

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

٤٤٣١٢



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه

دانشکده پزشکی

پایان نامه

«بهبود دریافت درجه دکترای تخصصی برای عمومی»

موضوع:

**بررسی اثر آسپرین و دیپیریدامول در باز بودن فیستول‌های
شریانی - وریدی در بیماران دیالیزی تا شش ماه پس از عمل**

استاد راهنما:

آقای دکتر محسن روزرخ

استادان مشاور:

۲۲ / ۱۰ / ۱۳۸۳

آقای دکتر محمدرضا عباسی

آقای مهندس دائم روشنی

آقای مهندس غلامرضا عبدلی

نگارش:

علیرضا علیجانی

«بناام خدا»

پروردگار!

اکنون که در نیمه راه زندگی در سایه عنایت و الطاف بی‌انتهای
تو و با استمداد از رحمت و کرم کبریائیت ، تمصیلات خود را در
رشته جرمی عمومی به پایان رسانیده‌ام ، سر بر آستان مقدست
می‌سایم و از تو می‌خواهم که در ادامه این راه ، چون همیشه ،
یاریم نمائی .

◀ تقدیم به اساتید گرانقدر :

جناب آقای دکتر محسن روزرخ استاد راهنما
جناب آقای دکتر محمدرضا عباسی استاد مشاور

و با تشکر فراوان از زحماتشان
و همچنین با تشکر و سپاس فراوان

از مهندس دانم روشنی و مهندس غلامرضا عبدلی مشاورین آمار

و از سرکار خانم قدیر و مؤمنه پرسنل محترم بخش دیالیز بیمارستان چهارمین شهید

محراب که در این طرح بسیار همکاری نمودند.

⇐ تقدیم به :

همسر عزیزم که وجودش مایه افتخار ، زندگیش گرمابفش
وجودم و اعتماد به یاریش ، قوت گام‌هایم بود و در تمام طول
تفصیل بی‌دریغ مرا یاری و حمایت نمود .

⇐ تقدیم به :

ملیکا و آتنا ی عزیزم

که لبخندشان سراسر وجودم را مالمال شوق و امید می‌کند .

← تقدیم به :

پدر و مادر عزیزیم .
این کنج‌های ناشناخته .
که عمق محبت‌ها
و از خودگذشتگی‌هایشان
در باور نمی‌کنجد .

چکیده فارسی

از آنجائی که فیستول‌های شریانی - وریدی راه حیات بیماران مبتلا به نارسائی کلیه محسوب می‌شوند و هزینه و مشکلات طبیعی آن‌ها بالاست و در بعضی موارد پس از اقدام به تعبیه ، فیستول ناموفق می‌باشد (که ترومبوز مسیر فیستول مهمترین علت است) و با توجه به اینکه داروهای آنتی‌پلاکت به طور روتین در فیستول‌ها مصرف نمی‌شوند ، بر آن شدیم تا اثر این داروها را (آسپیرین و دیپیریدامول) در باز بودن این فیستول‌ها مورد بررسی قرار دهیم. تمام بیمارانی که به علت نارسائی کلیه نیاز به همودیالیز و تعبیه فیستول شریانی - وریدی داشتند از شهریور سال ۸۲ به صورت کاملاً تصادفی به سه گروه ۱۳۱ نفری تقسیم شدند :

گروه اول تحت درمان با آسپیرین 100 mg روزانه

گروه دوم تحت درمان با دیپیریدامول 75 mg روزانه

و گروه سوم به عنوان گروه شاهد که به آن‌ها کپسول خالی داده شد .

و با توجه به اینکه استنوز آناتومیکیال فیستول مهمترین علت بسته شدن فیستول در ۷۲ ساعت اول است بیمارانی که فیستول آن‌ها در ۷۲ ساعت اول بسته شد از مطالعه حذف شدند . در گروه آسپیرین طی مطالعه ۶ ماهه به علت جابجائی محل سکونت ، فوت و بسته شدن فیستول در ۷۲ ساعت اول به ۹۸ نفر (۵۸ مرد ، ۴۰ زن) گروه دیپیریدامول به ۹۵ نفر (۵۰ مرد ، ۴۵ زن) و گروه شاهد به ۹۰ نفر (۴۳ مرد ، ۴۷ زن) کاهش یافت .

بیماران به مدت ۶ ماه تحت نظارت و معاینات مکرر توسط جراح و نفرولوژیست قرار گرفتند ، پس از ۶ ماه اطلاعات جمع‌آوری و آنالیز گردید .

$68/9\%$ در گروه شاهد *Patency*

$73/5\%$ در گروه آسپیرین *Patency*

$75/8\%$ در گروه دیپیریدامول *Patency*

به دست آمد که گرچه *patency* در گروه تحت درمان با آسپیرین ۴۶٪ و در گروه تحت درمان با دیپیریدامول ۶۹٪ بیشتر از گروه کنترل بود ولی اختلاف معنی‌دار آماری در هر دو گروه (*P Value*) گروه تحت درمان با آسپیرین ۰/۴۸۸ و *P Value* در گروه تحت درمان با دیپیریدامول ۰/۲۹۴) وجود نداشت .
ما نتیجه گرفتیم که نه آسپیرین و نه دیپیریدامول بعد از ۷۲ ساعت و به مدت ۶ ماه تأثیری در *Patency* فیستول‌های شریانی - وریدی (*AVF*) نداشته است .

← کلیدواژه‌ها :

۱. *Patency* (باز بودن)
۲. *Vascular access* (دستیابی به عروق)
۳. *Hemodialysis* (همودیالیز)
۴. *Arterio venous fistula* (فیستول شریانی - وریدی)
۵. *Aspirin* (آسپیرین)
۶. *Dipyridamole* (دیپیریدامول)

فهرست مطالب ←

صفحه	عنوان
۱۰	۱. مقدمه
۱۳	۲. سابقه موضوع تحقیق
	(کلیات)
۱۵	۳. <i>Vascular access</i>
۱۷	۴. فیستول‌های شریانی - وریدی اولیه (<i>AVF</i>)
۱۷	۵. گرافت‌های شریانی - وریدی مصنوعی
۱۸	۶. <i>Cuffed Double lumen catheter</i>
۱۹	۷. آمادگی جهت فیستول گذاری
۲۲	۸. جریان خون <i>VA</i>
	عوارض
۲۵	- عوارض زودرس
۲۵	- نارسائی فیستول
۲۵	- ترومبوز
۲۶	- عفونت
۲۸	- <i>CHF</i>
۲۹	- ایسکمی دست
۲۹	- آنوریسم‌ها و پسودوآنوریسم
۳۱	۹. اهداف و فرضیات
۳۲	۱۰. روش کار
۳۳	۱۱. یافته‌ها و نتایج

← فهرست جداول :

۱۲. جدول شماره ۱- *Patency* فیستول در گروه تحت درمان با آسپیرین ۳۵
۱۳. جدول شماره ۲- *Patency* فیستول در گروه تحت درمان با دیپریدامول ۳۵
۱۴. جدول شماره ۳- *Patency* فیستول بر حسب سن در گروه تحت درمان با آسپیرین ۳۶
۱۵. جدول شماره ۴- *Patency* فیستول بر حسب سن در گروه تحت درمان با دیپریدامول ۳۶
۱۶. جدول شماره ۵- *Patency* فیستول بر حسب جنس در گروه تحت درمان با آسپیرین ۳۷
۱۷. جدول شماره ۶- *Patency* فیستول بر حسب جنس در گروه تحت درمان با دیپریدامول ۳۷
۱۸. جدول شماره ۷- *Patency* فیستول بر حسب محل آناتومیک در گروه تحت درمان با آسپیرین ۳۸
۱۹. جدول شماره ۸- *Patency* فیستول بر حسب محل آناتومیک در گروه تحت درمان با دیپریدامول ۳۸
۲۰. جدول شماره ۹- *Patency* فیستول بر حسب اندام غالب و غیرغالب در گروه تحت درمان با آسپیرین ۳۹
۲۱. جدول شماره ۱۰- *Patency* فیستول بر حسب اندام غالب و غیرغالب در گروه تحت درمان با دیپریدامول ۳۹
۲۲. جدول شماره ۱۱- *Patency* فیستول بر حسب بیماری زمینه‌ای در گروه تحت درمان با آسپیرین ۴۰
۲۳. جدول شماره ۱۲- *Patency* فیستول بر حسب بیماری زمینه‌ای در گروه تحت درمان با دیپریدامول ۴۰

← فهرست نمودارها

۴۱. ۲۴. نمودار شماره ۱- *Patency* فیستول‌ها پس از ۶ ماه در سه گروه
۴۲. ۲۵. نمودار شماره ۲- *Patency* فیستول‌ها بر حسب سن پس از ۶ ماه در سه گروه
۴۳. ۲۶. نمودار شماره ۳- *Patency* فیستول‌ها بر حسب جنس پس از ۶ ماه در سه گروه
۴۴. ۲۷. نمودار شماره ۴- *Patency* فیستول‌ها بر حسب محل آناتومیک پس از ۶ ماه در سه گروه
- گروه
۴۵. ۲۸. نمودار شماره ۵- *Patency* فیستول‌ها بر حسب اندام غالب و غیرغالب پس از ۶ ماه
- در سه گروه
۴۶. ۲۹. نمودار شماره ۶- *Patency* فیستول‌ها بر حسب بیماری زمینه‌ای پس از ۶ ماه در سه گروه
- گروه
۴۷. ۳۰. منابع
۴۹. ۳۱. چکیده انگلیسی

← مقدمه :

نارسائی کلیه به دو دسته حاد و مزمن تقسیم می‌شود. شایع‌ترین علت نارسائی حاد، هیپوولمی بوده و شایع‌ترین علت نارسائی مزمن کلیه (CRF) شامل دیابت، هیپرتانسیون و عفونت است. بهترین درمان در مبتلایان به CRF پیوند کلیه است، ولی به علت کمبود دهنده مناسب و عوامل اقتصادی، همودیالیز (Hemodialysis) بیشترین کاربرد را دارد. بنابراین به یک *Vascular access* مناسب با طول عمر طولانی نیاز می‌باشد (۱).

انواع مختلف *Vascular access* جهت همودیالیز عبارتند از:

۱. فیستول‌های شریانی - وریدی (AVF)

۲. گرافت‌های شریانی - وریدی مصنوعی

۳. *Chuffed double lumen silastic catheter*

روش اول روش ارجح است، از نظر تکنیکی ساده و نیازی به گرافت عروقی ندارد. عوارض کمتری نیز دارا می‌باشند.

برقراری آناستاموز شریانی - وریدی (AVF) ممکن است به صورت:

۱. *Side to side*

۲. *End to side*

۳. *End to end*

انجام گیرد. در این تحقیق فیستول‌های مچ دست به صورت *End to side* بین ورید سفالیک و شریان رادیال و فیستول‌های ناحیه آرنج به صورت *Side to side* بین ورید سفالیک یا ورید بازلیک و شریان براکیال انجام گردیده است.

دیسفونکسیون *VA* ها یک علت موربیدیتی بیماران دیالیزی است و در بالا بردن هزینه دیالیز نقش دارد و از طرفی سبب اضطراب بیماران دیالیزی می‌گردد. (۳ و ۲)

انتخاب دقیق محل فیستول در موفقیت‌آمیز بودن آن بسیار مؤثر است. از بسیاری عوارض زودرس *AVF* می‌توان با دقت در پروسه جراحی جلوگیری کرد. برای مثال هموستاز حین عمل، جلوگیری از ایجاد هماتوم، و جلوگیری از پیچ‌خوردگی ورید در نتیجه عمل بسیار مؤثر است (۴).

میزان *Patency* فیستول‌ها در بیشتر مراکز دنیا ۷۰-۶۰٪ در سال اول و ۶۰-۵۰٪ در سال دوم می‌باشد. (۶ و ۵) و حدوداً ۲۵٪ فیستول‌ها طی شش ماه اول بسته می‌شوند. بنابراین باز نگه داشتن فیستول بسیار ارزشمند است. در ایالات متحده ۱۷-۱۴٪ بودجه همودیالیز صرف بازماندن فیستول شده و هزینه سالانه فیستول‌ها حدود یک میلیون دلار است. بنابراین عوارض فیستول‌ها از علل مهم موربیدیتی و بستری شدن بیماران همودیالیزی است.

نارسائی فیستول‌ها اساساً مربوط به ترومبوز آن‌ها است. اما مشکلات دیگری چون عفونت، نارسائی قلبی، ایسکمی دیستال، تشکیل آنوریسم، آسیب عصب مدیان ممکن است رخ دهد.

شایع‌ترین عارضه فیستول‌های دائمی ترومبوز بوده و مهمترین فاکتور مساعد کننده ترومبوز استنوز آناتومیک ورید است که ۸۵-۸۰٪ باعث ترومبوز می‌شود. (۷ و ۸ و ۹)

علل دیگری که باعث ترومبوز می‌شوند عبارتند از استنوز شریانی ۲-۱٪ و علل غیر آناتومیک مثل فشار بیش از حد بر روی فیستول پس از عمل و پس از دیالیز، هیپرتانسیون،

افزایش سطح هماتوکریت ، هیپوولمی ، وضعیت‌های افزایش انعقادپذیری (۷، ۸، ۹، ۱۰) می‌باشد .

اطلاعات کمی دربارهٔ تأثیر داروهای ضد انعقادی سیستمیک در باز بودن فیستول‌ها در دست است . استفاده از وارفارین فقط در بیماران با ترومبوزهای مکرر بدون استنوز آناتومیک توصیه نموده‌اند (۹) .

داروهای ضدپلاکتی با مکانیسم مهار غیرقابل برگشت آنزیم سیکلو اکسیژناز (پروستا گلاندین سنتتاز) عمل می‌کنند . اثر ضدپلاکتی این داروها توسط مهار چسبندگی پلاکت‌ها ، ثانویه به مهار سنتز ترومبوکسان رخ می‌دهد و باعث مهار تجمع پلاکتی می‌شوند و از تشکیل لخته جلوگیری می‌کنند . (۱۵)

از آنجائی که داروهای ضدپلاکتی در سایر بیماری‌ها مثل بیماری ایسکمی قلبی ، انفاکتوس قلبی و مغزی جهت جلوگیری از ترومبوز مصرف می‌شوند (۱۶ و ۱۷) بر آن شدیم تا تأثیر این داروها را در بازنگه‌داشتن فیستول‌ها بررسی نمائیم .

ضمناً تجویز داروهای فوق (آسپیرین و دپیریدامول) با اطلاع و رضایت بیماران صورت گرفته است .

در حال حاضر نقش داروهای ضدپلاکتی در جلوگیری از ترومبوز VAها مشخص نبوده و بطور روتین از آنها استفاده نمی‌شود . از آنجائی که داروهای ضدپلاکتی در سایر بیماری‌ها جهت جلوگیری از ترومبوز مصرف می‌شود بر آن شدیم تا تأثیر این داروها را در باز نگه‌داشتن فیستول‌ها بررسی نمائیم .

◀ سابقه موضوع تحقیق (بررسی متون)

داروهای ضدپلاکتی مثل آسپیرین (*Aspirin*) و دیپیریدامول با دوز کم یا با بدون سولفین پیرازون (*Solfin pyrazon*) جهت کاهش میزان ترومبوز گرافت‌ها بکار رفته است در این زمینه چند مطالعه محدود صورت گرفته است .

یک مطالعه آینده‌نگر ، تصادفی و دوسو کور توسط *Sreed hard-R* و همکاران در مرکز دانشگاهی *Vanderbilt* در سال ۱۹۹۴ انجام شد . وی آنتی‌پلاکت‌های آسپیرین و دیپیریدامول را در ترومبوز گرافت‌ها تجویز نمودند .

تیپ *I* بیماران با گرافت *PTFE* جدید و تیپ *II* بیماران ترمبکتومی شده و یا گرافت قبلی *PTFE* .

۱۰۷ بیمار برای ۱۸ ماه و یا تا زمان اولین حمله ترومبوتیک پیگیری شدند .

آنالیز بیماران تیپ *I* ، *Rate* تجمعی ترومبوز $9 \pm 29\%$ برای دیپیریدامول به تنهایی ، $11 \pm 25\%$ برای ترکیب دیپیریدامول و آسپیرین ، $12 \pm 80\%$ برای آسپیرین به تنهایی در مقابل $13 \pm 42\%$ برای پلاسبو نشان داد .

ریسک نسبی ترومبوز با دیپیریدامول $0/35$ ($P=0/02$) و برای آسپیرین $1/99$ ($P=0/18$)

بود .

در تیپ *II* بیماران ، *Rate* ترومبوز برای تمام بیماران پلاسبو و دارویی در کل 78% بالا بود و به علت اینکه تعداد کمی از بیماران ثبت‌نام نمودند آنالیز دقیقی صورت نگرفت .

در این مطالعه محقق نتیجه گرفت که دیپیریدامول در بیماران *PTFE* جدید مفید است ولی آسپیرین ریسک ترومبوز را در گرافت *PTFE* کاهش نمی‌دهد .

نه دیپیریدامول و نه آسپیرین اثر مفیدی در ترومبوز قبلی *PTFE* ندارند (۱۱) .