

Correlation between Uremic Pruritus and Anemia and Iron Profile in Hemodialysis Patients

Armaghan Kazeminejad¹,
Amirreza Espahbodi²,
Farhad Gholami³,
Jamshid Yazdani Charati⁴,
Parmida Gouran²

¹ Assistant Professor, Department of Dermatology, Boali Sina Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Medical Student, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Professor, Department of Biostatistics, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received December 24, 2023 ; Accepted April 8, 2023)

Abstract

Background and purpose: Chronic kidney disease-associated pruritus (CKD-aP) is a common symptom in patients with end-stage renal disease. So far, no clear explanation has been found about the pathogenesis of CKD-aP. Therefore, the present study aimed at investigating the relationship between pruritus in hemodialysis patients and serum iron, ferritin, total iron binding capacity, and transferrin saturation.

Materials and methods: In this cross-sectional descriptive correlational study, 112 patients in hemodialysis clinics at Ghaemshahr Razi Hospital and Sari Shahrvand Clinic were investigated. The presence of pruritus and its severity were measured by a questionnaire and Visual Analogue Scale (VAS), respectively. Demographic information including age, gender, underlying diseases, dialysis information, and laboratory data, including urea, creatinine, potassium, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, parathyroid hormone, hemoglobin, albumin, serum iron, ferritin, total iron binding capacity, and transferrin saturation were recorded.

Results: Out of 112 patients, 38 (33.9%) had CKD-aP and 74 patients (66.1%) did not report pruritus during the last six months. Findings showed no significant relationships between pruritus and its severity and demographic variables, information related to dialysis, and laboratory results ($P > 0.05$).

Conclusion: We found no significant relationship between the presence and intensity of pruritus and demographic and paraclinical variables in hemodialysis patients, through which the hypothesis of the role of iron deficiency and anemia in causing pruritus in hemodialysis patients was rejected.

Keywords: pruritus, chronic kidney disease, hemodialysis, anemia, iron deficiency

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (220): 138-149 (Persian).

Corresponding Author: Parmida Gouran - Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
(E-mail: Parmidagouran@gmail.com)

بررسی ارتباط خارش اورمیک با کم خونی و پروفایل آهن در بیماران تحت همودیالیز

ارمغان کاظمی نژاد^۱

امیررضا اسپهبدی^۲

فرهاد غلامی^۳

جمشید یزدانی چراتی^۴

پارمیدا گوران^۲

چکیده

سابقه و هدف: خارش مرتبط با بیماری مزمن کلیوی یا خارش اورمیک، علامتی شایع در افراد با بیماری کلیوی پیشرفته می باشد. تا به حال هیچ ایده روشنی درباره پاتوژنز این خارش یافت نشده است. لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی رابطه خارش در بیماران تحت همودیالیز با سطح آهن سرم، فریتین، ظرفیت کل اتصال آهن خون و درصد اشباع ترانسفرین، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه مقطعی توصیفی-همبستگی، ۱۱۲ بیمار تحت همودیالیز در مراکز دیالیز بیمارستان رازی قائم شهر و شهروند ساری تحت بررسی قرار گرفتند. وجود خارش و شدت آن به وسیله پرسش نامه و با مقیاس آنالوگ بصری یا Visual Analogue Scale (VAS) سنجیده شد. اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس، بیماری های زمینه ای، اطلاعات مربوط به دیالیز و نتایج آزمایشگاهی شامل اوره، کراتینین، پتاسیم، کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز، هورمون پاراتیروئید، هموگلوبین، آلبومین، آهن سرم، فریتین، ظرفیت کل اتصال آهن خون و درصد اشباع ترانسفرین ثبت گردید.

یافته ها: از ۱۱۲ بیمار مورد بررسی، ۳۸ بیمار (۳۳/۹ درصد) مورد خارش مرتبط با بیماری مزمن کلیوی بودند و ۷۴ بیمار (۶۶/۱ درصد) طی شش ماه اخیر خراشی را ذکر نمی کردند. رابطه بین وجود خارش با متغیرهای جمعیت شناختی، اطلاعات مربوط به دیالیز و متغیرهای آزمایشگاهی در بیماران مورد بررسی تحت همودیالیز معنی دار نشد. همچنین هیچ کدام از مولفه ها ارتباط معنی دار با میزان شدت خارش نداشتند ($P > 0/05$).

استنتاج: در این مطالعه رابطه معنی دار بین وجود و شدت خارش با هیچ یک از متغیرهای جمعیت شناختی و پاراکلینیکی در بیماران همودیالیزی مشاهده نشد و فرضیه نقش فقر آهن و آنمی در ایجاد خارش در بیماران تحت همودیالیز رد شد.

واژه های کلیدی: خارش، بیماری مزمن کلیوی، همودیالیز، آنمی، فقر آهن

مقدمه

تا حدودی مشکل ساز است، زیرا کاهش عملکرد کلیه ممکن است بخشی از روند طبیعی پیری باشد (۱). در حال حاضر بیش از ۱۰ درصد از جمعیت بزرگسال جهان به بیماری مزمن کلیه مبتلا هستند و هم چنین شیوع

در صورتی که ناهنجاری های ساختاری یا عملکردی کلیه بیش از سه ماه ادامه داشته باشد فرد، مبتلا به بیماری مزمن کلیوی یا chronic kidney disease (CKD) در نظر گرفته می شود. با این حال این تعریف در افراد مسن

E-mail: Parmidagouran@gmail.com

مؤلف مسئول: پارمیدا گوران - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. استادیار، گروه پوست، بیمارستان بوعلی سینا، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشجوی پزشکی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استاد، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

© تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۱/۱۱/۱۲ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۱/۱۹

بیماران مبتلا به CKD که در حال پیشرفت به سمت نارسایی کلیه می‌باشند رو به افزایش است. بنابراین پیش‌بینی می‌شود که تا سال ۲۰۴۰، CKD به پنجمین علت مرگ و میر در سراسر جهان تبدیل شود، از این رو این بیماری به‌عنوان موضوعی مهم در بهداشت جهانی مطرح می‌باشد (۲-۴). مراحل پیشرفته CKD شامل طیفی از عوارض ثانویه مانند کم‌خونی، هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه، سوء تغذیه و اختلالات الکترولیتی است (۵، ۶). علاوه بر علائم شایعی که بیماران در CKD پیشرفته به آن مبتلا می‌شوند، سندرم بالینی اورمی نیز معمولاً در بیمارانی که نزدیک به شروع دیالیز هستند دیده می‌شود. خارش اورمیک علامتی شایع و اغلب آزار دهنده در اورمی است و تأثیر قابل توجهی بر علائم کلی بیماران دارد. اخیراً نام این علامت از "خارش اورمیک" به خارش مرتبط با CKD یا chronic kidney disease-associated pruritus (CKDaP) تغییر کرده است. این خارش می‌تواند تا ۴۶ درصد از بیماران تحت همودیالیز را تحت تأثیر قرار دهد و به عنوان خارش توصیف می‌شود که سطح وسیعی از پوست را، با وقوع تقریباً روزانه، درگیر می‌کند، به‌طوری که ۵۰ درصد از بیماران CKDaP، خارش عمومی را گزارش می‌کنند و باقی بیماران معمولاً از توزیع دو طرفه و متقارن خارش یا خارش در پشت، صورت و بازوها شکایت دارند (۷، ۸). اگر چه تغییرات پوستی ثانویه مانند اکسکوریشن با و یا بدون زرد زخم به دنبال خاراندن و یا حتی prurigo nodularis می‌تواند به عنوان پدیده ثانویه رخ دهند اما در اکثر موارد هیچ ضایعه پوستی اولیه‌ای دیده نمی‌شود و هم‌چنین درماتوم خاصی نیز درگیر نمی‌باشد. CKDaP با بدتر شدن پیامدهای کلی بیماران مرتبط است به‌طوری که نه تنها کیفیت زندگی مرتبط با سلامت (HRQoL) را کاهش می‌دهد، بلکه باعث افزایش اختلالات خواب، اختلالات روانی و عملکردی، درد و اضطراب بیش‌تر، تبعیت ضعیف‌تر از دارو و دیالیز، محرومیت اجتماعی و افزایش نرخ افسردگی می‌شود (۹-۱۵). هم‌چنین احتمال عفونت‌های پوستی و به

دنبال آن بستری شدن در بیمارستان و مرگ و میر بیماران مبتلا به CKDaP در مقایسه با بیماران بدون CKDaP بیش‌تر می‌باشد (۱۴، ۱۵). در مطالعه‌ای نیز بیان شد ارتباط معنی‌داری بین CKDaP و مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عفونی و قلبی عروقی وجود دارد (۹). مطالعه‌ای اپیدمیولوژیک در مورد خارش بیماران تحت همودیالیز در آلمان نیز نشان داد که مرگ و میر در بیماران مبتلا به CKDaP، به ویژه آن‌هایی که دارای ضایعات پوستی، افزایش پروتئین واکنشی C سرم، شرایط فیزیکی ضعیف‌تر و علائم افسردگی بودند، بیش‌تر بوده است (۱۶).

در مطالعه‌ای بزرگ در سال ۲۰۰۶ چندین فاکتور مرتبط با خارش شناسایی شد و خارش با دوره دیالیز طولانی‌تر، جنسیت مرد، سطوح سرمی کلسیم و فسفر بالاتر و سطوح سرمی آلومین، فریتین و هموگلوبین پایین‌تر در ارتباط بود (۱۷). مطالعات دیگر در سال‌های اخیر برخی از این ارتباط‌ها را تایید و در رابطه با برخی دیگر نتایج متفاوتی را گزارش کردند لذا علی‌رغم این که CKDaP یک علامت رایج و مهم در بیماران کلیوی به شمار می‌رود، تا به امروز پاتوفیزیولوژی آن هنوز به خوبی شناخته شده نیست و به تبع آن درمان مناسب نیز برای این علامت در نظر گرفته نشده است. از CKDaP به عنوان یک فرآیند چند عاملی شامل تغییرات پوستی موضعی، تغییرات متابولیک، نوروپاتی، اختلال در تنظیم مسیر اپیویدها و عوامل روان‌شناختی یاد می‌شود (۲۰-۱۸). از طرفی در برخی از مطالعات فقر آهن با یا بدون آنمی به عنوان یکی از علل شایع خارش جنرالیزه و التهاب پوستی در نظر گرفته شده است (۲۳-۲۱). از آنجایی که هنوز پس از مطالعات فراوان، عوامل دخیل در پاتولوژی خارش در بیماران همودیالیزی به‌طور قطعی مشخص نیستند و از سویی در مطالعات انجام شده، ارتباط خارش جنرالیزه با فقر آهن نشان داده است در حالی که مطالعات گسترده‌ای بر روی ارتباط خارش در بیماران همودیالیزی با فقر آهن انجام نشده‌اند، بر آن شدیم تا با بررسی ارتباط این دو پارامتر، قدمی در راه روشن‌تر ساختن تأثیر یکی

از عوامل احتمالی بر خارش در این بیماران برداشته شود. لذا در مطالعه حاضر ارتباط خارش با فقر آهن و آنمی در زمینه متابولیک پاتوفیزیولوژی خارش در بیماران تحت همودیالیز، از طریق بررسی ارتباط آن با سطح هموگلوبین، آهن، فریتین، ظرفیت کل اتصال آهن خون و درصد اشباع ترانسفرین بررسی شد. هم چنین ارتباط سن، جنس، تعداد دفعات همودیالیز در هفته، تعداد ساعات هرنوبت همودیالیز، مجموع زمان همودیالیز در هفته و فاصله‌ی زمانی از شروع همودیالیز و سایر مولفه‌های آزمایشگاهی با خارش مورد مطالعه قرار گرفت و رابطه شدت خارش در بیماران تحت همودیالیز با مولفه‌های ذکر شده نیز بررسی گردید.

مواد و روش ها

این مطالعه مقطعی توصیفی-همبستگی، در فاصله مهر ماه ۱۴۰۰ الی شهریور ماه ۱۴۰۱ بر روی بیماران بالای ۱۸ سال تحت همودیالیز در مراکز آموزشی درمانی رازی قائم‌شهر و دیالیز شهروند ساری انجام شد. حجم نمونه براساس مطالعه Melo و همکاران و با استفاده از ضریب همبستگی بین آهن سرم با شدت خارش ($r=0/3$)، ۱۱۲ نفر تعیین گردید (۲۱). تمام بیماران توسط یک متخصص پوست مورد معاینه دقیق قرار گرفتند. بیمارانی که مورد بیماری‌های پوستی اولیه (اگزما، پسوریازیس، نورودرماتیت، درماتیت آلرژیک و بشورات دارویی)، علل دیگر خارش از قبیل گال یا قارچ، نوروپاتی محیطی، بیماری تیروئید، لوسمی، لنفوم، بیماری‌های کبدی، حاملگی، عفونت، تومورهای بدخیم، بیماری‌های قلبی عروقی، آسیب بافتی بودند و همچنین بیمارانی که آنتی‌بیوتیک دریافت می‌کردند و پرونده ناقص داشتند، وارد مطالعه نشدند. در نهایت ۱۱۲ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس، بیماری‌های زمینه‌ای و اطلاعات مربوط به مدت و تعداد دفعات دیالیز و آزمایشات بیماران شامل سطح سرمی اوره قبل از دیالیز، کراتینین قبل از دیالیز، کلسیم، فسفر،

پتاسیم، آلکالین فسفاتاز، هورمون پاراتیروئید، هموگلوبین، آلبومین، آهن، فریتین، ظرفیت کل اتصال آهن و سطح اشباع ترانسفرین ثبت گردید. پس از کسب مجوز اجرای پژوهش از مراجع ذیربط با کد اخلاق Ir.mazums.rec.1400.040 کلیه نمونه‌ها قبل از پرکردن پرسشنامه، از هدف اجرای پژوهش مطلع شدند و از افراد داوطلب اجرای پژوهش رضایت‌نامه آگاهانه کسب شد. وجود یا عدم وجود خارش در بیماران به وسیله پرسشنامه مشخص شد. بیماران به دو دسته دارای خارش و بدون خارش تقسیم شدند. بیمارانی که بدون هیچ گونه بیماری فعال مسبب خارش، دارای خارش اندکی قبل از شروع دیالیز یا در هر زمان دیگری بودند، یا بیمارانی که حداقل سه روز در عرض دو هفته و چندین بار در طول روز خارشی که هر بار چند دقیقه طول می‌کشید را تجربه کردند و یا بیمارانی که طی شش ماه اخیر از خارش شکایت داشتند و خارش آن‌ها با بیماری دیگری قابل توجیه نبوده است، در گروه دارای خارش (۳۸ بیمار) و بیمارانی که طی شش ماه اخیر شکایتی از خارش نداشتند در گروه بدون خارش (۶۴ بیمار) قرار گرفتند (۲۴). در افراد دارای خارش، شدت خارش با مقیاس آنالوگ بصری یا Visual Analogue Scale (VAS) اندازه‌گیری شد (۲۵). مقیاس آنالوگ بصری شامل یک خط افقی ۱۰۰ میلی‌متری از نقطه صفر (بدون خارش) تا نقطه ۱۰۰ (حداکثر شدت خارش) می‌باشد. این خط صاف در مقابل بیماران قرار داده شد و از آن‌ها درخواست گردید از میزان بدون خارش (نقطه ۰) تا میزان حداکثر شدت خارش (نقطه ۱۰۰)، شدت خارش خود را بر روی خط مشخص کنند. سپس این اندازه که از نقطه ۰ تا نقطه مورد نظر بود برای هر بیمار با دقت میلی‌متر اندازه‌گیری و ثبت گردید. داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ پردازش و تجزیه و تحلیل شد و برای توصیف و خلاصه‌سازی داده‌های کمی از میانگین±انحراف معیار استفاده شد. برای مقایسه میانگین داده‌های کمی در دو گروه مورد بررسی از آزمون t مستقل و برای متغیرهای کیفی از جدول فراوانی

و آزمون مربع کای استفاده گردید. به منظور کنترل متغیرهای مداخله گر و تعیین میزان اثرات هر یک از متغیرهای مستقل در متغیر وابسته از مدل خطی تعمیم یافته رگرسیون لجستیک تک متغیره و چند متغیره استفاده شد. هم چنین به منظور بررسی رابطه بین میزان شدت خارش با متغیرها از ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید. در نهایت مقدار P کم تر از ۰/۰۵ به عنوان معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته ها

از ۱۱۲ بیمار تحت همودیالیز که از مراکز دیالیز رازی قائمشهر و شهروند ساری وارد این مطالعه شدند ۳۸ بیمار (۳۳/۹ درصد) مبتلا به CKDaP بودند و ۶۴ بیمار (۶۶/۱ درصد) CKDaP را گزارش نکردند. میانگین سنی در کل بیماران $60/44 \pm 13/95$ سال، در گروه دارای خارش $61/02 \pm 13/94$ سال و در گروه بدون خارش $60/13 \pm 14/03$ سال بود. ۶۲ بیمار (۵۵/۴ درصد) مرد بودند و ۲۳ نفر آن‌ها (۳۷/۱ درصد) از خارش شکایت داشتند. در حالی که در بین ۵۰ بیمار زن، ۱۵ نفر (۳۰ درصد) خارش را ذکر کردند (جدول شماره ۱) ($P > 0/05$). مجموع زمان دیالیز و فاصله زمانی از شروع دیالیز در گروه دارای خارش به ترتیب $9/93 \pm 2/46$ ساعت در هفته و $38/31 \pm 31/89$ ماه بود در حالی که در گروه بدون خارش به ترتیب $10/54 \pm 2/08$ ساعت در هفته و $41/93 \pm 32/13$ ماه بود (جدول شماره ۱) ($P > 0/05$). از ۶۶ بیمار مبتلا به دیابت، ۲۱ بیمار (۳۱/۳)

درصد) و در بین افرادی که مبتلا به دیابت نبودند ۱۷ نفر (۳۷/۸۵ درصد)، خارش را ذکر کردند. رابطه معنی دار بین ابتلا به دیابت و وجود خارش در بیماران مشاهده نشد (جدول شماره ۱). سایر اطلاعات جمعیت شناختی و پاراکلینیکی در جدول شماره ۱ آمده است.

در افراد دارای خارش و بدون خارش به ترتیب سطح هموگلوبین $9/44 \pm 2/11$ g/dl و $9/52 \pm 1/78$ g/dl، سطح آهن سرم $79/02 \pm 40/33$ μ g/dl و $79/14 \pm 32/75$ μ g/dl، سطح فوسفات $337/39 \pm 422/39$ μ g/L و $329/87 \pm 329/90$ μ g/L، ظرفیت کل اتصال آهن خون $274/34 \pm 62/30$ μ g/dl و $267/83 \pm 71/96$ μ g/dl، سطح اشباع ترانسفرین $29/91 \pm 15/75$ درصد و $33/26 \pm 27/67$ درصد گزارش شد. بین سطوح مختلف هیچ یک از این متغیرهای یاد شده با خارش ارتباط معنی دار مشاهده نشد (جدول شماره ۲) ($P > 0/05$). رابطه سایر متغیرهای آزمایشگاهی (میزان سرمی اوره، کراتینین، کلسیم، پتاسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز، هورمون پاراتیروئید و آلبومین) با خارش در جدول شماره ۲ آمده است.

در جدول شماره ۳ نتایج رابطه خارش با سطوح نرمال، کم تر از نرمال و بالاتر از نرمال آهن سرم، فریتین، ظرفیت کل اتصال آهن خون و سطح اشباع ترانسفرین در بیماران همودیالیزی آورده شده است. میان سطوح مختلف هیچ یک از ۴ متغیر یاد شده با خارش، رابطه معنی داری مشاهده نشد ($P > 0/05$).

جدول شماره ۱: نتایج مقایسه میانگین مولفه های آزمایشگاهی در دو گروه مورد بررسی (اعداد داخل پرانتز انحراف معیار می باشند)

متغیر	مجموع بیماران	دارای خارش	بدون خارش	t test P value	univariate regression P value	multivariate regression P value
هموگلوبین (g/dl)	9/49 (1/88)	9/44 (2/11)	9/52 (1/78)	0/480	0/827	0/153
سطح سرمی آلبومین (g/dl)	3/84 (-0/53)	3/74 (-0/42)	3/88 (-0/56)	0/198	0/188	0/153
سطح آهن سرم (μ g/dl)	79/11 (35/33)	79/02 (40/33)	79/14 (32/75)	0/294	0/906	0/153
سطح فریتین (μ g/L)	318/07 (344/72)	337/39 (422/39)	329/80 (298/87)	0/692	0/913	0/153
ظرفیت کل اتصال آهن خون (μ g/dl)	270/04 (68/62)	274/34 (62/30)	267/83 (71/96)	0/385	0/634	0/153
سطح اشباع ترانسفرین (درصد)	32/13 (24/26)	29/91 (15/75)	33/26 (27/67)	0/545	0/488	0/153
سطح سرمی اوره ی قیل از دیالیز (mg/dl)	148/43 (41/86)	152/39 (43/03)	145/87 (41/31)	0/764	0/368	0/153
سطح سرمی کراتینین قبل از دیالیز (mg/dl)	7/96 (3/41)	7/56 (3/63)	8/15 (3/29)	0/694	0/384	0/153
سطح سرمی کلسیم (mg/dl)	8/23 (1/01)	8/57 (1/11)	8/80 (0/46)	0/904	0/265	0/591
سطح سرمی فسفر (mg/dl)	4/74 (1/65)	5/03 (1/70)	4/58 (1/61)	0/637	0/172	0/302
سطح سرمی پتاسیم (mmol/L)	5/29 (1/03)	5/32 (0/85)	5/27 (1/11)	0/112	0/815	0/302
سطح سرمی فسفاتاز (IU/L)	370/52 (306/89)	340/10 (299/81)	336/13 (324/93)	0/437	0/456	0/302
سطح سرمی هورمون پاراتیروئید (pg/ml)	349/83 (328/55)	334/65 (263/63)	356/27 (356/88)	0/567	0/740	0/302

جدول شماره ۲: نتایج مقایسه پارامترهای جمعیت شناختی و پاراکلینیکی در دو گروه مورد بررسی (اعداد داخل پرانتز درصد فراوانی می باشند)

متغیر	مجموع بیماران	دارای خارش	بدون خارش	T test or Chi square Pvalue	univariate regression Pvalue	multivariate regression Pvalue
سن (سال)	۶۰/۴۴ ± ۱۳/۹۵	۶۱/۰۲ ± ۱۳/۹۴	۶۰/۱۳ ± ۱۴/۰۳	۰/۷۵۰	۰/۷۶۸	۰/۷۶۸
مجموع زمان دیالیز در هفته (ساعت)	۱۰/۲۸ ± ۲/۲۳	۹/۹۳ ± ۲/۴۶	۱۰/۵۴ ± ۲/۰۸	۰/۰۶۲	۰/۲۴۳	۰/۲۴۳
مدت زمان دیالیز از شروع دیالیز (ماه)	۴۰/۷۰ ± ۳۱/۹۵	۳۸/۳۱ ± ۳۱/۸۹	۴۱/۹۳ ± ۳۲/۱۳	۰/۵۷۳	۰/۵۷۰	۰/۵۷۰
جنسیت						
مرد	۶۲ (۵۵/۴)	۲۳ (۳۷/۱)	۳۹ (۶۲/۹)	۰/۴۳۰	۰/۴۳۱	۰/۴۳۱
زن	۵۰ (۴۴/۶)	۱۵ (۳۰/۰)	۳۵ (۷۰/۰)			
دایات						
دارد	۶۷ (۵۹/۸۲)	۲۱ (۳۳/۳)	۴۶ (۶۸/۷)	۰/۴۸۱	۰/۴۸۱	۰/۴۸۱
ندارد	۴۵ (۴۰/۱۷)	۱۷ (۳۸/۷۵)	۲۸ (۶۲/۲)			
دفعات دیالیز در هفته						
۲	۳۱ (۲۷/۷)	۱۳ (۴۱/۹۳)	۱۸ (۵۸/۰۶)	۰/۴۲۹	۰/۴۲۹	۰/۴۲۹
۳	۸۰ (۷۱/۴)	۲۴ (۳۰/۰)	۵۶ (۷۰/۰)			
۴	۱ (۰/۹)	۱ (۱۰/۰)	۰ (۰/۰)			
ساعات هر نوبت دیالیز						
۳	۲۲ (۱۹/۶)	۱۰ (۴۵/۴۵)	۱۲ (۵۴/۵۴)	۰/۲۱۵	۰/۲۴۹	۰/۵۷۵
۳/۵	۱۳ (۱۱/۶)	۴ (۳۰/۷۶)	۹ (۶۹/۲۳)			
۴	۷۷ (۶۸/۸)	۲۴ (۳۱/۱۶)	۵۳ (۶۸/۸۳)			

جدول شماره ۳: نتایج مقایسه پارامترهای پروفایل آهن در دو گروه مورد بررسی (اعداد داخل پرانتز درصد فراوانی می باشند)

متغیر	دارای خارش	بدون خارش	سطح معنی داری
سطح آهن سرم (μg/dl)	۵۰ >	۷ (۱۸/۴)	۱۴ (۱۸/۹)
	۱۵-۵۰	۲۸ (۷۳/۸)	۵۸ (۷۸/۴)
	۱۵ <	۳ (۷/۹)	۲ (۲/۷)
سطح سرمی فریتین (μg/L)	۵۰ >	۴ (۱۰/۵)	۱۴ (۱۸/۹)
	۲۰-۵۰	۱۳ (۳۴/۲)	۱۹ (۲۵/۷)
	۲۰ <	۲۱ (۵۵/۳)	۴۱ (۵۵/۴)
ظرفیت کل اتصال آهن خون (μg/dl)	۳۰۰ >	۲۳ (۶۰/۵)	۴۲ (۵۶/۸)
	۳۶۰-۳۰۰	۱۲ (۳۱/۶)	۳۰ (۴۰/۵)
	۳۶۰ <	۳ (۷/۹)	۲ (۲/۷)
سطح اشباع ترانسفرین (درصد)	۳۰ >	۲۳ (۶۰/۵)	۳۹ (۵۲/۷)
	۵۰-۳۰	۱۰ (۲۶/۳)	۲۹ (۳۹/۲)
	۵۰ <	۵ (۱۳/۲)	۶ (۸/۱)

اندازه گیری VAS شش و حداکثر آن ۱۰۰ گزارش شد. میانگین شدت خارش $4/52 \pm 4/05$ با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۳۶/۸۹-۵۵/۲۱) بود. رابطه معنی دار میان شدت خارش با هیچ یک از متغیرهای مورد مطالعه مشاهده نشد (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۴: نتایج همبستگی بین شدت خارش با پارامترهای مورد بررسی

متغیر	ضریب همبستگی پیرسون	سطح معنی داری
سن (سال)	۰/۰۰۷	۰/۹۶۸
تعداد دفعات دیالیز در هفته	۰/۰۶۸	۰/۶۸۷
طول هر نوبت دیالیز (ساعت)	۰/۰۹۴	۰/۵۷۶
مجموع زمان دیالیز در هفته (ساعت)	-۰/۰۵۵	۰/۵۶۸
مدت زمان دیالیز از شروع دیالیز (ماه)	-۰/۰۴۱	۰/۶۶۴
سطح سرمی اوره ی قبل از دیالیز (mg/dl)	-۰/۰۶۱	۰/۷۱۸
سطح سرمی کراتینین قبل از دیالیز (mg/dl)	۰/۲۲۵	۰/۱۷۵
سطح سرمی کلسیم (mg/dl)	۰/۱۰۵	۰/۵۲۹
سطح سرمی فسفر (mg/dl)	-۰/۰۵۹	۰/۷۲۶
سطح سرمی پتاسیم (mmol/L)	۰/۰۵۳	۰/۷۵۲
سطح سرمی آلکالن فسفاتاز (IU/L)	-۰/۲۲۲	۰/۱۴۳
سطح سرمی هورمون پاراتیروئید (pg/ml)	-۰/۰۹۲	۰/۵۸۳
هموگلوبین (g/dl)	۰/۰۵۷	۰/۷۳۳
سطح سرمی آلبومین (g/dl)	-۰/۰۷۴	۰/۶۵۸
سطح آهن سرم (μg/dl)	-۰/۰۲۰	۰/۹۰۵
سطح سرمی فریتین (μg/L)	-۰/۲۴۸	۰/۱۳۴
ظرفیت کل اتصال آهن خون (μg/dl)	۰/۰۲۵	۰/۸۸۳
سطح اشباع ترانسفرین (درصد)	-۰/۰۰۲	۰/۹۹۲

بحث

با این که خارش کیفیت زندگی بیماران تحت همودیالیز را به شدت تحت تاثیر قرار می دهد اما به نظر می رسد شیوع واقعی CKDaP در بالین تا به امروز دست کم گرفته شده است. شیوع CKDaP گزارش شده در مطالعات مختلف بسیار متغیر است. در مطالعه مخلوق و

در بررسی رابطه خارش با ویژگی های مختلف پاراکلینیکی و جمعیت شناختی با حذف اثر متغیر مداخله گر (دایات به عنوان بیماری زمینه ای مسبب خارش) به واسطه مدل رگرسیون لجستیک تک متغیره، مشخص گردید که رابطه معنی دار بین خارش با هیچ یک از متغیرها وجود ندارد (جدول شماره ۱ و ۲). در مرحله بعد، متغیرهایی که در بررسی رابطه آن ها با خارش به صورت تک متغیره، P کم تر از ۰/۳ داشتند در مدل رگرسیون چند متغیره قرار گرفتند. در این مرحله نیز رابطه معنی دار بین هیچ یک از این متغیرها (کلسیم، فسفر، آلبومین، تعداد ساعات هر نوبت دیالیز و مجموع ساعات دیالیز در هفته) با خارش دیده نشد (جدول شماره ۱ و ۲). در گروه افراد دارای خارش حداقل میزان شدت خارش اظهار شده براساس ابزار

همکاران، خارش در ۶۲/۱ درصد بیماران تحت همودیالیز یافت شد (۲۶). در متآنالیزی در سال ۲۰۱۸، شیوع CKD-aP در بیماران تحت همودیالیز ۵۵ درصد گزارش شد (۱۵). در حالی که در مطالعه‌ای در ژاپن ۴۴ درصد از بیماران خارش متوسط تا شدید را تجربه کرده بودند (۲۷). هم‌چنین حاج حیدری و همکاران شیوع خارش در بیماران همودیالیزی را ۳۸/۹ درصد گزارش کردند (۲۸).

در پژوهش حاضر شیوع خارش در بیماران تحت همودیالیز ۳۳/۹ درصد بوده است. به نظر می‌رسد این گزارشات متفاوت می‌تواند با سطوح مختلف ارائه مراقبت‌های کلیوی و دیالیز، ادراکات مختلف بیماران، سطوح متغیر آگاهی از CKDaP و هم‌چنین ابزار متفاوت برای تعیین شدت خارش در مطالعات مختلف مرتبط باشد. اگر چه پیشرفت‌هایی در بررسی رابطه خارش با نقش گیرنده‌های اپیویدی، اضطراب و افسردگی، نوروپاتی، اختلالات میکروآنژیوپاتی، خشکی پوست و راه‌های درمانی احتمالی آن‌ها حاصل شده است، با این حال پاتوفیزیولوژی CKDaP خصوصاً در زمینه متابولیک هم‌چنان شناخته شده نیست (۲۹-۳۶). در این مطالعه به بررسی ارتباط CKDaP با آنمی و پروفایل آهن بیماران پرداخته شد. نتایج حاصل نشان داد که وجود خارش و شدت آن با هیچ کدام از آیت‌های پروفایل آهن و آنمی بیماران در ارتباط نبود، در حالی که Schricker و همکاران (۲۰۲۱) در بخش تغییرات متابولیک مطرح کردند که فقر آهن و آنمی در ایجاد خارش مرتبط با نارسایی کلیوی دخیل هستند (۲۳). این در حالی است که در برخی دیگر از مطالعات این ارتباط معنی‌دار نبود. Yuksel و همکاران ارتباط معنی‌داری را بین وجود خارش و مولفه‌های پروفایل آهن به جز میزان ظرفیت کل اتصال آهن خون گزارش نکردند (۳۷).

Zhao و همکاران نیز وجود خارش را با تغییرات میزان هموگلوبین مرتبط می‌دانستند اما در مطالعه آن‌ها فریتین نقش موثری در وجود خارش نداشت و این در حالی است که در مطالعه Bolanos و همکاران هیچ کدام

از دو آیت‌م با خارش مرتبط نبودند (۳۹،۳۸). این تفاوت‌ها را می‌توان با اثر التهابی حاصل از آنمی مرتبط دانست به طوری که بنابر نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد صرف اختلال در پروفایل آهن، وجود آنمی و فقر آهن نمی‌تواند به تنهایی منجر به ایجاد خارش شود اما ممکن است در شرایط فقر آهن، افزایش بیان IL-6 و ایجاد هپسیدین منجر به شرایط مشابه التهاب مزمن و در نهایت ایجاد خارش شود (۲۳). در همین راستا در مطالعه Shawky و همکاران بیان شد که تنها فقر آهن منجر به ایجاد خارش نشده است بلکه میزان فریتین به عنوان فاکتور التهابی در گروه مبتلا به خارش بیش تر بوده است (۴۰). کما این که در بسیاری از مطالعات عوامل التهابی با منشاها متفاوت به عنوان علت خارش در نظر گرفته شده است (۴۳-۴۱). در رابطه با سایر عوامل متابولیک با این که هاپیر پاراتیرویدی در بین عوامل متابولیک بیش تر از سایر عوامل مورد بحث بوده است اما هم‌چنان داده‌های ضد و نقیض در مورد آن فراوان است.

Levy و همکاران نشان دادند که افزایش سطح هورمون پاراتیروئید با بدتر شدن خارش پوست در طول زمان همراه بود (۴۴). در مقابل در راستای مطالعه حاضر پژوهش Moldovan و همکاران نشان داد با این که مقدار هورمون پاراتیروئید پس از پاراتیروئیدکتومی به طور قابل توجهی کاهش یافته بود، اما خارش پوست بیماران بهبود چشم‌گیری نداشت (۴۵). هم‌چنین در برخی از مطالعات آمده است که CKDaP با پتاسیم، کلسیم، فسفر، آلبومین، اوره و کراتینین مرتبط است (۴۸-۴۶). یک توضیح احتمالی در رابطه با کلسیم و فسفر که اختلالات آن‌ها در بیماران CKD بیش تر مورد بحث می‌باشد، افزایش میزان محصولات کلسیم-فسفر و در نهایت رسوب کلسیم جلدی است. اما در بسیاری از مطالعات مانند مطالعه حاضر، تفاوت معنی‌داری نه تنها در میزان کلسیم و فسفر بلکه در میزان پتاسیم، آلبومین، آلکالین فسفاتاز، کراتینین و اوره در مقایسه بیماران با و بدون خارش مشاهده نشد (۴۹،۵۰). رابطه بین دیابت و CKDaP نیز

بین پارامترهای مطرح شده و خارش ایجاد کرد. لذا به نظر می‌رسد برای دریافتن پاسخ این پرسش به مطالعات بزرگ‌تر و هم‌چنین رویکردهای چند وجهی نیاز باشد. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان گفت، مطالعه‌ی حاضر یک مطالعه مقطعی توصیفی-همبستگی بوده که با حجم نمونه محدود تنها در ۲ مرکز و در ۲ شهرستان استان مازندران انجام شد. کم بودن حجم نمونه و تعداد مراکز مورد بررسی را می‌توان از محدودیت‌های این مطالعه دانست. هم‌چنین این نکته که نمی‌توان روابط علت و معلولی را از مطالعات توصیفی به‌طور قطعی نتیجه‌گیری کرد همواره در مطالعات توصیفی از قبیل مطالعه‌ی حاضر به‌عنوان یک محدودیت مد نظر بوده است. در این مطالعه رابطه معنی‌داری بین هیچ‌یک از متغیرهای جنسیت، سن، تعداد دفعات دیالیز در هفته، ساعات هر نوبت دیالیز، مجموع ساعات دیالیز در هفته، فاصله زمانی از شروع دیالیز، میزان سرمی اوره، کراتینین، کلسیم، پتاسیم، فسفر، آلکالن فسفاتاز، هورمون پاراتیروئید، هموگلوبین، آلبومین، میزان آهن سرم، میزان فریتین سرم، ظرفیت کل اتصال آهن خون و سطح اشباع ترانسفرین با خارش در بیماران تحت همودیالیز مشاهده نشد و فرضیه نقش فقر آهن و آنمی در ایجاد خارش در بیماران تحت همودیالیز رد گردید.

هم‌چنان شناخته شده نیست به‌طوری‌که در مطالعات قبلی هم شیوع بیش‌تر و هم شیوع کم‌تر CKDaP با ابتلا به دیابت مرتبط بوده است. در مطالعه حاضر CKDaP رابطه معنی‌داری با شیوع دیابت نداشت. به نظر می‌رسد این تفاوت در نتیجه کنترل ضعیف طولانی مدت دیابت در بعضی از جمعیت‌ها باشد که متعاقباً باعث خشکی پوست، نوروپاتی و خارش شده است (۵۲،۵۱). در رابطه با سن، جنس و مدت زمان درمان نیز اطلاعات ضد و نقیضی در دست می‌باشد به‌طوری‌که سن بیش‌تر و یا کم‌تر و طول مدت زمان درمان بیش‌تر و یا کم‌تر هر دو با بروز خارش در ارتباط بودند اما این پارامترها در برخی از مطالعات مانند پژوهش حاضر ارتباط معنی‌داری با خارش نداشتند. در رابطه با جنسیت ارتباط معنی‌داری بین جنسیت مذکر و خارش در چندین مطالعه دیده شد (۲۷). در مقابل همین رابطه در مورد جنس مونث نیز گزارش شده است (۵۳). در حالی که در اکثر مطالعات شامل متاآنالیز Hu و همکاران (۲۰۱۸) همانند مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری میان جنسیت و خارش در بیماران همودیالیزی دیده نشد (۱۵). در واقع، این‌طور تصور می‌شود علی‌رغم این که فاکتورهای مختلفی به عنوان خارش‌زاهای بالقوه در بیماری‌های مزمن کلیوی مورد بحث قرار گرفته‌اند، اما هم‌چنان در بسیاری از مطالعات مانند مطالعه حاضر نمی‌توان یک رابطه علی

References

1. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3(1): 1-150.
2. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018; 392(10159): 2052-2090.
3. McDonald SP. Australia and New Zealand dialysis and transplant registry. *Kidney Int Suppl* 2015; 5(1): 39-44.
4. Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, Israni AK, et al. US Renal Data System 2021 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in

- the United States. *Am J Kidney Dis* 2022; 79(4): A8-A12.
5. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet* 2021; 398(10302): 786-802.
 6. Yang M, Fox CH, Vassalotti J, Choi M. Complications of progression of CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18(6): 400-405.
 7. Simonsen E, Komenda P, Lerner B, Askin N, Bohm C, Shaw J, et al. Treatment of uremic pruritus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2017; 70(5): 638-655.
 8. Rayner HC, Larkina M, Wang M, Graham-Brown M, van der Veer SN, Ecder 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.
 9. Sukul N, Karaboyas A, Csomor PA, Schaufler T, Wen W, Menzaghi F, et al. Self-reported pruritus and clinical ,dialysis-related, and patient-reported outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Med* 2021; 3(1): 42-53. e1.
 10. 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.
 11. Rehman IU, Lai PS, Kun LS, Lee LH, Chan KG, Khan TM. Chronic kidney disease-associated pruritus and quality of life in Malaysian patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2020; 24(1): 17-25.
 12. Plewig N, Ofenloch R, Mettang T, Weisshaar E. The course of chronic itch in hemodialysis patients: results of a 4-year follow-up study of GEHIS (German Epidemiological Hemodialysis Itch Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33(7): 1429-1435.
 13. Weldegiorgis M, Smith M, Herrington WG, Bankhead C, Woodward M. Socioeconomic disadvantage and the risk of advanced chronic kidney disease: results from a cohort study with 1.4 million participants. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(9): 1562-1570.
 14. Kim D, Pollock C. Epidemiology and burden of chronic kidney disease-associated pruritus. *Clin Kidney J* 2021; 14(Suppl 3): i1-i7.
 15. Hu X, Sang Y, Yang M, Chen X, Tang W. Prevalence of chronic kidney disease-associated pruritus among adult dialysis patients: a meta-analysis of cross-sectional studies. *Medicine* 2018; 97(21): e10633.
 16. Grochulska K, Ofenloch RF, Mettang T, Weisshaar E. Mortality of haemodialysis patients with and without chronic itch: a follow-up study of the German Epidemiological Hemodialysis Itch Study (GEHIS). *Acta Derm Venereol* 2019; 99(4): 423-428.
 17. Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(12): 3495-3505.
 18. Cevikbas F, Lerner EA. Physiology and pathophysiology of itch. *Physiol Rev* 2020; 100(3): 945-982.
 19. Martin CE, Clotet-Freixas S, Farragher JF, Hundemer GL. Have we just scratched the surface? A narrative review of uremic pruritus in 2020. *Can J Kidney Health Dis* 2020; 7: 2054358120954024.
 20. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, et al. European S2k guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2019; 99(5): 469-506.

21. Melo NC, Elias RM, Castro MCM, Romao Jr JE, Abensur H. Pruritus in hemodialysis patients: the problem remains. *Hemodial Int* 2009; 13(1): 38-42.
22. Saini S, Jain AK, Agarwal S, Yadav D. Iron deficiency and pruritus: A cross-sectional analysis to assess its association and relationship. *Indian J Dermatol* 2021; 66(6): 705.
23. Schricker S, Kimmel M. Unravelling the pathophysiology of chronic kidney disease-associated pruritus. *Clin Kidney J* 2021; 14(Suppl 3): i23-i31.
24. 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.
25. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerst J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(5): 502-507.
26. 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 (Persian).
27. Kimata N, Fuller DS, Saito A, Akizawa T, Fukuhara S, Pisoni RL, et al. Pruritus in hemodialysis patients: Results from the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). *Hemodial Int* 2014; 18(3): 657-667.
28. Hajheydari Z, Makhloogh A. Cutaneous and Mucosal Manifestations in Patients on Maintenance Hemodialysis A Study of 101 Patients in Sari, Iran. *Iran J Kidney Dis* 2008; 2(2): 86-90 (Persian).
29. Akiyama T, Carstens E. *Itch: Mechanisms and Treatment*. Boca Raton: CRC Press; 2014.
30. Schricker S, Heider T, Schanz M, Dippon J, Alscher MD, Weiss H, et al. Strong associations between inflammation, Pruritus and mental health in dialysis patients. *Acta Derm Venereol* 2019; 99(6): 524-529.
31. Reszke R, Szepietowski JC. End-stage renal disease chronic itch and its management. *Dermatol Clin* 2018; 36(3): 277-292.
32. Zakrzewska-Pniewska B, Jędras M. Is pruritus in chronic uremic patients related to peripheral somatic and autonomic neuropathy?: Study by RR interval variation test (RRIV) and by sympathetic skin response (SSR). *Neurophysiol Clin* 2001; 31(3): 181-193.
33. Prommer H-U, Maurer J, Von Websky K, Freise C, Sommer K, Nasser H, et al. Chronic kidney disease induces a systemic microangiopathy, tissue hypoxia and dysfunctional angiogenesis. *Sci Rep* 2018; 8(1): 5317.
34. Gilchrist B, Rowe J, Mihm JR M. Clinical and histological skin changes in chronic renal failure: evidence for a dialysis-resistant, transplant-responsive microangiopathy. *Lancet* 1980; 316(8207): 1271-1275.
35. Szepietowski JC, Reich A, Schwartz RA. Uraemic xerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(11): 2709-2712.
36. Wojtowicz-Prus E, Kilis-Pstusinska K, Reich A, Zachwieja K, Miklaszewska M, Szczepanska M, et al. Disturbed skin barrier in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(2): 333-338.
37. Yüksel E, Ugur Yalcin A. MO915: Factors Related to Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus in Patients Undergoing Haemodialysis

- and its Effects on Quality of Life. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2022; 37(Suppl3): gfac084.010.
38. Zhao J-H, Zhu QS, Li YW, Wang LL. Determinants of the intensity of uremic pruritus in patients receiving maintenance hemodialysis: a cross-sectional study. *Plos One* 2021; 16(1): e0245370.
 39. Bolanos CG, Pham NM, Mair RD, Meyer TW, Sirich TL. Metabolomic analysis of uremic pruritus in patients on hemodialysis. *PloS One* 2021; 16(2): e0246765.
 40. Shawky SM, Hamid RAAA, Khedr LE. The correlation between uremic pruritus and blood lead levels in prevalent hemodialysis patients and its relation to the severity of pruritus using visual analog score. *Egypt J Intern Med* 2021; 33(1): 1-7.
 41. Chen H-Y, Chiu Y-L, Hsu S-P, Pai M-F, Lai C-F, Yang J-Y, et al. Elevated C-reactive protein level in hemodialysis patients with moderate/severe uremic pruritus: a potential mediator of high overall mortality. *QJM* 2010; 103(11): 837-846.
 42. Kimmel M, Alscher DM, Dunst R, Braun N, Machleidt C, Kiefer T, et al. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(3): 749-755.
 43. Ko M-J, Peng Y-S, Chen H-Y, Hsu S-P, Pai M-F, Yang J-Y, et al. Interleukin-31 is associated with uremic pruritus in patients receiving hemodialysis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(6): 1151-1159.e1
 44. Levy AR, Xing S, Brunelli SM, Cooper K, Finkelstein FO, Germain MJ, et al. Symptoms of secondary hyperparathyroidism in patients receiving maintenance hemodialysis: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2020; 75(3): 373-383.
 45. Moldovan D, Racasan S, Kacso IM, Rusu C, Potra A, Bondor C, et al. Survival after parathyroidectomy in chronic hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Int Urol Nephrol* 2015; 47(11): 1871-1877.
 46. Asghar MS, Avinash F, Singh M, Siddiqui MA, Hassan SA, Iqbal S, et al. Associated Factors With Uremic Pruritus in Chronic Hemodialysis Patients: A Single-Center Observational Study. *Cureus* 2021; 13(8): e17559.
 47. Momose A, Shiraiwa Y, Narita S, Kusumi T, Goto S, Sera K. Total calcium and albumin are decreased in the deeper epidermis of patients with chronic kidney disease-associated pruritus. *Nephron* 2017; 136(2): 103-110.
 48. Gobo-Oliveira M, Pigari VG, Ogata MS, Miot HA, Ponce D, Abbade LP. Factors associated with uremic pruritus. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017; 10(178): 1-9.
 49. Malekmakan L, Malekmakan A, Sayadi M, Pakfetrat M, Sepaskhah M, Roozbeh J. Association of high-sensitive C-reactive protein and dialysis adequacy with uremic pruritus. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015; 26(5): 890-895.
 50. Akhyani M, Ganji M-R, Samadi N, Khamesan B, Daneshpazhooch M. Pruritus in hemodialysis patients. *BMC Dermatol* 2005; 5: 7.
 51. Afsar B, Elsurur Afsar R. HbA1c is related with uremic pruritus in diabetic and nondiabetic hemodialysis patients. *Ren Fail* 2012; 34(10): 1264-1269.
 52. Stefaniak AA, Krajewski PK, Bednarska-Chabowska D, Bolanowski M, Mazur G,

Szepietowski JC. Itch in Adult Population with Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Profile, Pathogenesis and Disease-Related Burden in a Cross-Sectional Study. *Biology* 2021; 10(12): 1332.

53. Śnit M, Gawlik R, Łacka-Gaździk B, Kuźniewicz R, Dwornicki M, Owczarek A, et al. Substance P and intensity of pruritus in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Med Sci Monit* 2013; 19: 723-732.