIŚMIENNICTWA	20
PODZIĘKOWANIA	23
PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY	24

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY

AK - *actinic keratosis* - rogowacenie słoneczne

BCC - *basal cell carcinoma* - rak podstawnkomórkowy

CKD - *chronic kidney disease* - przewlekła choroba nerek

ESRD - *end-stage renal disease* - schyłkowa przewlekła choroba nerek

HD – *hemodialysis* - hemodializa

HPV - *human papilloma virus* - wirus brodawczaka ludzkiego

IL- *interleukin* - interleukina

MM- *melanoma malignum* - czerniak

NMSC - *non-melanoma skin cancers* - niemelanocytowe raki skóry

RTR - *renal transplant recipient* - biorca nerki przeszczepionej

SCC - *squamous cell carcinoma* - rak kolczystokomórkowy

SPF – *sun protection factor* - wskaźnik ochrony przeciwsłonecznej

TNF- α -*tumor necrosis factor - α* - czynnik martwicy nowotworu- α

WYKAZ PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY

1. Anna Ankudowicz, Ewa Król, Alicja Dębska-Ślizień.

Do patients with end-stage chronic renal failure treated with hemodialysis have a healthy skin? Evaluation of skin lesions and basic education on risk factors for skin cancer in this patient population. Transplant Proc 2016, 48(5): 1435-8.

DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.03.004.

Impact factor: 0,908 Punktacja ministerstwa 15,00

2. Anna Ankudowicz, Ewa Król, Alicja Dębska-Ślizień, Radosław Czernych.

The risk of skin diseases in maintenance hemodialysis. Transplant Proc

DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.02.133

Impact factor: 0,908 Punktacja ministerstwa 15,00

3. Anna Ankudowicz, Ewa Król, Alicja Dębska-Ślizień, Radosław Czernych.

The level of education and knowledge of skin cancer risk factors in maintenance hemodialysis patients. Transplant Proc

DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.02.098

Impact factor: 0,908 Punktacja ministerstwa 15,00

Łączny współczynnik oddziaływania (Impact Factor) prezentowanych publikacji: 2,724

WPROWADZENIE

Zwiększona częstość występowania przewlekłej choroby nerek (CKD) w populacji polskiej i ogólnoswiatowej jest ważnym problemem zarówno zdrowotnym, jak również ekonomicznym i społecznym [1-4]. W ostatnich dwudziestu latach zaobserwowano w Polsce niezwykle dynamiczny, ponad 15-krotny wzrost liczby pacjentów w najbardziej zaawansowanym piątym stadium CKD, zwanym dawniej schyłkową przewlekłą niewydolnością nerek (ESRD), leczonych nerkozastępczo za pomocą dializ. W populacji ogólnoswiatowej wzrost ten wynosi od ok. 4 do ok. 9% w skali rocznej [5]. CKD obok nadciśnienia tętniczego, otyłości, cukrzycy czy chorób sercowo-naczyniowych została uznana w ostatniej dekadzie za chorobę cywilizacyjną.

Pacjenci hemodializowani z powodu CKD prezentują bogatą manifestację zmian skórnych. Według danych z literatury od 50 do 100% pacjentów z CKD ma przynajmniej jedną zmianę skórą, która wymaga leczenia, natomiast wszyscy chorzy przewlekłe hemodializowani posiadają przynajmniej jedną manifestację skórą związaną z chorobą nerek [6-8]. W grupie chorych hemodializowanych występuje duża różnorodność objawów skórnych: od łagodnych i bezobjawowych do złośliwych, a nawet zagrażających życiu. Najczęstszymi objawami, uciążliwymi dla chorych są suchość i świąd skóry, a najbardziej niebezpiecznymi – infekcje skórne, stany przednowotworowe i nowotwory złośliwe. Według dostępnej literatury suchość skóry może towarzyszyć 46-90%, a świąd skóry 19-90% chorych hemodializowanych [8-15]. U pacjentów z ESRD odnotowano także częstsze występowanie infekcji skórnych [15]. Według różnych autorów zdania co do etiologii infekcji są podzielone. Wydaje się jednak, że w grupie chorych hemodializowanych częściej możemy obserwować infekcje bakteryjne i grzybicze niż wirusowe [8,13,15]. Zmiany nowotworowe skóry w populacjach chorych dializowanych i chorych po przeszczepieniu narządu stwierdzane są częściej niż w populacji ogólnej [16,17,18]. Niestety w dostępnej literaturze nie ma danych na temat występowania zmian skórnych u pacjentów na liście oczekujących na przeszczepienie narządu. Pacjenci w trakcie hemodializoterapii są potencjalnymi biorcami przeszczepów i w związku z większym ryzykiem występowania nowotworów skóry i chorób infekcyjnych po transplantacji wymagają oni dokładnego badania dermatologicznego skóry, dermoskopii oraz edukacji w zakresie czynników kancerogenezy oraz fotoprotekcji.

CELE PRACY

1. Ocena częstości występowania chorób skóry w trakcie hemodializoterapii ze szczególnym uwzględnieniem chorób zapalnych, infekcyjnych i nowotworowych.
2. Analiza i porównanie częstości występowania chorób skóry w populacji pacjentów hemodializowanych umieszczonych na liście oczekujących na przeszczep oraz wśród pacjentów hemodializowanych nie umieszczonych na liście oczekujących na przeszczep.
3. Ocena czynników ryzyka rozwoju nowotworów skóry i poziomu edukacji chorych hemodializowanych w zakresie fotoprotekcji.

METODYKA I MATERIAŁ BADAŃ

Badania przeprowadzone zostały w latach 2013-2015 w dwóch ośrodkach nefrologicznych: Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku - w Stacji Dializ oraz w Stacji Dializ Szpitala El-Vita w Elblągu. Grupa badanych obejmowała łącznie 105 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczonych nerkozastępczo za pomocą hemodializoterapii. Grupę kontrolną stanowiło łącznie 105 zdrowych osób, które zgłosiły się celem dermatoskopowej oceny znamion barwnikowych. Wszyscy pacjenci byli pełnoletni oraz podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu. Jedynym kryterium wyłączenia był brak zgody na proponowane badanie.

W badanej grupie przeprowadzono pełną ocenę dermatologiczną stanu skóry oraz badanie dermatoskopowe. Wszystkie zmiany skórne były opisane co do typu, wielkości oraz lokalizacji. Pacjenci z podejrzeniem nowotworów skóry oraz stanów przednowotworowych byli kierowani do Poradni Chirurgicznej lub Otorynolaryngologicznej celem wycięcia zmiany i weryfikacji histopatologicznej. Chorzy wymagający leczenia dermatologicznego mieli włączoną terapię ambulatoryjnie albo byli kierowani do Oddziału Dermatologii celem wdrożenia leczenia w trakcie hospitalizacji. U wszystkich pacjentów określano fototyp skóry według klasyfikacji Fitzpatricka.

W badanej populacji na podstawie przeprowadzonej ankiety oceniano wiedzę pacjentów dotyczącą czynników ryzyka nowotworów skóry oraz ochrony przeciwsłonecznej. Ponadto wszyscy chorzy zostali przeszkoleni w zakresie regularnej samokontroli skóry, poinformowani o konieczności stosowania ochrony przeciwsłonecznej oraz o konieczności zgłaszania się do kontroli w razie pojawienia się nowych zmian skórnych lub zmiany wyglądu już istniejących.

Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną (numer zgody NKBBN /484/ 2014).

SYNTETYCZNE OMÓWIENIE WYNIKÓW ZAWARTYCH W PUBLIKACJACH WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY

Na rozprawę doktorską składają się 3 prace oryginalne.

W pracy oryginalnej pod tytułem „*Do patients with end-stage chronic renal failure treated with hemodialysis have a healthy skin? Evaluation of skin lesions and basic education on risk factors for skin cancer in this patient population.*” opublikowanej w Transplantation Proceedings oceniano częstość występowania chorób skóry w populacji pacjentów hemodializowanych w porównaniu do populacji osób zdrowych. Badanie miało też aspekt edukacyjny, dotyczący czynników ryzyka nowotworów skóry i ochrony przeciwsłonecznej. W populacji 77 osób hemodializowanych i oraz 77 osób z grupy kontrolnej przeprowadzono pełne badanie dermatologiczne oraz badanie dermatoskopowe skóry. Oceniano występowanie chorób zapalnych, alergicznych, infekcji bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych, łagodnych i złośliwych zmian skórnych oraz innych zmian. W prezentowanej pracy najczęstszymi objawami skórnymi w grupie chorych hemodializowanych były suchość i świąd skóry (odpowiednio 61% i 26%), choroby infekcyjne (33,8%) oraz choroby zapalne i alergiczne (22%). W badanej grupie kontrolnej objawy te występowały znacznie rzadziej, co było istotne statystycznie. Ponadto w grupie chorych hemodializowanych rozpoznano nowotwory i stany przednowotworowe skóry. W opublikowanej pracy oceniano rozkład fototypów skóry według klasyfikacji Fitzpatricka. W badanej grupie, nowotwory i stany przednowotworowe skóry występowały u chorych z II fototypem. Jedynie 10% badanych chorych miało całkowicie zdrową skórę, natomiast w grupie kontrolnej całkowicie zdrową skórę miało 43% badanych osób. Ponad 50% chorych hemodializowanych wymagało dalszego leczenia i kontroli dermatologicznej.

W pracy oryginalnej pod tytułem „*The risk of skin diseases in maintenance hemodialysis.*”, przyjętej do druku w czasopiśmie Transplantation Proceedings, przedstawiono częstość występowania zmian skórnych u pacjentów hemodializowanych i hemodializowanych na liście oczekujących na przeszczep nerki. Celem pracy było porównanie i analiza zaburzeń skórnych w badanych populacjach. Szczególną uwagę zwrócono na rozwój chorób zapalnych, infekcyjnych i nowotworowych skóry. W grupie chorych hemodializowanych wykazano częstsze występowanie chorób infekcyjnych skóry

(38,2%). Infekcje bakteryjne były obserwowane u 24,7%, grzybicze u 14,6%, a wirusowe u 6,7% badanych chorych. W populacji pacjentów oczekujących na przeszczepienie narządu infekcje bakteryjne wystąpiły u 12,5 % chorych, natomiast nie stwierdzono infekcji grzybiczych i wirusowych. U chorych hemodializowanych, nie będących na liście oczekujących na przeszczep obserwowano nowotwory i stany przednowotworowe skóry, które w drugiej grupie badanych nie występowały. Wśród zapalnych chorób skóry wyszczególniono zmiany wypryskowe, łojotokowe zapalenie skóry, świerzbiczkę guzkową, łuszczycę, trądzik różowaty i młodzieńczy oraz inne. Warto wspomnieć o tym, że pacjenci na liście oczekujących na przeszczep narządu najczęściej posiadali 1 typ zmian dermatologicznych, natomiast pacjenci hemodializowani, nie będący na liście do przeszczepu prezentowali bardzo liczne i zróżnicowane zmiany skórne, nawet do 10 różnych zmian skórnych, obserwowanych u jednego chorego. W dostępnej literaturze nie odnaleziono publikacji oceniających stan skóry chorych na liście oczekujących na transplantację nerki. W naszym badaniu chorzy hemodializowani, którzy byli na liście oczekujących na przeszczep mieli zdrowszą skórę w porównaniu do pacjentów hemodializowanych, którzy nie byli na liście oczekujących. Świadczy to pośrednio o właściwej kwalifikacji pacjentów do przeszczepu. Chorzy ci mieli mniej zmian skórnych, niemniej patologiczne zmiany skórne występowały także i w tej populacji. Dlatego też rutynowe badanie skóry pacjentów przed przeszczepieniem narządu wydaje się być niezbędne. Częstsze występowanie chorób infekcyjnych i nowotworowych skóry po transplantacji jest dobrze udokumentowane w literaturze [18-23]. Wczesna diagnoza i terapia chorób skóry w grupie chorych hemodializowanych, w szczególności wśród pacjentów umieszczonych na liście oczekujących na przeszczep może przyczynić się do zmniejszonej zachorowalności i śmiertelności po transplantacji.

W pracy oryginalnej pod tytułem „*The level of education and knowledge of skin cancer risk factors in maintenance hemodialysis patients.*” analizowano znajomość czynników ryzyka nowotworów skóry w populacji pacjentów hemodializowanych na podstawie przeprowadzonej ankiety. Badanie ankietowe miało również charakter edukacyjny. Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek w trakcie hemodializoterapii są potencjalnymi biorcami przeszczepów. Podczas długotrwałego leczenia immunosupresyjnego narażeni są na występowanie różnorodnych zmian skórnych, z których najbardziej niebezpiecznymi są nowotwory skóry. Jednymi z najczęstszych nowotworów w tej populacji są rak

podstawnokomórkowy (BCC - basal cell carcinoma) i rak kolczystokomórkowy (SCC - squamous cell carcinoma). Mogą one stanowić nawet 50 % wszystkich nowotworów w tej populacji [20,22]. Ryzyko występowania raków skóry u chorych po przeszczepieniu narządów może być zwiększone nawet 250 - krotnie w porównaniu z populacją ogólną [20,22]. Najważniejszymi czynnikami ryzyka rozwoju nowotworów skóry są: zwiększona ekspozycja na promieniowanie słoneczne, starszy wiek chorych, płeć męska, niski fototyp skóry (głównie I i II wg klasyfikacji Fitzpatrick'a) oraz oparzenia słoneczne w młodości. Znaczenie w etiologii raków skóry mają także infekcje wirusem HPV, rodzaj stosowanej immunosupresji, jak również palenie tytoniu [24,25]. Jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju raków skóry jest promieniowanie słoneczne. Według wielu autorów bardzo istotnym czynnikiem rozwoju raków skóry jest ich wcześniejsze występowanie przed przeszczepieniem narządu. Ma to znaczenie dla chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w trakcie leczenia nerkozastępczego i nakazuje badania dermatologiczne w tej grupie chorych pod kątem ewentualnych zmian przednowotworowych i nowotworowych skóry [25-27]. Nasze badanie ankietowe wykazało pilną potrzebę edukacji w zakresie szkodliwości promieniowania słonecznego i metod ochrony przed słońcem w badanej grupie chorych. Wśród ankietowanych pacjentów 23,8% z nich często i intensywnie korzystało z promieniowania słonecznego. Jedynie 11,4 % stosowało ochronę przeciwsłoneczną pod postacią kremów z filtrem, a więc aż 88,6% chorych nie stosowało żadnej fotoprotekcji. Do istotnych czynników powodujących nowotwory skóry należy też palenie tytoniu. W badanej populacji 55,2% chorych deklaroowało palenie papierosów, z czego aż 31,4% ankietowanych paliło powyżej 20 paczkołat, natomiast kolejne 23,8% pacjentów paliło poniżej 20 paczkołat. Na koniec przeprowadzonej ankiety poproszono o wymienienie chociaż 3 czynników ryzyka skórnej neoplazji. Wśród badanych jedynie 2,86% pacjentów potrafiło wymienić 3 czynniki ryzyka rozwoju nowotworów skóry, 29,5% ankietowanych- 2 czynniki, 60% - 1 czynnik, a 7,6% chorych nie potrafiło podać żadnego czynnika ryzyka skórnej karcynogenezy. W związku z niezadowalającymi wynikami dotyczącymi wiedzy chorych na temat czynników skórnej karcynogenezy, a także niskiej znajomości podstawowych zasad fotoprotekcji edukacja w tej grupie chorych wydaje się być szczególnie istotna, a jej wprowadzenie powinno odbyć się w trybie pilnym. Niski odsetek pacjentów potrafiących wymienić czynniki ryzyka rozwoju zmian nowotworowych skóry po uprzednim czytaniu o nich w wypełnianej ankiecie sugeruje konieczność cyklicznego powtarzania działań edukacyjnych.

WNIOSKI

1. Zmiany skórne są bardzo rozpowszechnione w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczonych hemodializami. Najczęściej stwierdzane są suchość i świąd skóry, a choroby infekcyjne skóry rozpoznano u ponad 1/3 badanej populacji. Jedyne niewielki odsetek pacjentów ma skórę wolną od jakichkolwiek zmian.
2. Wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczonych hemodializami oczekujących na przeszczep nerki, czyli aktywnych na liście oczekujących na transplantację w porównaniu do pacjentów nie umieszczonych na liście oczekujących na transplantację zmiany skórne stwierdza się statystycznie istotnie rzadziej, ich nasilenie jest istotnie mniejsze, nie stwierdza się zmian nowotworowych. Ponad 67% pacjentów nie umieszczonych na liście oczekujących na przeszczep wymaga dalszej opieki dermatologicznej w porównaniu do 12,5% pacjentów umieszczonych na liście oczekujących na transplantację.
3. Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek leczeni hemodializami nie mają wiedzy na temat czynników ryzyka rozwoju nowotworów skóry, co nakazuje wdrożenie edukacji w tym zakresie, najlepiej cyklicznie powtarzanej.

STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

INTRODUCTION

The increased incidence of patients with chronic kidney disease in the world population is an important health and economic and social problem as well [1-4]. In Poland in last two decades a dynamic increase, more than 15 times, in the number of patients in the fifth most advanced stage of chronic kidney disease (CKD) on the renal replacement therapy using hemodialysis was observed. In the global world population parallel increase from 4 to 9% was observed [5]. CKD is beside hypertension, obesity, diabetes and vascular diseases a civilization disease.

Patients with chronic kidney disease (CKD) experience many dermatological symptoms. As reported in literature, 50 to 100% of patients with CKD have at least one identifiable dermatologic manifestation that requires treatment, whereas all patients with end stage renal disease (ESRD) on hemodialysis have at least one cutaneous disorder associated with kidney disease [6-8]. A broad range of skin manifestations occur in these patients: from the benign and asymptomatic to physically disabling and life threatening. The most common symptoms, troublesome for patients are dryness and pruritus, and the most dangerous - skin infections, precancerous conditions and malignant tumors. Data from different studies recorded the prevalence of xerosis ranging from 46 up to 90% and skin pruritus 19-90% of hemodialyzed patients [8-15]. An increased prevalence of cutaneous infections has been reported among ESRD patients [15]. According to various authors, opinions about the etiology of infection are divided. However, it seems that in the group of hemodialyzed patients we can observe more often bacterial and fungal infections than viral infections [8,13,15]. Skin cancer in populations of patients on dialysis and patients after organ transplantation are noticed more often than in the general population [16,17,18]. Unfortunately, in the available literature, there is no data on the occurrence of skin manifestations in patients on the waiting list for kidney transplantation. Maintenance hemodialysis (HD) patients are potential transplant recipients and because of the higher risk of skin neoplasms and skin infections after transplantation, these patients need a full dermatological examination, dermatoscopy and education on sun radiation toxicity and methods of sun protection.

OBJECTIVES

1. Examination of an occurrence of skin lesions, especially the infectious skin diseases, skin cancers and precancerous conditions in hemodialyzed patients.
2. Analysis of a frequency of the cutaneous disorders in patients on hemodialysis on waiting - list for kidney transplantation compare to the patients on hemodialysis not on the waiting list for kidney transplantation.
3. Analysis of a skin cancer risk factors and education level concerning methods of sun protection in patients on chronic hemodialysis treatment.

METHODS AND MATERIALS

Presented research, conducted in the years 2013-2015, overlooked 105 patients with ESRD undergoing hemodialysis (HD) and was conducted in two nephrology centers: Nephrology, Transplantology, and Internal Medicine Clinic in Gdansk- in Dialysis Center and Dialysis Center El-Vita Hospital in Elblag. The control group consisted of 105 healthy persons who reported for the dermatoscopy evaluation of moles. Participation in the study was offered to all adults (above 18 years) and they signed an informed consent for the study. The only exclusion criterion was the lack of agreement for the examination. The patients' skin condition was assessed and a dermatoscopy examination was performed in all patients. All skin manifestations were described in detail as far as the type, size, and their location are concerned. Each patient was evaluated for Fitzpatrick's skin phototype.

Patients with skin lesions suggestive of cancer were referred to the Outpatient Surgery and Otolaryngology for excision and histological verification. Patients who required acute dermatological care were prescribed drugs, and patients with chronic diseases of the skin were referred to the Clinic of Dermatology.

In the studied population, the knowledge of skin cancer risk factors and sunscreen protection was assessed based on a questionnaire. In addition, the patients were trained in regular skin self-control, informed about the need for sunscreen protection and report to control in the event of new skin lesions or changes in the appearance of existing ones.

The study was approved by the local Research Ethics Board (approval number NKBBN /484/2014).

MAIN RESULTS INCLUDED IN PRESENTED ORIGINAL PUBLICATIONS

The dissertation consists of 3 articles.

In the original paper entitled „*Do patients with end-stage chronic renal failure treated with hemodialysis have a healthy skin? Evaluation of skin lesions and basic education on risk factors for skin cancer in this patient population.*”, published in the Transplantation Proceedings, the incidence of skin diseases in the population of hemodialyzed patients in comparison to the healthy population was assessed. The study had also an educational aspect regarding skin cancer risk factors and sunscreen protection. Full dermatological skin examination including dermatoscopy was performed on a group of 77 dialysis patients and the control group of 77 healthy people. The occurrence of inflammatory and allergic diseases, bacterial, viral and fungal infections, benign and malignant skin lesions and other changes were assessed. In the presented study, the most common skin disorders in the group of hemodialyzed patients were dryness and skin pruritus (61% and 26% respectively), infectious diseases (33.8%) and inflammatory and allergic diseases (22%). In the control group, these symptoms occurred less frequently, which was statistically significant. In addition, skin tumors and precancerous conditions were diagnosed in the hemodialyzed patients group. In the published study, the distribution of skin phototypes according to Fitzpatrick's classification was assessed. In the study group, tumors and precancerous conditions occurred in patients with the second skin phototype. Only 10% of the patients had completely healthy skin, while in the control group it was 43%. Over 50% of hemodialyzed patients required further treatment and dermatological control.

In the original paper entitled „*The risk of skin diseases in maintenance hemodialysis.*”, accepted for publication in the Transplantation Proceedings, the occurrence of skin lesions in hemodialyzed and hemodialyzed patients on the waiting list was assessed. The aim of this study was to analyze and compare the cutaneous disorders in both populations. Particular attention was paid to the development of inflammatory, infectious and cancer skin diseases. In the group of hemodialyzed patients more frequent occurrence of infectious skin diseases was demonstrated (38.2%). Bacterial infections were observed in 24.7 %, fungal infections in 14.6% and viral infections in 6.7% of patients. In the patients who were awaiting

a kidney transplant, bacterial infections were noted in 12.5% of patients, however they did not show fungal and viral infections. In hemodialyzed patients not on the waiting list for the transplant, tumors and precancerous skin conditions were observed, which were not present in the second group. The inflammatory skin diseases include eczema, seborrheic dermatitis, prurigo nodularis, psoriasis, rosacea, acne and others. It is worth mentioning that patients on the waiting list for an organ transplantation usually had 1 type of dermatological changes, while hemodialyzed patients who were not on the transplant list presented numerous and various skin changes, even up to 10 different skin lesions observed in one patient. In the available literature there is no publications assessing the skin condition of patients on the waiting list for kidney transplantation. In our study, the patients on the waiting list had healthier skin compared to hemodialyzed patients who were not on the transplant waiting list. This demonstrates the proper qualification of patients for transplantation. These patients had fewer lesions, but we cannot ignore it. Pathological skin lesions occurred in this population also and therefore routine skin examination of patients before organ transplantation seems to be necessary. The more frequent occurrence of infectious and neoplastic skin manifestations after transplantation is well documented in the literature [18-23]. Early diagnosis and treatment of skin diseases in the group of hemodialyzed patients, especially those on the waiting list for transplantation, can greatly reduce the associated morbidity and mortality after kidney transplantation.

In the original paper entitled „*The level of education and knowledge of skin cancer risk factors in maintenance hemodialysis patients.*” the knowledge of skin cancer risk factors in the hemodialyzed patients population based on the conducted questionnaire was analyzed. The survey had an educational role also. Patients with end-stage renal disease during hemodialysis are potential transplant recipients. During long-term immunosuppressive therapy they are particularly vulnerable to the development of various skin manifestations, the most dangerous of which are skin cancers. Skin tumors, basal cell carcinoma (BCC), and squamous cell carcinoma (SCC), are the most common malignancies in this population. They may even constitute 50% of all tumors in this group [20,22]. The risk of skin cancers in patients after organ transplantation can be increased by up to 250 times compared to the general population [20,22]. The main factors contributing to the development of skin neoplasms include: increased exposition to photoradiation, elderly age, male sex, a low skin phototype (mainly I and II according to

Fitzpatrick's classification) and sunburns in childhood. The HPV infection, the type and duration of immunosuppression, as well as history of smoking are important in the etiology of skin cancers [24,25]. One of the most important risk factors for the development of skin neoplasms is sunlight exposure. According to the available literature, the previous occurrence of skin cancers is a very important risk factor of skin neoplasms after organ transplantation. Regarding these facts, dialyzed patients should be examined dermatologically for the development of skin cancer and precancerous conditions [25-27]. Our survey showed an urgent need for an education in the field of sun radiation harmfulness and methods of sun protection in the studied group of patients. Among the study group, 23.8% claimed that they frequently and intensively use sun radiation. Only 11,4% of patients used sun protection in the form of creams with UV filter, so as many as 88.6% of patients did not use any photoprotection. Smoking is also among the important factors that cause skin cancers. In the investigated study group 55.2% of patients admitted smoking. As many as 31.4% of respondents smoked over 20 pack-years, while 23.8% smoked less than 20 pack-years. At the end of the survey, we asked to mention at least three risk factors for skin cancer. Among the subjects, only 2.86% of them were able to name three skin cancer risk factors, 29.5% of the respondents - 2 factors, 60% - 1 factor and 7.6% could not give any risk factor for cutaneous carcinogenesis. The presented results prove that HD patients lack the knowledge regarding skin cancer risk factors and sunlight protection, which explains the need of urgent education in this population. Low number of patients able to give one to three risk factors of skin cancer after reading about them in the conducted questionnaire suggests necessity of recurring education in this population of patients.

CONCLUSIONS

1. Skin lesions are widespread in population of patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis treatment. The most common are dryness and skin pruritus ,but infectious skin diseases were found in one third of examined population. Only a small percentage of patients has skin free of any lesions.
2. Among patients with chronic kidney disease on hemodialysis waiting for kidney transplantation – active on a waiting list for transplantation, skin lesions are statistically significantly less frequent, with less intensity, and no cancer were found. More than 67% of patients not on the waiting list for kidney transplantation require further dermatological care compare to 12.5% patients on waiting list.
3. Patients with chronic kidney disease on hemodialysis treatment have no knowledge about skin cancer risk factors what creates a necessity for education, preferably cyclically repeated.

WYKAZ CYTOWANEGO PIŚMIENNICTWA

1. Król E, Rutkowski B, Czarniak P, Kraszewska E, Lizakowski S, Szubert R, Czekalski S, Sułowicz W, Więcek A.: Early detection of chronic kidney disease: results of the PolNef study. *Am J Nephrol.* 2009; 29:264-273.
2. Król E, Rutkowski B, Czarniak P, Kraszewska E.: Aging or comorbid conditions: what is the main cause of kidney damage? *J Nephrol.* 2010; 23: 444-452.
3. Rutkowski B, Król E: Epidemiology of chronic kidney disease in Central and Eastern Europe. *Blood Purif.* 2008; 26: 381-385.
4. Król E, Czarniak P, Szcześniak P., Szubert R., Magdoń R., Rutkowski B.: Co wiemy o progresji przewlekłej choroby nerek? Wyniki programu PolNef 2007. *Nefrol. Dial. Pol.* 2009; 13: 53-57.
5. Sułowicz J. Zmiany skórne u chorych po przeszczepie nerki. Rozprawa doktorska. Kraków 2011.
6. Nunley JR. Dermatologic manifestations of renal disease. *eMed J* 2002; topic 550.
7. Picó MR, Lugo-Somolinos A, Sánchez JL, Burgos-Calderón R. Cutaneous alterations in patients with chronic renal failure. *Int J Dermatol* 1992; 31: 860-863.
8. Udayakumar P, Balasubramanian S, Ramalingan KS et al. Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72: 119-125.
9. Dyachenko P, Monselise A, Shustak A, et al. Nail disorders in patients with chronic renal failure and undergoing haemodialysis treatment: A case control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 340-344.
10. Khanna D, Singhal A, Kalra OP. Comparison of cutaneous manifestations in chronic kidney disease with or without dialysis. *Postgrad Med J* 2010; 86: 641-647.
11. Kolla PK, Desai M, Pathapati RM, Pentyala S. Cutaneous manifestations in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis. *ISRN Dermatology Vol* 2012: 679619, 4 pages.

12. Banavasi S Girisha, Tonita M Noronha, Ashok Menon, Akshata C Alva. Cutaneous manifestations in patients with end stage renal disease on hemodialysis. *Int J Contemp Med Res* 2016; 3 (5): 1386-1388.
13. Dorchhom K, Kumar A, Bansal N, Pondey A N, Mehta A, Bisht J S, Varma A. Dermatological Manifestations in Chronic Kidney Disease Patients on Hemodialysis. *Int J Med Res Rev* 2014; 2: 6.
14. Gupta AK, Gupta MA, Cardella CJ, Haberman HF. Cutaneous associations of chronic renal failure and dialysis. *Int J Dermatol* 1986; 25(8): 498-504.
15. Deshmukh SP, Sharma YK, Dash K, Chaudhari NC, Deo KS. Clinicoepidemiological study of skin manifestations in patients of chronic renal failure on hemodialysis. *Indian Dermatol Online J* 2013; 4: 18-21.
16. Tercedor J, Lopez-Hernandez B, Rodenas JM, Delgado-Rodriguez M, Cerezo S, Serrano-Ortega S. Multivariate analysis of cutaneous markers of aging in chronic hemodialyzed patients. *Int J Dermatol* 1995; 34: 546-550.
17. Birkeland SA, Løkkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 2000; 355: 1886-1887.
18. Sułowicz J, Wojas-Pelc A, Ignacak E, Krzanowska K, Kuźniewski M, Sułowicz W. Comparison of the incidence of skin cancers in patients on dialysis and after kidney transplantation. *Advances in Dermatology and Allergology* 2017; 34(2): 138-142.
19. Sułowicz J, Wojas-Pelc A, Ignacak E, Bętkowska – Prokop A, Kuźniewski M, Sułowicz W. Comparison of the prevalence frequency of infectious skin changes in dialyzed patients and after kidney transplantation. *Przegląd Lek* 2013; 70(2): 41-47.
20. Imko-Walczuk B, Ankudowicz A, Jaśkiewicz J, Lizakowski S, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Skin cancers in patients after organ transplantation. *Przegląd Dermatologiczny/Dermatology Review*. 2012; 99(2): 97-111.
21. Birkeland SA, Løkkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 2000; 355: 1886-1887.
22. Euvrard S., Kanitakis J., Claudy A.: Neoplastic skin diseases in organ transplant recipients. *Am J Cancer* 2002; 1: 109-120.

23. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gabel H, Stern RS: Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000; 143: 513-519.
24. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:1-17.
25. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Nicol DL, Harden PN. Factor associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 397-406.
26. Urwin HR, Jones PW, Harden PN, Ramsay HM, Hawley CM, Nicol DL et al. Predicting risk of nonmelanoma skin cancer and premalignant skin lesions in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009; 11: 1667-1671.
27. Wisgerhof HC, Edelbroek JR, de Fijter JW, Haas noot GW, Claas FH, Willemze R et al. Subsequent squamous and basal-cell carcinomas in kidney-transplant recipients after the first skin cancer: cumulative incidence and risk factors. *Transplantation* 2010; 89: 1231-1238.

PODZIĘKOWANIA

Pragnę serdecznie podziękować

Mojemu Promotorowi, Pani dr hab. n. med. Ewie Król, za merytoryczną opiekę nad moją pracą naukową, za pomoc, a przede wszystkim za inspirację, motywację do pracy i nieocenione wskazówki, bez których ta praca nie mogłaby powstać.

Kierownikowi Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych GUMed, Pani Prof. dr hab. n. med. Alicji Dębskiej - Ślizień i Zespołowi Kliniki, za tworzenie optymalnych warunków do pracy naukowej, okazane wsparcie i słowa zachęty.

Ordynatorowi Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej Centrum Chorób Wewnętrznych "EL-VITA" Adamowi Majewskiemu oraz Zespołowi za niezwykłą życzliwość oraz cenne uwagi przekazane w trakcie realizacji pracy.

Moim Rodzicom i Mężowi za wsparcie i wiarę w moje możliwości.

Moim Przyjaciołom i Bliskim, za pomoc przy powstawaniu pracy.

PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY