

Comparative Effects of Zinc Sulfate and Hydroxyzine in Decreasing Pruritus among Hemodialysis Patients: A Cross-over Clinical Trial

Monireh Amerian¹,
Ehsan Nezakati²,
Hossain Ebrahimi³,
Pouneh Zolfaghari⁴,
Maryam Yarmohammadi⁵,
Mohammad Bagher Sohrabi⁴

¹ Assistant Professor, Department of Nephrology, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran

² Assistant Professor, Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran

³ Assistant Professor, School of Nursing and Midwifery, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran

⁴ General Practitioner, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran

(Received September 17, 2018 Accepted August 6, 2019)

Abstract

Background and purpose: Uremic pruritus is a common complication in patients with chronic kidney disease, for which different treatments are applied. This study aimed to compare the effects of Zinc sulfate with Hydroxyzine in reducing pruritus in hemodialysis patients.

Materials and methods: In this cross over randomized trial, 100 hemodialysis patients with uremic pruritus who met the study inclusion criteria were selected and randomly divided into two groups. The first group was treated with Zinc sulfate and the second group received Hydroxyzine for three months. After two weeks washout period, the treatment regimens were swapped. The severity of pruritus in patients was evaluated before, one, two, and three months after the interventions using the visual analogue scale (VAS).

Results: The study showed that the severity of itching caused by Zinc sulfate and Hydroxyzine were similar at the onset of treatment (8.2 ± 2.1 vs. 7.9 ± 2.3), but at month three, the severity of pruritus in the group that received Zinc sulfate (3.7 ± 2.4) was significantly lower compared to the other group (5.6 ± 2.9) ($P < 0.0001$).

Conclusion: Zinc sulfate compared was found to be more effective in reducing pruritus in hemodialysis patients and it can be used as an independent treatment in management of pruritus, however, for better results at least a three month treatment period is recommended.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT201411252954N5)

Keywords: pruritus· Zinc Sulfate· Hydroxyzine· renal dialysis

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (177): 81-90 (Persian).

* **Corresponding Author:** Mohammad Bagher Sohrabi - School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran (E-mail: mb.sohrabi@yahoo.com)

مقایسه تاثیر سولفات روی با هیدروکسی زین در کاهش خارش بیماران همودیالیزی: کارآزمایی بالینی متقاطع

منیره عامریان^۱
احسان نزاکتی^۲
حسین ابراهیمی^۳
پونه ذوالفقاری^۴
مریم یارمحمدی^۵
محمد باقر سهرابی^۴

چکیده

سابقه و هدف: خارش اورمیک از عوارض شایع در بیماران همودیالیزی بوده و درمان‌های مختلفی برای کنترل آن استفاده می‌شود. این مطالعه با هدف مقایسه اثر سولفات روی با هیدروکسی زین در کنترل خارش بیماران همودیالیزی انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی متقاطع، ۱۰۰ بیمار همودیالیزی با خارش اورمیک براساس معیارهای ورود و خروج انتخاب و براساس بلوک‌های تصادفی چهارتایی به ۲ گروه تقسیم شدند. گروه اول با سولفات روی و گروه دوم با هیدروکسی زین به مدت ۳ ماه درمان شدند. پس از دو هفته دوره پاک‌سازی، جای دو گروه با هم تعویض شد و مجدداً همان درمان قبلی تکرار گردید. شدت خارش بیماران با مقیاس سنجش بصری (VAS)، در ابتدای مطالعه، یک، دو و سه ماه بعد از مداخله جمع‌آوری و به کمک آزمون‌های آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج این پژوهش نشان داد که شدت خارش داروی سولفات روی با هیدروکسی زین در شروع درمان یکسان بوده (۲/۱ ± ۸/۲ در مقایسه با ۲/۳ ± ۷/۹) ولی در ماه سوم درمان شدت خارش در گروه مداخله سولفات روی، ۳/۷ ± ۲/۴ و در گروه هیدروکسی زین، ۵/۶ ± ۲/۹ به دست آمد که قدرت سولفات روی در کاهش خارش به‌طور معنی‌داری بیش‌تر بود (P < ۰/۰۰۰۱).

استنتاج: سولفات روی در مقایسه با هیدروکسی زین در کاهش خارش بیماران دیالیزی داروی موثری بوده و می‌توان آن را به عنوان یک داروی مستقل در درمان خارش بیماران همودیالیزی استفاده نمود ولی جهت تاثیر بهتر لازم است حداقل سه ماه مصرف آن تداوم داشته باشد.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT201411252954FN5

واژه‌های کلیدی: خارش، سولفات روی، هیدروکسی زین، همودیالیز

مقدمه

در این بیماران کشنده نیست اما بسیار آزاردهنده بوده و بر کیفیت زندگی مبتلایان تأثیر گذار می‌باشد (۱، ۲).

نارسایی مزمن کلیه یکی از مهم‌ترین علل خارش ناشی از بیماری‌های سیستمیک است. این عارضه گرچه

E-mail: mb.sohrabi@yahoo.com

مؤلف مسئول: محمد باقر سهرابی - شاهرود: میدان هفت تیر، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، دانشکده پزشکی

۱. استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران

۲. استادیار، گروه عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران

۳. استادیار، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران

۴. پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران

۵. استادیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۶/۲۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۷/۷/۷ تاریخ تصویب: ۱۳۹۸/۵/۱۵

شیوع خارش در بیماران اورمیک ۲۵ تا ۹۰ درصد بوده و درصد اندکی از مبتلایان (۶ تا ۱۴ درصد) به نوع شدید این پدیده مبتلا هستند (۳). اتیولوژی دقیق خارش نامعلوم بوده ولی مهم‌ترین علل محتمل خارش در این بیماران شامل پوست اورمیک، پرولیفراسیون ماست سل‌های پوستی، آتروفی سلول‌های چربی‌ساز، تعریق پوست، هیپرپاراتیرویدی ثانویه، افزایش اختلالات الکترولیتی (تجمع کلسیم، منیزیم و فسفر)، نورویاتی محیطی، هیپریتامینوز A و تجمع اسیدهای صفراوی می‌باشد (۵،۴). برخی از اختلال‌های متابولیک مثل دیابت نیز در پاتوژنز این نوع خارش مؤثر هستند (۶). داروهای مختلفی مثل آنتی‌هیستامین‌ها (هیدروکسی‌زین)، Ondansetron، تالیدومید، اولترا ویوله و لوسیون‌های ضد خارش برای درمان آن به کار رفته اما هیچ کدام نتوانسته‌اند رضایت کامل بیماران را جلب نمایند ولی در مجموع داروهای خوراکی با استقبال بیش‌تری در بین بیماران پذیرفته شده‌اند ولی در مجموع نتایج رضایت بخش نبوده است (۸،۷).

Zucker و همکاران مقایسه درمان‌های سیستمیک مثل هیدروکسی‌زین خوراکی، درمان‌های پوستی مثل کرم‌های چرب‌کننده موضعی و درمان هم‌زمان هیدروکسی‌زین خوراکی و کرم‌های چرب‌کننده موضعی (وازلین) را با هم مقایسه نمودند که اختلاف معنی‌داری در خصوص کاهش خارش بین آن‌ها دیده نشد (۹).

Weisshaar و همکاران که در یک مطالعه مروری سیستمیک بیش از ده‌ها مقاله مرتبط با درمان و کنترل خارش بیماران دیالیزی را مورد مطالعه قرار داده بودند، بیان نمودند که هیچ‌کدام از این روش‌ها نمی‌توانند به‌طور کامل خارش را مرتفع نموده و عوامل دموگرافیک مثل سن و جنس بیمار، داروهای مصرفی، مدت زمان دیالیز و نوع صافی دستگاه دیالیز نیز در کنترل آن نقش دارند. هم‌چنین در این تحقیق از داروهای هیدروکسی‌زین، سرترالین و گاباپنتین به عنوان رایج‌ترین داروهای مورد استفاده، نام برده شد (۵).

Weiss و همکاران استفاده از ترکیب داروهای خوراکی مثل هیدروکسی‌زین یا پرومتازین با محلول و کرم‌های پوستی مرطوب‌کننده و ارتقای بهداشت پوست را مهم‌ترین راه کنترل خارش بیماران دیالیزی بیان نمود (۶). از روش‌های جدید در کاهش خارش این بیماران، استفاده از داروی سولفات روی بوده که تاکنون چندین مطالعه روی آن صورت گرفته ولی نتایج حاصله متفاوت بوده است.

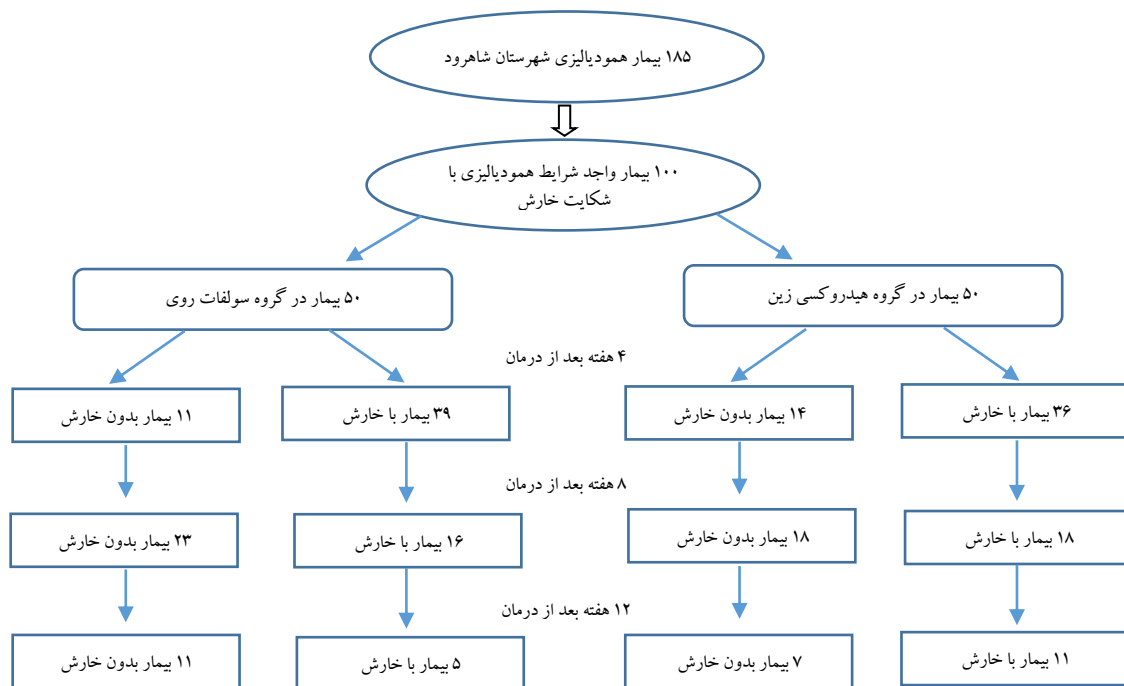
در مطالعه Sanada و همکاران استفاده از سولفات روی به طور معنی‌داری باعث کاهش خارش در بیماران دیالیزی شد و این میزان خارش در بیماران جوان‌تر (با سن کم‌تر از ۳۵ سال) و سابقه کم‌تر دیالیز (کم‌تر از ۳ سال) بیش‌تر بود ولی در مطالعه Rosado و همکاران استفاده از زینک سولفات تاثیر معنی‌داری در کاهش خارش بیماران دیالیزی نداشت که شاید علت این تفاوت در جمعیت مورد بررسی دو مطالعه فوق باشد (۱۱،۱۰). اعتقاد بر این است که روی، آزاد شدن هیستامین از ماست سل‌ها را مهار نموده و مانع از ایجاد احساس خارش در این بیماران می‌شود. هم‌چنین باعث کاهش تحریک‌پذیری رستپورهای خارش نیز می‌شود ولی مکانیسم اثر آن به طور دقیق و واضح مشخص نیست (۱۲،۱۳). با توجه به تنوع داروهای استفاده شده جهت کنترل خارش بیماران دیالیزی، به نظر می‌رسد اگر روی بتواند این مشکل را کنترل نماید در مقایسه با سایر داروهای رایج برای کنترل خارش از عوارض کم‌تری برخوردار بوده و می‌تواند جایگزین مناسبی برای کلیه داروهای استفاده شده جهت کنترل خارش در بیماران همودیالیزی باشد (۱۴). با توجه به مشکلات بسیار عدیده خارش پوست در بیماران دیالیزی و تحمیل درد و رنج بسیار زیاد برای آن‌ها و کامل و کافی نبودن شواهد علمی برای تاثیر کامل هیچ‌کدام از این داروها در کنترل خارش، انجام پژوهش‌های متعدد برای یافتن داروی جدید و موثرتر اجتناب‌ناپذیر بوده و حتی ضروری می‌باشد. با توجه به نتایج گوناگون تاثیر روی در کنترل خارش و

همچنین اهمیت زیاد یافتن پاسخ این سوال، این تحقیق با هدف بررسی میزان تاثیر سولفات روی در مقایسه با هیدروکسی زین در کاهش خارش بیماران همودیالیزی در بیماران همودیالیزی شاهرود در سال ۹۴ انجام شده است.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر یک مطالعه کار آزمایی بالینی متقاطع Cross over design بوده که بر روی بیماران همودیالیزی بیمارستان امام حسین (ع) شاهرود در یک دوره شش ماهه (ابتدای سال ۹۴) و پس از اخذ کد اخلاق به شماره IR.SHMU.REC.1394.73 از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شاهرود و ثبت با کد IRCT201411252954N5 در سامانه کار آزمایی بالینی کشور، انجام شده است. با توجه به مطالعه نجف آبادی و همکاران (۱۵) در خصوص اثر سولفات روی بر خارش بیماران دیالیزی (میانگین نمره خارش در گروه مداخله و کنترل به ترتیب برابر با $6/1 (SD=1/8)$ و $5/4 (SD=1/8)$ و توان برابر با ۸۰ درصد و خطای نوع اول برابر با ۵ صدم، تعداد نمونه لازم برابر ۴۷ نفر در هر گروه

محاسبه شد و با توجه به ریزش نمونه در نهایت تعداد ۱۰۰ نفر در این مطالعه انتخاب شدند. در این مطالعه ۱۰۰ بیمار همودیالیزی دچار خارش اورمیک به روش در دسترس از بین ۱۸۵ بیمار دیالیزی ثابت شهرستان شاهرود انتخاب و پس از کسب رضایت آگاهانه، به طور تصادفی (با استفاده از بلوک های تصادفی چهارتایی به تعداد ۲۵ بلوک) به دو گروه ۵۰ نفری تقسیم شده و در گروه مداخله داروی سولفات روی و در گروه شاهد داروی هیدروکسی زین به مدت سه ماه تجویز شد و شدت خارش بر اساس معیار سنجش بصری (VAS) به طور ماهانه ثبت و سپس به مدت دو هفته داروی هر دو گروه قطع (Wash out Period) و سپس جای دو گروه مداخله و شاهد با هم عوض شد و به مدت سه ماه دیگر تحت درمان قبلی قرار گرفته و مجدداً شدت خارش اندازه گیری و با هم مقایسه گردید. روند اجرای مطالعه در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است. تعداد ۱۰۰ بیمار مبتلا به خارش که همگی تحت همودیالیز با دفعات و روش یکسان قرار داشتند، وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود شامل: خارش مزمن بیش از ۴ هفته و عدم دریافت و یا مقاوم به سایر درمان ها، عدم استفاده از



نمودار شماره ۱: الگوریتم روند نتیجه درمان بیماران همودیالیزی با شکایت خارش

کرم‌های مرطوب‌کننده موضعی در دو هفته اخیر و داروهای ضد خارش خوراکی در یک ماه اخیر، عدم بیماری کبدی، انجام همودیالیز حداقل برای سه ماه، عدم حساسیت به سولفات روی، کفایت دیالیز بین ۱/۳-۲، عدم وجود هایپراتیروئیدیسم، عدم افزایش ALK، کنترل کلسیم و فسفر قبل از شروع مطالعه و معیارهای خروج شامل: عدم تحمل دارو، پیوند کلیه قبل از اتمام مطالعه، وجود و عدم رضایت شرکت در مطالعه بود. عدم تحمل و حساسیت به روی معمولاً به صورت مشکلات گوارشی شامل دل پیچه و دل درد بوده که خود کنترل شونده (بعد از چند دوز) بوده ولی در صورت شدید و غیر قابل تحمل بودن بیمار به عنوان حساسیت دارویی تلقی گردید. در خصوص داروی هیدروکسی‌زین نیز فقط خواب آلودگی شدید به عنوان عدم تحمل در نظر گرفته شد. در مطالعه حاضر خوشبختانه برای هیچ کدام از بیماران، عارضه شدید دارویی که منجر به خروج آن‌ها از مطالعه شود، پیش نیامد. در گروه مداخله، درمان با قرص سولفات روی با دوز اولیه یک قرص (۲۲۰ میلی گرم) روزانه در ماه اول، دو قرص (۴۴۰ میلی گرم) در ماه دوم و ۳ قرص (۶۶۰ میلی گرم) در ماه سوم تجویز گردید و در گروه شاهد درمان با یک قرص هیدروکسی‌زین روزانه (۲۵ میلی گرم) در ماه اول، دو قرص (۵۰ میلی گرم) در ماه دوم و سه قرص (۷۵ میلی گرم) در ماه سوم ادامه یافت. به دلیل این که مصرف روزانه یک عدد قرص ۲۲۰ میلی گرمی سولفات روی باعث کاهش ۴۰ درصدی تعداد ماست سل‌ها می‌شود، با افزایش دوز سولفات روی تا سه برابر، احتمالاً بتوان میزان کاهش ماست سل‌ها را بیش تر نمود (۱۶، ۱۵).

بعد از دو هفته بدون درمان جای دو گروه مداخله و شاهد با هم عوض شد و طبق پروتکل قبلی درمان به مدت ۳ ماه مجدداً برای آن‌ها انجام شد. بیماران در هر دو مرحله درمان از نوع داروی تجویز شده مطلع نبودند و هم‌چنین فرد بررسی‌کننده شدت خارش نیز از گروه‌بندی بیماران ناآگاه بود. جهت همسان‌سازی بهتر دو گروه، پیش از آغاز مطالعه سطح سرمی کلسیم به بالای

۸ میلی گرم در دسی‌لیتر، فسفر به زیر ۵ میلی گرم در دسی‌لیتر و هموگلوبین به حدود ۱۱ تا ۱۲ گرم در دسی‌لیتر اصلاح گردید و لذا بیماران از نظر آنمی و هایپراتیروئیدی نیز کنترل شدند. کفایت دیالیز برای کلیه بیماران از فرمول KT/v محاسبه و در حد ۱/۲ تا ۱/۳ رسانده شد. برای بررسی کفایت دیالیز، اوره قبل و بعد دیالیز اندازه‌گیری و با محاسبه نسبت کاهش اوره یا URR (حدود ۶۵ یا ۷۰ درصد)، انتخاب صافی مناسب و تنظیم زمان دیالیز کفایت دیالیز محاسبه گردید (۷). بیماران که کفایت دیالیز مورد نظر را نداشتند وارد مطالعه نشدند. شدت خارش بر اساس مقیاس بصری (VAS) در شروع مطالعه و به طور ماهانه تا انتهای مطالعه تعیین شد. (در معیار VAS صفر کم‌ترین میزان و ۱۰ بیش‌ترین میزان بود). بیماران پس از توجه، با امضای رضایت‌نامه کتبی وارد مطالعه شدند. متغیرهای مورد سنجش و بررسی شامل جنسیت، سن، مقادیر سرمی کلسیم، فسفر، PTH و هموگلوبین که به صورت مصاحبه و آزمون‌های آزمایشگاهی در ابتدای مطالعه تعیین شد، میزان خارش که با استفاده از VAS در زمان‌های صفر، ماه اول، دوم و سوم مشخص گردید و عوارض پس از درمان، وجود خارش پس از درمان که به کمک مصاحبه و معاینه تعیین شد و مدت زمان مصرف داروی سولفات روی بر حسب دوز اعلام شده بود. با توجه به انتخاب بیماران بومی شهرستان و عدم بروز مشکلات مربوط به مصرف داروهای زینک سولفات و هیدروکسی‌زین در بین بیماران، هیچ‌گونه ریزشی در بین بیماران به وجود نیامد.

اطلاعات به دست آمده به صورت میانگین \pm انحراف معیار (Mean \pm SD) و نیز فراوانی و درصد بیان شد. نرم‌افزار آماری به کار رفته SPSS نسخه ۱۶ و Stata بود. بررسی توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف اسپیرنوف انجام شد. متغیرهای کمی با استفاده از آزمون تی مستقل در دو گروه با هم مقایسه شده و جهت مقایسه دو گروه در زمان‌های

مختلف و بررسی اثر دوره و اثر تداوم درمان از آزمون مقایسه میانگین آنالیز واریانس داده‌های متقاطع و بررسی اثر دوره و ترتیب درمان استفاده گردید. در تمامی موارد مطالعه، نتایج در صورت دارا بودن $P < 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار شناخته شد.

یافته‌ها

از کل بیماران شرکت‌کننده در مطالعه، ۴۰ نفر (۴۰ درصد) مذکر و مابقی مونث بودند که تفاوت معنی‌داری از نظر جنسیت بین دو گروه دیده نشد ($p = 0/255$). هم‌چنین از نظر میانگین سنی نیز تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند ($p = 0/085$). میانگین شاخص‌های بیوشیمیایی خونی مورد سنجش در ابتدای مطالعه در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری با هم نداشت. نتایج این سنجش سنجش در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

هم‌چنین از نظر میانگین مدت زمان دیالیز و سابقه بیماری‌های مزمن تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. مقایسه شدت خارش در زمان‌های مختلف در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی بیماران دو گروه بر حسب سنجش آزمایشات خونی در ابتدای مطالعه

متغیر	گروه مداخله	گروه کنترل	سطح معنی‌داری
کلسیم (mg/dl)	$7/73 \pm 1/37$	$7/85 \pm 0/95$	NS*
فسفر (mg/dl)	$5/68 \pm 0/47$	$5/19 \pm 0/71$	NS
هورمون پاراتیروئید (ng/dl)	$426/10 \pm 52/39$	$418/40 \pm 40/133$	NS
هموگلوبین (mg/dl)	$10/85 \pm 1/37$	$11/13 \pm 0/95$	NS

*: Non Significant

جدول شماره ۲: میانگین نمره خارش دو گروه بیماران در زمان‌های مختلف مطالعه و توزیع فراوانی بیماران دو گروه بر حسب شدت خارش در زمان‌های مختلف مطالعه

متغیر	گروه مداخله سولفات روی	گروه هیدروکسی زین	سطح معنی‌داری
بدو مطالعه	$8/2 \pm 2/1$	$7/9 \pm 2/3$	$0/232$
دوره اول	$7/8 \pm 2/3$	$7/6 \pm 2/4$	$0/183$
ماه اول	$5/9 \pm 2/7$	$6/7 \pm 2/5$	$0/085$
ماه دوم	$3/7 \pm 2/4$	$5/6 \pm 2/9$	$0/001$
دوره دوم	$8/1 \pm 2/3$	$8/0 \pm 2/4$	$0/247$
ماه اول	$6/0 \pm 2/5$	$6/8 \pm 2/2$	$0/079$
ماه دوم	$3/6 \pm 2/3$	$5/7 \pm 2/6$	$0/001$

همان‌طور که مشاهده می‌شود شدت خارش در پایان ماه اول، دوم و سوم در گروه سولفات روی به ترتیب $2/3 \pm 0/78$ ، $2/7 \pm 0/59$ و $2/4 \pm 0/37$ بود و در گروه هیدروکسی زین به ترتیب $2/4 \pm 0/76$ ، $2/5 \pm 0/67$ و $2/9 \pm 0/56$ بود که شدت خارش در پایان ماه اول و دوم تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نداشت ولی در پایان ماه سوم مشخص شد که قدرت سولفات روی در کاهش خارش به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از هیدروکسی‌زین بود ($p < 0/0001$).

نتایج آنالیز متقاطع در جدول شماره ۳ نشان می‌دهد که تفاوت معناداری بین دو درمان در دو دوره زمانی وجود نداشته ولی در سه ماه بعد از شروع درمان تفاوت معنی‌داری در نتیجه درمان بین دو گروه مشاهده شد. هم‌چنین این مطالعه نشان داد که جهت تاثیر بهتر اثر ضد خارش سولفات روی، طول درمان با این دارو حداقل برای سه ماه باید تداوم داشته باشد.

جدول شماره ۳: مقایسه تاثیر سولفات روی با هیدروکسی زین بر روی خارش بیماران دیالیزی بیماران در زمان‌های مختلف مطالعه

زمان	منابع واریانس	مجموع مربعات (SS)	درجه آزادی (df)	میانگین مربعات (MS)	F آزمون (F)	سطح معنی‌داری (Prob > F)
ماه اول	اثر درمان (Treatment effect)	0/45	1	0/45	0/53	0/4705
	اثر دوره (Period effect)	0/20	1	0/20	0/23	0/6318
	اثر تداوم درمان (Treatment * Period)	0/05	1	0/05	0/06	0/8117
ماه دوم	اثر درمان (Treatment effect)	2/45	1	2/45	1/31	0/2553
	اثر دوره (Period effect)	0/05	1	0/05	0/03	0/8712
	اثر تداوم درمان (Treatment * Period)	0/05	1	0/05	0/03	0/8720
ماه سوم	اثر درمان (Treatment effect)	5/45	1	5/45	15/44	0/0001
	اثر دوره (Period effect)	6/25	1	6/25	22/62	0/0001
	اثر تداوم درمان (Treatment * Period)	1/80	1	1/80	0/66	0/4185

بحث

نتایج این پژوهش نشان داد که کاهش شدت خارش داروی سولفات روی با هیدروکسی‌زین در شروع درمان یکسان بوده ولی در ماه سوم درمان قدرت سولفات روی در کاهش خارش به‌طور معنی‌داری

بیش تر بود. هر دو دارو به طور تقریباً یکسان در شروع مطالعه باعث کاهش شدت خارش در بیماران شده ولی وقتی دوز داروها افزایش پیدا نمود و طول دوره درمان به حدود سه ماه رسید، قدرت کاهندگی خارش در گروه سولفات روی بیش تر از گروه هیدروکسی‌زین بود.

داروهای مختلفی برای کنترل خارش در بیماران دیالیزی استفاده شده که همگی آن‌ها دارای اثرات مثبت و منفی فراوانی بوده ولی نتوانسته‌اند به طور کامل رضایت بیماران دیالیزی را جلب نمایند که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به انواع آنتی‌هیستامین‌ها اشاره کرد (۱۵). در مطالعه مومنی و همکاران ترکیب چندین دارو مثل هیدروکسی‌زین و کرم‌های موضعی همراه با گیاهان داروئی بر روی بیش از ۲۶۰ بیمار دیالیزی مورد استفاده قرار گرفت که به طور معنی‌داری میانگین نمره خارش بیماران دیالیزی کاهش یافته بود. در این مطالعه مشخص شد که قدرت کاهندگی خارش هیدروکسی‌زین نسبت به روش‌های موضعی بیش تر بود ولی نسبت به مطالعه ما قدرت کم‌تری داشته است که شاید به دلیل تعداد بیماران مورد مطالعه و هم‌چنین به کار بردن هر دو نوع دیالیز خونی و صفاقی باشد. هم‌چنین طول مدت مصرف هیدروکس‌زین (سه ماه در مطالعه حاضر و دو ماه در مطالعه مومنی) و دوز مصرفی داروی فوق (دوز افزایش‌دهنده در مطالعه ما و دوز ثابت در مطالعه مومنی) در دو مطالعه متفاوت بود که شاید از علل مهم تفاوت تاثیر هیدروکسی‌زین در دو مطالعه باشد (۱۶). در مطالعه Mettang و همکاران که به بررسی پاتولوژی بروز خارش، درمان و کنترل خارش بیماران دیالیزی با داروهای مختلف از جمله نالتروکسان (که با اتصال به گیرنده‌های اوپیوئیدی و مهار رقابتی اثرات داروهای اوپیوئیدی و اوپیوئیدهای آندوژن، باعث کاهش اثر خارش‌زایی این مواد می‌گردد) و هیدروکسی‌زین پرداخته بود، مشخص گردید که کاهش شدت خارش برای این دو دارو مشابه بوده و تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند هرچند میزان دوز مصرفی داروی

هیدروکسی‌زین در این مطالعه با مطالعه حاضر تفاوت داشت به طوری که در مطالعه حاضر از دوز ۲۵ میلی‌گرم روزانه شروع و در ماه سوم به ۷۵ میلی‌گرم در روز رسید ولی در مطالعه Mettang و همکاران دوز هیدروکسی‌زین از ابتدا به صورت ثابت و روزانه ۵۰ میلی‌گرم بود ولی میزان کاهش خارش آن شبیه مطالعه حاضر بود. اگر چه معیارهای مورد استفاده جهت ارزیابی خارش در مطالعه حاضر متفاوت بوده است (در مطالعه حاضر از سیستم VAS استفاده شده ولی در مطالعه Mettang و همکاران از جدول سنجش خارش یا PSS (Pruritus Severity Score) استفاده گردیده است که استفاده محدودتری از مقیاس بصری داشته و از طرف بیماران هم کم‌تر مورد پذیرش قرار می‌گیرد که شاید این امر باعث کاهش دقت آن گردد)، ولی نتایج حاکی از اثربخشی بهتر سولفات روی نسبت به نالتروکسان می‌باشد (۱۷). در مطالعه Mettang و همکاران مرطوب کردن پوست بیماران دیالیزی همراه با آنتی‌هیستامین با داروی هیدروکسی‌زین در کنترل خارش مورد مقایسه قرار گرفت که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد (۱۸).

Mettang نشان داد که مکانیسم‌های مختلفی در بروز خارش بیماران همودیالیزی دخیل بوده و لذا استفاده از یک روش و یا یک دارو در درمان آن به تنهایی موثر نخواهد بود و لازم است که چندین روش به طور هم‌زمان و توأمان مورد استفاده قرار گیرند ولی قدرت کاهش خارش ناشی از هیدروکسی‌زین مشابه مطالعه حاضر بود. در مطالعه Mettang برای ۱۲ هفته بیماران تحت درمان هیدروکسی‌زین به طور ثابت با دوز ۵۰ میلی‌گرم در روز قرار گرفته بودند (۱۹). مکانیسم اثر داروهای ضد خارش متفاوت می‌باشد به طوری که آنتی‌هیستامین‌ها از جمله هیدروکسی‌زین مستقیماً گیرنده‌های H1 را بلوک کرده و با مهار اتصال هیستامین به گیرنده مسؤل خارش، شروع اثر سریع‌تری دارند. هم‌چنین هیدروکسی‌زین علاوه بر اثرات

در نهایت، مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از سولفات روی و هیدروکسی زین می تواند به طور مشابه باعث کاهش خارش در بیماران دیالیزی شده و قدرت آن ها در شروع درمان یکسان بوده ولی با افزایش دوز سولفات روی و تداوم درمان به حدود سه ماه، اثر کاهش خارش آن از هیدروکسی زین بیش تر خواهد شد، پس می توان از آن به عنوان داروی جایگزین جهت کنترل خارش پوست در بیماران همودیالیزی و با رعایت تداوم طول درمان مناسب استفاده نمود.

از محدودیت های مطالعه می توان به وجود تعداد زیادی از عوامل مخدوش کننده مثل وضعیت تغذیه ای و نوع ماده غذایی دریافتی متفاوت بیماران، طبیعت ذاتی پوست فرد (خشک یا مرطوب بودن) و عدم وجود معیارهای کلی دقیق جهت ارزیابی خارش اشاره کرد که از جمله عواملی هستند که باعث بروز اختلال در ارزیابی شدت خارش بیماران می شوند (۳۰-۲۸). در این مطالعه سعی شد در طول مدت مطالعه نوع دیالیز، تعداد دفعات دیالیز در هفته و نوع فیلترهای مورد استفاده برای تمامی بیماران ثابت باشد ولی رژیم غذایی، دریافت یا عدم دریافت مکمل های غذایی و طبیعت ذاتی پوست از عواملی بود که مداخله در آن ها بسیار مشکل و در برخی موارد غیر ممکن بود.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل طرح پژوهشی مصوب دانشگاه علوم پزشکی شاهرود با کد ۹۴۲۳ بوده و لذا از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شاهرود به دلیل حمایت مالی قدردانی می شود. هم چنین بدینوسیله از همکاری بیماران همودیالیزی و همکاران واحد دیالیز بیمارستان امام حسین (ع) شاهرود نیز تقدیر به عمل می آید. لازم به ذکر است این طرح با کد IRCT201411252954N5 در سامانه کارآزمایی بالینی کشور به ثبت رسیده است.

آنتی هیستامینی، دارای اثرات سداتیو و آنتی کولینرژیکی نیز می باشد. اثرات سداتیو این دارو می تواند در بهبود اثرات ضد خارش آن نقش داشته باشد ولی اثرات آنتی کولینرژیکی با کاهش تعریق پوستی، باعث خشکی بیش تر پوست و تشدید خارش می شود (۲۳-۲۰) در حالی که سولفات روی یک داروی مکمل غذایی و املاح بوده و مهم ترین موارد مصرف آن برای حفظ ساختمان اسیدهای نوکلئیک، پروتئین ها و غشاهای سلولی است و در رشد طبیعی و تقسیم سلولی، ترمیم بافتی، بلوغ جنسی و دستگاه تولید مثل، عادت به تاریکی و دید در شب، التیام زخم ها، افزایش سیستم ایمنی بدن، ادراک چشایی و احتمالاً بویایی نقش دارد (۲۴). هم چنین تا حدودی تثبیت کننده غشای ماست سل ها و به تعداد کم تر بازوفیل ها بوده که در نهایت باعث مهار آزاد شدن هیستامین و سایر عوامل ضد التهابی از جمله لوکوترین ها می شود (۲۴، ۲۵). این دو دارو دارای اثرات ضد خارشی نسبتاً یکسان بوده ولی اثرات سداتیو هیدروکسی زین که خیلی بیش تر از سولفات روی می باشد را شاید بتوان دلیل استفاده درازمدت آن در کاهش و کنترل خارش بیماران دانست که این یافته در نتایج تحقیقات Kavurmaci و Heisig و همکاران هم نشان داده شده است که در هر دو مطالعه به مدت ۱۲ هفته و با دوز ثابت ۵۰ میلی گرم از هیدروکسی زین در درمان خارش استفاده کرده اند (۲۶، ۲۷).

در مطالعه Gilchrest و همکاران که میزان تاثیر سولفات روی با دوز ۴۴۰ میلی گرم با گاباپنتین با دوز ۲۰۰ میلی گرم در طی ۸ هفته جهت کنترل خارش بیماران دیالیزی انجام شد، مشخص شد استفاده منظم از سولفات روی می تواند رضایتمندی بیش تری در بیماران ایجاد کرده و به طور معنی داری باعث کاهش بیش تر خارش در این بیماران گردد (۲۸). هم چنین در مطالعه Einollahi و همکاران مشخص گردید استفاده روزانه و منظم سولفات روی با دوز ۲۲۰ میلی گرم می تواند به طور معنی داری باعث کاهش بیش تر خارش نسبت به استفاده از انواع کرم های پوستی در بیماران دیالیزی گردد (۲۹).

References

1. Rayner HC, Larkina M, Wang M, Graham-Brown M, van der Veer SN, Ecker T, et al. International Comparisons of Prevalence, Awareness, and Treatment of Pruritus in People on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(12): 2000-2007.
2. Yosipovitch G, Tur E, Morduchowicz G, Boner G. Skin surface pH, moisture, and pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8(10): 1129-1132.
3. Yang Y, Bykadi S, Carlin AS, Shah RB, Yu LX, Khan MA. Comparative evaluation of the in vitro efficacy of lanthanum carbonate chewable tablets. *J Pharm Sci* 2013; 102(4): 1370-1381.
4. 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(5): 298-304.
5. Weisshaar E, Dunker N, Domrose U, Neumann KH, Gollnick H. Plasma serotonin and histamine levels in hemodialysis-related pruritus are not significantly influenced by 5-HT3 receptor blocker and antihistaminic therapy. *Clin Nephrol* 2003; 59(2): 124-129.
6. Weiss M, Mettang T, Tschulena U, Passlick-Deetjen J, Weisshaar E. Prevalence of chronic itch and associated factors in haemodialysis patients: a representative cross-sectional study. *Acta Derm Venereol* 2015; 95(7): 816-821.
7. Wang H, Yosipovitch G. New insights into the pathophysiology and treatment of chronic itch in patients with end-stage renal disease, chronic liver disease, and lymphoma. *Int J Dermatol* 2010; 49(1): 1-11.
8. Urbonas A, Schwartz RA, Szepietowski JC. Uremic pruritus--an update. *Am J Nephrol* 2001; 21(5): 343-350.
9. Zucker I, Yosipovitch G, David M, Gafter U, Boner G. Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(5): 842-846.
10. Sanada S, Kuze M, Yoshida O. Beneficial effect of zinc supplementation on pruritus in hemodialysis patients with special reference to changes in serum histamine levels. *Hinyokika Kyo* 1987; 33(12): 1955-1960.
11. Rosado JL. Zinc and copper: proposed fortification levels and recommended zinc compounds. *J Nutr* 2003; 133(9): 2985s-2989s.
12. Rayner HC, Larkina M, Wang M, Graham-Brown M, van der Veer SN, Ecker T, et al. International Comparisons of Prevalence, Awareness, and Treatment of Pruritus in People on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(12): 2000-2007.
13. Pakfetrat M, Malekmakan L, Hashemi N, Tadayon T. Sertraline can reduce uremic pruritus in hemodialysis patient: A double blind randomized clinical trial from Southern Iran. *Hemodial Int* 2018; 22(1): 103-109.
14. Ozen N, Cinar FI, Askin D, Mut D. Uremic pruritus and associated factors in hemodialysis patients: A multi-center study. *Kidney Res Clin Pract* 2018; 37(2): 138-147.
15. Najafabadi MM, Faghihi G, Emami A, Monghad M, Moeenzadeh F, Sharif N, et al. Zinc Sulfate for Relief of Pruritus in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2012; 16(2): 142-145.
16. Momeni A, Mardani S, Kabiri M, Amiri M. Comparison of Complications of Arteriovenous

- Fistula with Permanent Catheter in Hemodialysis Patients: A Six-month Follow-up. *Adv Biomed Res* 2017; 6: 106.
17. Mettang T, Pauli-Magnus C, Alscher DM. Uraemic pruritus--new perspectives and insights from recent trials. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(9): 1558-1563.
 18. Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. *Kidney Int* 2015; 87(4): 685-691.
 19. Marone G, Columbo M, de Paulis A, Cirillo R, Giugliano R, Condorelli M. Physiological concentrations of zinc inhibit the release of histamine from human basophils and lung mast cells. *Agents Actions* 1986; 18(1-2): 103-106.
 20. Malekmakan L, Tadayon T, Pakfetrat M, Mansourian A, Zareei N. Treatments of uremic pruritus: A systematic review. *Dermatol Ther* 2018; 31(5): e12683.
 21. Makhloogh A, Emadi N, Sedighi O, Khademloo M, Bicmohamadi AR. Relationship between serum intact parathyroid hormone and pruritus in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis* 2013; 7(1): 42-46.
 22. Mahmudpour M, Roozbeh J, Raiss Jalali GA, Pakfetrat M, Ezzat Zadegan S, Sagheb MM. Therapeutic Effect of Montelukast for Treatment of Uremic Pruritus in Hemodialysis Patients. *Iran J Kidney Dis* 2017; 11(1): 50-55.
 23. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(7): 1895-1901.
 24. Kouotou EA, Folefack FK, Tatsa JT, Sieleunou I, Njingang JR, Ashuntantang G, et al. Epidemiological and clinical profile of skin damages in black African patients on chronic hemodialysis. *Pan Afr Med J* 2016; 25: 142.
 25. Kavurmaci M. Prevalence of uremic itching in patients undergoing hemodialysis. *Hemodial Int* 2015; 19(4): 531-535.
 26. Heisig M, Reich A, Szepletowski JC. Is uremic pruritus still an important clinical problem in maintenance hemodialysis patients? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(12): e198-e199.
 27. Ebrahimi H, Sadeghi M, Amanpour F, Dadgari A. Influence of nutritional education on hemodialysis patients' knowledge and quality of life. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016; 27(2): 250-255.
 28. Balaskas EV, Bamihas GI, Karamouzis M, Voyiatzis G, Tourkantonis A. Histamine and serotonin in uremic pruritus: effect of ondansetron in CAPD-pruritic patients. *Nephron* 1998; 78(4): 395-402.
 29. Combs SA, Teixeira JP, Germain MJ. Pruritus in Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2015; 35(4): 383-391.