

روز اطلاعات و آمار علی بن ابی طالب  
تیموبه المولود

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دانشکده داروسازی

پایان نامه :

برای دریافت درجه دکتری

موضوع :

بررسی و تعیین اثرات آب گریپ فروت بر غلظت خونی و زیست  
دستیابی سیکلوسپورین در بیماران پیوند کلیوی در بیمارستان  
شریعتی تهران

اساتید راهنما :

جناب آقای دکتر محمدرضا گنجی

جناب آقای دکتر منصور رستگار پناه

استاد مشاور :

جناب آقای دکتر مجتبی مجتهد زاده

نگارش :

نسرین انهری رضایی

شماره پایان نامه : ۴۲۰۳

سال تحصیلی : ۸۰-۱۳۷۹

وزارت اطلاعات آران و مازان  
تمسب سرداران  
وزارت اطلاعات آران و مازان  
تمسب سرداران

۱۳۸۰ / ۹ / ۲۰

013743

۲۴۷۲۸

سپاس و ستایش تورا است که هر چه دارم از مهربانیا و بخشندگیهای بی دریغ توست .

سپاس و ستایش تورا است که همواره از لطف بی کرانت بهره مند گشته ام .  
من چگونه میتوانم بازبان قاصرم حمد تو گویم ؟ من چگونه میتوانم وجود قطره ای خود را در اقیانوس بیکران عظمتت از محبتت آغشته کنم ؟ من کیم که در مقابل بزرگی تو قدالم کنم و از تو بخواهم آنچه را که نباید و نخواهم آنچه را که باید . ای رحیم و ای رحمان ، افسوس که هرگز نمیتوانم سپاسی شایسته تو و ستایشی در حد تو داشته باشم زیرا تویی نهایی و من ذره ای از کران بی کران تو . ای مهربان ، من باز هم از تو میخواهم آنچه را که نباید و نمیخواهم آنچه را که باید . پس تو ببخشای و ببخشای این بنده سرکش و حقیرت را .

تقدیم به فرشته ای مهربان و فداکار، مادری دلسوز که همچون چراغی  
در ظلمت زندگانیم درخشید. فرشته ای که در چهره روحانیش محبت  
خدا خلاصه گشته است. ای تمام هستی ام سایه ات بر سرم همواره  
گسترده باد.

تقدیم به پدرم. او که با سرسختیهایش درس ایستادن آموخت مرا، درس  
افتادن و نگرستن، درس دوباره و دوباره آغاز کردن.

تقدیم به سه گوهر گرانقدر زندگییم ، خواهران خوبم آنان که با خنده هایم چه بسا  
بیشتر خندیدند و با گریه هایم چه بسا بیشتر گریستند . با آنها امید به ادامه راه در من  
زنده میشود.

تقدیم به همسری مهربان و دوست . یآوری که در صلابت دوران تحصیلم خم به ابرو  
نیاورد و همواره پشتیبان و مأمین من در ادامه زندگی میباشد . من از ایشان درس  
اراده و اعتماد به نفس آموختم .

تقدیم به مادر بزرگ و دائیها و خاله مهربانم و خانواده های گرامیشان . آنان که در هنگام دوریم از خانواده با محبتشان هرگز احساس دلتنگی نکردم .

تقدیم به پدر و مادر همسرم . آنانکه هرگز مرا از دعای خیرشان محروم نساختند .

تقدیم به تمامی دوستان خوب و مهربانم که بسیار روزهای تلخ و شیرین با آنان سپری کردم . با آنها بودم ، هستم و خواهم بود .

تقدیم به اساتید ارجمندم جناب آقای دکتر گنجی و جناب آقای دکتر رستگار پناه و جناب آقای دکتر مجتهد زاده که در انجام این پایان نامه همواره از محضر ایشان بهره بردم و این کار حاصل تلاش بی دریغ این بزرگواران میباشد .

باتشکر از خانم دکتر صادقی و آقای دکتر خلیلی و آقای دکتر نظری که قضاوت این پایان نامه را بعهدہ گرفتند .

و با تشکر از تمامی عزیزانی که در انجام این پایان نامه مرا یاری کردند.  
و باتشکر از خانم ظهیرفر که زحمت تایپ این پایان نامه را بعهدہ گرفتند .



## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	- پیشگفتار
	- خلاصه
۱	فصل اول : مقدمه
۲	۱-۱- بیان مسئله
۳	۱-۲- اهمیت پژوهش
۴	۱-۳- اهداف مورد مطالعه
۵	۱-۴- سئوالات
۶	۱-۵- فرضیات
۷	۱-۶- تعریف اصطلاحات متن
۸	فصل دوم : مروری بر متون
۹	۲-۱- پیوند کلیه
۹	تاریخچه پیوند کلیه
۱۲	دریافت پیوند
۱۴	علت استفاده از سرکوبگرهای ایمنی
۱۵	درمان سرکوبگر ایمنی
۱۵	داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی ( ایمونوساپرسیوها)
۲۰	۲-۲- سیکلوسپورین
۲۰	ساختمان شیمیائی سیکلوسپورین
۲۱	پایداری
۲۱	اشکال داروئی

۲۲	..... مکانیسم اثر
۲۶	..... موارد استفاده و تجویز
۲۹	..... دوز مصرفی
۳۰	..... مصرف سیکلوسپورین در سایر بیماریها
۳۱	..... احتیاطات و موارد عدم مصرف
۳۲	..... مونیتورینگ درمان دارویی
۳۴	..... فارماکوکینتیک
۴۰	..... عوارض جانبی
۴۱	..... تداخلات دارویی
۴۵	..... ۳-۲- گریپ فروت
۴۵	..... آشنایی با میوه گریپ فروت
۴۵	..... تاریخچه مصرف گریپ فروت با داروها
۴۶	..... مواد موثره موجود در عصاره گریپ فروت
۴۸	..... مکانیسم اثر گریپ فروت
۵۱	..... تداخلات دارویی با گریپ فروت
۵۳	..... ملاحظات درمانی
۵۵	..... ۴-۲ - تاریخچه و زمینه تحقیق
۶۳	..... فصل سوم: روش تحقیق
۶۴	..... ۱-۳- جامعه مورد مطالعه
۶۴	..... ۲-۳- روش نمونه گیری و حجم نمونه
۶۵	..... ۳-۳- متغیرهای مورد مطالعه

## عنوان

## صفحه

۶۷	..... ۴-۳-زمان ، مکان و چگونگی پژوهش
۶۸	..... ۵-۳- روش تحقیق و معیارهای ورود و خروج
۷۲	..... ۶-۳-روش تجزیه و تحلیل اطلاعات
۷۳	..... <b>فصل چهارم: نتایج و یافته های تحقیق</b>
۷۴	..... ۱-۴- مشخصات بیماران مورد مطالعه
۸۳	..... ۲-۴- نتایج آماری تحقیق
۹۵	..... <b>فصل پنجم: تفسیر ، نتیجه گیری و بحث</b>
۹۶	..... ۱-۵- سئوالات مطرح شده
۹۷	..... ۲-۵- تفسیر نتایج آماری
۹۸	..... ۳-۵- نتیجه گیری و بحث
۱۰۴	..... <b>فصل ششم: مقاله تحقیق</b>
۱۰۵	..... ۱-۶- خلاصه
۱۰۶	..... ۲-۶- کلیات
۱۰۸	..... ۳-۶- روش اجرای تحقیق
۱۱۰	..... ۴-۶- موارد بررسی و روشهای آماری
۱۱۰	..... ۵-۶- نتایج
۱۱۱	..... ۶-۶- بحث
۱۱۵	..... <b>فهرست منابع</b>

## پیشگفتار

از مسائلی که امروزه جایگاه ویژه ای در علم پزشکی دارد تداخلات دارویی است زیرا بحش اعظم تشخیص و درمان بیماریها، توسط داروها صورت میگیرد، بنابراین آنچه در اثر بخشی داروها و دستیابی به اهداف پیشگیری، تشخیص و یا درمان موثر میباشد، از اهمیت بسزائی برخوردار است. در میان تداخلات دارویی، تداخل دارو و خوراک از اهمیت ویژه ای برخوردار است، زیرا تمام کسانی که دارو مصرف میکنند حتماً از مواد مغذی دیگر هم بهره مند میشوند. دارو و خوراک بر جذب، متابولیسم و دفع یکدیگر اثر گذاشته و میتواند روند بهبود بیماری را سرعت بخشد و یا به تاخیر اندازند. از طرفی، ممکن است مواد خوراکی نقش دارو به خود بگیرد و در تشخیص و درمان یا پیشگیری از بیماریها موثر واقع شود. یکی از مواد خوراکی که میتواند با بسیاری از داروها وارد تداخل شود میوه گریپ فروت میباشد.

بیماران پیوند کلیه در کشور ما زیاد هستند و داروی انتخابی و اصلی اغلب این بیماران جهت پیشگیری از رد پیوند، داروی سیکلوسپورین میباشد. به همین علت اینجانب با وجود تمام مشکلات موجود و امکانات محدود در اجرای این تحقیق اقدام به بررسی تاثیر آب گریپ فروت بر روی داروی سیکلوسپورین نمودم. امیداست پایان نامه

حاضر بتواند به عنوان تحقیق فردی که در رشته داروسازی تحصیل کرده است ، خدمتی

برای جامعه پزشکی و این نوع بیماران باشد .

## خلاصه

مطالعه ما بصورت Randomised Cross Over Placebo Controlled Study می باشد که در بخش پیوند کلیه بیمارستان شریعتی انجام شده است. در این مطالعه ۲۰ بیمار پیوند کلیه شده با سطح حداقل سیکلوسپورین و کراتینین و BUN طبیعی و پایدار انتخاب شده اند که داروی سیکلوسپورین خود را در ساعت مقرر با ۲۵۰ ml آب یا آب گریپ فروت و ۲ ساعت بعد نیز مجدداً ۲۵۰ ml آب یا آب گریپ فروت مصرف نمودند. میانگین نتایج اندازه گیری شده شامل غلظت حداکثر (Cmax) و غلظت حداقل (Cmin) و فراهم زیستی (F) سیکلوسپورین و فشار خون سیستولیک (SBP) و فشار خون دیاستولیک (DBP) بیماران بود.

Cmax ۳/۵ ساعت بعد و Cmin ۱۱/۵ ساعت بعد از مصرف دارو مشاهده شد.

نتایج حاصله شامل افزایش معنی دار Cmax و Cmin و F با آب گریپ فروت در مقایسه با آب بود (به ترتیب  $P=0.011$ ،  $P=0.001$ ،  $P<0.0001$ ) همچنین گریپ فروت سبب کاهش معنی دار در فشار خون سیستولیک و دیاستولیک بیماران در مقایسه با آب گردید. (به ترتیب  $P<0.0001$ ،  $P<0.0001$ ) با توجه به دستاوردهای بالا نتیجه میشود که آب

گریپ فروت سبب مهار متابولیسم سیکلوسپورین در مدت زمان اندکی پس از تجویز

میشود و این مورد با افزایش  $C_{max}$  مشخص میشود. همچنین این افزایش نشان دهنده افزایش فراهم زیستی دارو نیز میباشد و این مورد با فرمول نیز کاملاً مشخص است.

مهار متابولیسم داروی سیکلوسپورین با توجه به افزایش  $C_{max}$  بیشتر در روده صورت میگیرد تا کبد و این مورد را مطالعات دیگر نیز نشان داده اند. همچنین آب گریپ فروت سبب کاهش معنی دار فشار خون بیماران گشته است که این مورد به نفع بیماران میباشد زیرا یکی از عوارض مهم داروی سیکلوسپورین ازدیاد فشار خون میباشد.