

ارزش تشخیصی سیستاتین C سرمی در گیرندگان پیوند کلیه با عملکرد اولیه‌ی ضعیف گرافت

همایون انصاری^۱، فرید جوان‌دوست قره‌باغ^۲، علی تقی‌زاده افشاری^۳، حمیدرضا خلخالی^۴، جعفر نوروززاده^{۵*}

تاریخ دریافت ۱۳۹۷/۰۲/۲۵ تاریخ پذیرش ۱۳۹۷/۰۵/۱۷

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در زمینه‌ی فن‌های جراحی و داروهای سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی، عملکرد ضعیف گرافت (PEGF; Poor early graft function) در بین گیرندگان پیوند کلیه شایع می‌باشد. PEGF به‌طور نامطلوبی عملکرد کوتاه و بلندمدت گرافت را تحت تأثیر قرار می‌دهد بنابراین تشخیص به‌موقع این اختلال حائز اهمیت می‌باشد. تاکنون مجموعه‌ای از بیومارکرها‌ی کلاسیک و نوین برای تشخیص به‌موقع وقوع PEGF استفاده شده‌اند که از این بین، سیستاتین سی سرمی بیشترین توجه را به خود جلب کرده است. این مطالعه با هدف ارزیابی عملکرد تشخیصی سیستاتین سی سرمی در افتراق بین دو گروه PEGF و GEGF (good early graft function) صورت گرفت.

مواد و روش کار: در این مطالعه‌ی آینده‌نگر از ۳۹ دریافت‌کنندگان کلیه در ۱۵ بازه زمانی نمونه خون گرفته شد. متغیرهای فردی و بالینی جمعیت مورد بررسی، گردآوری شد. دریافت‌کنندگان کلیه به دودسته طبقه‌بندی شدند: الف) گیرندگان با PEGF (مراجعه به دیالیز در هفته‌ی اول بعد از پیوند و یا (سرم کراتینین) $\text{mg/dL} \leq \text{SCr} < 1.70$ در روز پنجم بعد از پیوند ب) گیرندگان با عملکرد خوب گرافت بدون نیاز به دیالیز و $\text{mg/dL} > \text{SCr} > 1.70$ (GEGF: Good early graft function). اندازه‌گیری SCys با استفاده از کیت ایمونوتوربیدومتري با دستگاه اتوانالیزر BT-1500 انجام شد. برای ارزیابی تفاوت‌های کمی بین دو گروه مورد مطالعه از آزمون‌های من-ویتنی یو و independent T-test و برای مقایسه‌ی داده‌های کیفی بین دو گروه از Fisher's exact test استفاده شد. برای تعیین ارزش تشخیصی سیستاتین سی از آنالیز ROC (ROC: Receiver operating curve) استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین و انحراف معیار سن گیرندگان کلیه $41/6 \pm 13/2$ سال بود. توزیع تعداد گیرنده‌های مرد و زن به ترتیب برابر ۲۱ (۵۳/۸ درصد) و ۱۸ (۴۶/۱ درصد) نفر بود. بر اساس تعاریف، ۲۷ نفر (۶۹/۲ درصد) از گیرنده‌ها در گروه GEGF در حالی که ۱۲ نفر باقی‌مانده (۳۰/۸ درصد) در گروه PEGF قرار گرفتند. سیستاتین سی سرمی در ۴۸ ساعت و ۴ روز بعد از پیوند بین دو گروه PEGF و GEGF تفاوت معنی‌دار داشت ($p < 0.05$). سطح زیر منحنی (AUC; area under curve)، نقطه‌ی برش، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی برای سیستاتین سی سرمی ۴۸ ساعت بعد از پیوند به ترتیب برابر 0.75 ، 0.77 ، $0.66/0.74$ ، $0.74/0.83$ درصد و این مقادیر برای سیستاتین سی سرمی ۴ روز بعد از پیوند به ترتیب برابر 0.77 ، 0.75 ، 0.70 ، $0.66/0.74$ درصد بود.

بحث و نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد سیستاتین سی سرمی توانایی افتراق بین دو گروه PEGF و GEGF را با حساسیت و ویژگی نسبتاً بالایی در مقاطع زمانی ۴۸ ساعت و ۴ روز بعد از پیوند داشت. اندازه‌گیری سیستاتین سی سرمی با روش توربیدومتري قابل اجرا بر روی دستگاه‌های اتوانالیزر امکان اندازه‌گیری سریع‌تر و نسبتاً ارزان را در قیاس با الیزا فراهم می‌آورد که می‌تواند در بخش‌های پیوند پیاده‌سازی شده و در کنار سایر بیومارکرها‌ی روتین می‌تواند کمک‌حال پزشکان در شناسایی سریع‌تر و بهتر این اختلال شود که خود منجر درمان مؤثرتر و به‌موقع خواهد شد.

کلیدواژه‌ها: سیستاتین سی، عملکرد ضعیف گرافت، پیوند کلیه، فیلتراسیون گلوامولی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و نهم، شماره هشتم، ص ۵۵۶-۵۴۹، آبان ۱۳۹۷

آدرس مکاتبه: مرکز تحقیقات نفرولوژی و پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، تلفن: ۰۹۱۴۴۴۱۲۷۹۰

Email: Jaffarnouroozzadeh@yahoo.co.uk

^۱ کارشناس ارشد گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۲ کارشناس ارشد گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۳ استاد، فلوشیپ پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، مرکز تحقیقات نفرولوژی و پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۴ دانشیار گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۵ استاد گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

مقدمه

پیوند کلیه با نرخ پایین مرگومیر و بهبود کیفیت زندگی، مناسبترین گزینه در دسترس برای درمان مبتلایان به مرحله‌ی آخر نارسائی کلیوی (ESRD End Stage Renal Disease) می‌باشد. بیشتر از یک‌میلیون بیمار در انتظار دریافت کلیه‌ی پیوندی در سطح جهان وجود دارند و پیش‌بینی می‌شود که این جمعیت در عرض دو دهه آینده، دو برابر شود (۱، ۲). تاکنون در مرکز پیوند بیمارستان امام خمینی بیش از ۲۰۰۰ پیوند کلیه صورت گرفته است. جست‌وجوی مقالات حاکی از آن است تاکنون گزارشی از بروز عملکرد ضعیف گرافت گزارش نشده است. عملکرد اولیه ضعیف گرافت (PEGF)، که به‌طور عمده ناشی از آسیب ایسکمی - رپرفیوژن می‌باشد، متشکل از بیمارانی با عملکرد آهسته‌ی گرافت (SGF: Slow Graft Function) و بیمارانی با عملکرد تاخیری گرافت (DGF: Delayed Graft Function) است. PEGF اختلالی است که در هفته‌ی اول بعد پیوند رخ می‌دهد و به‌عنوان چالشی، پیش‌روی سیستم بهداشتی در زمینه‌ی درمان با پیوند کلیه مطرح است، که با کاهش بقای کوتاه مدت و بلندمدت گرافت همراه است (۳). نظارت بر پیوند کلیه از طریق خون محیطی (peripheral blood) نسبت به نمونه‌برداری (بیوپسی) که روشی تهاجمی است، بیشتر مورد توجه واقع شده است. به‌طوری که این روش باعث کاهش عفونت، دیگر عوامل خطر و هزینه‌های تشخیصی رد پیوند هم می‌شود (۴). به‌طور معمول، دو دسته عمده از مارکرهای جهت نظارت بر کلیه پیوندی وجود دارد: مارکرهای کلاسیک (بیوشیمیایی سنتی) شامل کراتینین، نیتروژن اوره خون و حجم ادراری، مارکرهای نوین که خود به مارکرهای نشان‌دهنده عملکرد کلیه مانند سیستاتین C (SCys) و مارکرهای نشان‌دهنده آسیب کلیه تقسیم می‌شوند. اخیراً با پیدایش روش‌های حساس آزمایشگاهی Immunoassay مانند نفلومتری، توربیدومتری و الایزا، SCys سرمی به‌عنوان جایگزینی برای ارزیابی فیلتراسیون گلوبولینی (GFR: glomerular filtration rate) مطرح شده است (۵). SCys، پروتئینی با ۱۲۲ اسیدآمینو و وزن مولکولی حدوداً ۱۳ کیلو دالتون یک مهارکننده سیستاتین پروتئیناز بوده که توسط سلول‌های هسته دار بدن به‌طور ثابت تولید و در اغلب مایعات بدن نظیر پلاسما، شیر و مایع مفصلی یافت می‌شود. SCys با وزن مولکولی پایین و بار مثبت از غشای گلوبولینی آزادانه عبور می‌کند، و در اکثراً در توپول پروکسیمال بازجذب، و کاتابولیز می‌شود. در حالت عادی مقادیر سیستاتین سی ادراری ناچیز می‌باشد. SCys نسبت به کراتینین سرم مزیت‌هایی را برای ارزیابی عملکرد گرافت دارد که شامل (۱) تحت تأثیر سن، جنس، رژیم غذایی و توده عضلانی بدن قرار نمی‌گیرد (۲) SCys بازجذب یا ترشح توپولی ندارد

بنابراین SCys تنها مارکر اندوژنی است که به خوبی می‌تواند میزان فیلتراسیون گلوبولینی را منعکس کند (۶). مطالعه‌ی Gharaibeh و همکارانش نشان داد SCys سریع‌تر از کراتینین سرم در موارد آسیب حاد کلیوی تغییرات را نشان می‌دهد. مطالعه‌ی Kumaresan و همکارانش نشان داد میزان ارتباط بین SCys C با GFR در تمام گروه‌های سنی بیشتر از ارتباط GFR و کراتینین سرم بود (۷). در مطالعه‌ی Murty و همکارانش نشان داده شد که SCys C سریع‌تر از کراتینین وقوع آسیب حاد کلیوی را شناسایی می‌کند (۸). Bocheval و همکارانش SCys را در بین روزهای اول تا بیست و دوم در گیرندگان پیوند مورد مطالعه قرار دادند. این مطالعه نشان داد که SCys C نسبت به کراتینین سرم تغییرات عملکرد کلیه پیوندی را بهتر نشان می‌دهد (۹). در مطالعه‌ی Ramos-barron و همکارانشان نشان داده شد که SCys در بازه‌ی زمانی هفته اول تا ۱۲ ماه بعد از پیوند با حساسیت بیشتری از کراتینین سرم تغییرات عملکرد کلیه را نشان داد (۱۰). با توجه به تاکید مقالات مبنی بر ارزش SCys در ارزیابی عملکرد کلیه این مطالعه با هدف (۱) تعیین روند تغییرات SCys در گیرندگان پیوند کلیه PEGF و (۲) تعیین ارزش تشخیصی SCys در تشخیص PEGF در بازه‌ی زمانی ۲ ساعت تا ۵ روز بعد از پیوند انجام شد.

مواد و روش کار

در این مطالعه آینده‌نگر دریافت کنندگان پیوند در بازه زمانی بهمن ۱۳۹۴ تا شهریور ۱۳۹۵ به مدت ۱۴ روز در بخش پیوند بیمارستان امام خمینی (ره) ارومیه مورد بررسی قرار گرفتند. در مقالات مرتبط با این حیطه حجم نمونه‌گیری بین ۳۳ تا ۷۸ نفر بوده است در نتیجه ۳۹ نفر از گیرندگان پیوند کلیه در این مرکز وارد مطالعه شدند (۹، ۱۱-۱۴). متغیرهای سن، جنس، شاخص توده‌ی بدنی (BMI)، بیماری‌های مستعد کننده‌ی مرحله‌ی آخر نارسایی کلیوی و مدت‌زمان دیالیز قبل از عمل گردآوری شدند. بیماران پیوندی از روز قبل عمل پیوند تا ۱۴ روز بعد عمل تحت پروتکل سه داروی مایکو فنولات موفتایل، پردنیزولون و دلتیازیم قرار گرفتند. گیرندگان پیوند کلیه براساس مراجعه به دیالیز در هفته‌ی اول بعد از پیوند و SCr (کراتینین سرم) روز پنجم بعد از پیوند به دو گروه تقسیم شدند. گروه PEGF: گیرندگانی که در هفته‌ی اول بعد از پیوند به دیالیز مراجعه کرده‌اند و یا SCr روز پنجم $\leq 1/70 \text{ mg/dL}$ بود. گروه GEGF: گیرندگانی که بعد از پیوند تحت درمان با دیالیز قرار نگرفتند و SCr روز پنجم $\geq 1/70 \text{ mg/dL}$ بود.

معیارهای ورود شامل (۱) گیرندگان پیوند اول از اهداکننده‌های زنده و غیر زنده (۲) سن بالای ۱۵ سال و معیارهای خروج شامل

کلیه به شرح زیر بودند: فشار خون بالا ۲۲ نفر (۵۶ درصد)، سندرم نفروتیک ۳ نفر (۸ درصد)، بیماری کلیه با کیست‌های متعدد بالغین ۳ نفر (درصد ۸) و دیابت ۳ نفر (۸ درصد) و ۸ نفر (۲۰ درصد) باقی مانده علل ناشناخته.

نمودار ۱ روند تغییرات SCys در کل گیرندگان و در گیرندگان با عملکرد GEGF و PEGF را به تفکیک در مقاطع زمانی قبل از پیوند تا ۱۴ روز بعد از پیوند را نشان می‌دهد. SCys در این بازه‌ی زمانی در هر دو گروه مورد مطالعه روند کاهشی داشته است. سرعت کاهش SCys در گروه GEGF در بازه‌ی زمانی قبل پیوند تا ۲۴ ساعت بعد از پیوند نسبت به گروه PEGF بیشتر بود. به‌طوریکه در گروه GEGF در بازه‌ی زمانی مذکور SCys از مقدار mg/l $5/1 \pm 9/04$ به $2/5 \pm 1/1$ و در گروه PEGF از مقدار mg/l $5/1 \pm 7/3$ به $2/5 \pm 1/1$ رسید. از ۲۴ ساعت بعد از پیوند تا روز چهاردهم تغییرات در گروه GEGF به صورت جزئی بود. در مقابل SCys در گروه PEGF در بازه‌ی زمانی ۲۴ ساعت بعد از پیوند تا روز چهارم افزایش داشت. این افزایش تا روز هفتم نیز باقی ماند سپس بین روز هفتم تا چهاردهم کاهش در مقدار SCys مشاهده شد (نمودار ۱).

روز قبل از پیوند و ۲ ساعت بعد از پیوند غلظت SCys در گروه GEGF نسبت به گروه PEGF بیشتر بود با این حال از این حیث تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت. در سایر مقاطع زمانی (۱۶، ۲۴، ۳۶، ۴۸، ۶۰ و ۷۲ ساعت بعد از پیوند به همراه روزهای چهارم، پنجم، ششم، هفتم، نهم، دهم و چهاردهم) SCys در گروه PEGF نسبت به گروه GEGF بیشتر بود ولی از نظر آماری فقط در مقاطع زمانی ۴۸ ساعت و ۴ روز بعد از پیوند این تفاوت معنی‌دار بود ($p < 0/05$) (جدول ۱).

سطح زیر منحنی (AUC; Area under curve) برای تمام مقاطع زمانی به‌جز ۴۸ ساعت و ۴ روز بعد کم‌تر از ۰/۷ بود. AUC برای SCys ۴۸ ساعت بعد از پیوند بیشتر از SCys ۴ روز بعد از پیوند بود (۰/۷۵ در برابر ۰/۷۰). نقطه‌ی برش، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی برای SCys ۴۸ ساعت بعد از پیوند به ترتیب برابر mg/l $2/72$ ، $0/66$ ، $0/74$ ، $0/53$ و $0/83$ درصد و این مقادیر برای SCys ۴ روز بعد از پیوند به ترتیب برابر mg/l $2/64$ ، $0/70$ ، $0/52$ ، $0/86$ درصد بود (جدول ۲).

گیرندگان با (۱) التهاب حاد و یا مزمن (۲) اختلالات تیروئیدی (۳) بیماری‌های نئوپلاستیک و (۴) مننژیت بودند.

با توجه به این که تشخیص به‌موقع عملکرد ضعیف گرافت و شناخت دینامیک تغییرات سیستاتین سی تاکنون در مقالات به خوبی مطالعه نشده بود. در این مطالعه جهت پوشش اکثریت نقاط در طول مدت بستری، از تمام گیرندگان پیوند در مقاطع روز قبل از پیوند، ۲، ۱۶، ۲۴، ۳۶، ۴۸، ۶۰، ۷۲ ساعت بعد از پیوند و روزهای ۴، ۵، ۶، ۷، ۹، ۱۰ و ۱۴ بعد از پیوند نمونه‌ی خون گرفته شد. از هر بیمار مقدار ۵ میلی لیتر خون در لوله‌های ژل دار جمع‌آوری شد. نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق باقی ماندند تا فرایند لخته شدن صورت گیرد سپس ساترفیوژ در دور ۲۲۰۰ تا ۲۵۰۰ دور در دقیقه صورت گرفت. در نهایت بلافاصله نمونه‌ها در میکروتیوب‌های ۱ میلی لیتری ذخیره و تا زمان انجام آزمایشات در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای انجام آزمایش، نمونه‌ها از فریزر خارج شده و جهت ذوب شدن به مدت حداکثر یک ساعت در دمای اتاق باقی ماندند. جهت تعیین میزان سطوح سرمی SCys از دستگاه BT1500 و با روش latex enhanced immunoturbidimetric کیت شرکت Diazyme (DZ133C-KB1) استفاده شد.

اطلاعات جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار SPSS v 16 و Excel 2013 مورد آنالیز قرار گرفت. در آنالیز توصیفی، شاخص‌های مرکزی مانند درصد فراوانی و میانگین و میانه و شاخص‌های پراکندگی از قبیل انحراف معیار (Standard Deviation) گزارش گردید. حساسیت (Sensitivity) و ویژگی (specificity) SCys در تشخیص و پیش‌بینی بیماران با عملکرد اولیه خوب و ضعیف گرافت با (ROC: receiver operating characteristics) تعیین شد. لازم به ذکر است در تمام آزمون‌های آماری، سطح معنی‌داری معادل ۹۵ درصد در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از کل ۳۹ نفر گیرنده پیوند، در مجموع ۲۱ نفر (۵۴ درصد) مرد و ۱۸ نفر (۴۶ درصد) زن بودند. میانگین سن دریافت کنندگان $41/6 \pm 13/2$ سال و میانگین شاخص توده بدنی $24/1 \pm 13/8$ و میانگین مدت‌زمان دیالیز ۲ سال بود. تعداد ۲۷ نفر (درصد ۶۹) در گروه GEGF و ۱۲ نفر (درصد ۳۱) در گروه PEGF قرار گرفتند. توزیع بیماری‌های زمینهای مستعد کننده‌ی مرحله‌ی آخر نارسایی

جدول (۱): میانگین \pm انحراف معیار و سطح معنی‌داری SCys برحسب mg/l بین دو گروه PEGF و GEGF در بازه‌ی زمانی قبل از پیوند

تا ۵ روز بعد از پیوند	
مقاطع زمانی	روز قبل از پیوند
گروه PEGF	گروه GEGF
$5/1 \pm 7/3$	$5/1 \pm 9/04$
p-value	
۰/۷	

مقاطع زمانی	گروه GEGF	گروه PEGF	p-value
۲ ساعت بعد از پیوند	۳/۱±۹/۳	۳/۱±۸/۲	۰/۹
۱۶ ساعت بعد از پیوند	۲/۱±۴/۱	۲/۱±۷/۱	۰/۴
۲۴ ساعت بعد از پیوند	۲/۱±۲/۱	۲/۱±۵/۰	۰/۳
۳۶ ساعت بعد از پیوند	۲/۱±۳/۳	۲/۱±۸/۶	۰/۲
۴۸ ساعت بعد از پیوند*	۲/۱±۳/۱	۳/۱±۵/۷	۰/۰۱
۶۰ ساعت بعد از پیوند	۲/۱±۶/۰	۳/۲±۲/۱	۰/۱
۷۲ ساعت بعد از پیوند	۲/۱±۴/۱	۳/۲±۲/۱	۰/۵
روز چهارم بعد از پیوند*	۲/۱±۴/۲	۳/۱±۵/۵	۰/۰۴۵
روز پنجم بعد از پیوند	۲/۱±۶/۲	۳/۱±۵/۵	۰/۱

*معنی‌داری در سطح کمتر از ۰/۰۵

**معنی‌داری در سطح کمتر از ۰/۰۲۵

جدول (۲): نقطه برش، AUC، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی برای SCys در روز ۴۸ ساعت و ۵ روز بعد از پیوند کلیه

پارامتر	نقطه‌ی برش ۱	مساحت زیر منحنی ۲ (AUC)	حساسیت (%)	ویژگی (%)	NPV4 (%)	PPV5 (%)	P-VALUE
SCys ۴۸ ساعت بعد از پیوند	۲/۷۲ mg/l	۰/۷۵ (۰/۵۹ - ۰/۹۲)	۶۶/۷	۷۴/۱	۵۳/۳	۸۳/۳	۰/۰۱
SCys چهار روز بعد از پیوند	۲/۶۴ mg/l	۰/۷۰ (۰/۵۰ - ۰/۹۰)	۷۵	۷۰	۵۲/۹	۸۶/۴	۰/۰۴۵

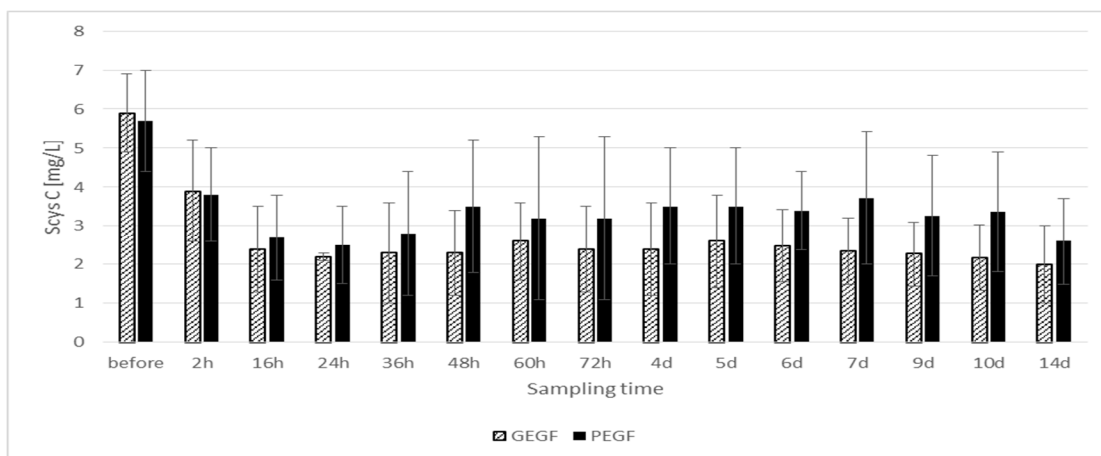
Cut-off point ۱

Area under curve (95% Confidence Interval) ۲

۳ نتایج برابر و بیشتر از این مقدار PEGF در نظر گرفته شدند

۴ ارزش اخباری منفی (Negative predictive value)

۵ ارزش اخباری مثبت (Positive predictive value)

**نمودار (۱):** میانگین تغییرات سیستماتین سی در دو گروه مورد مطالعه در بازه‌ی زمانی روز قبل از پیوند تا ۱۴ روز بعد پیوند**بحث**

است. به‌طور کلی بیومارکرها بیوشیمیایی در دو دسته‌ی کلاسیک و نوین قرار می‌گیرند. بیومارکهای نوین شامل اینترلوکین ۱۸، NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)، LFABP (Liver fatty acid binding protein)، سیستماتین سی

اخیراً گسترش بیومارکهای مختلف جهت بررسی عملکرد تاخیری کلیه پیوندی در مقایسه با روش‌های بیوشیمیایی روتین و یا تهاجمی مانند بیوپسی توجهات فراوانی را به خود جلب کرده

و ۱ نفر مشکوک به رد حاد سلولی). مطالعه‌ی Gompou و همکارانش حاکی از آن بود در گروه با رد پیوند حاد برخلاف گیرندگان بدون رد پیوند حاد کاهش معنی‌داری در سیستم‌های سی‌سرمی روزهای دوم، ششم و چهاردهم نسبت به روز قبل از پیوند مشاهده نشد (۱۱).

در مطالعه‌ی حاضر، سیستم‌های سی‌سرمی در هر دو گروه مورد مطالعه در طول ۲۴ ساعت اولیه‌ی بعد از پیوند کاهش داشت به طوری که کاهش در گروه GEGF نسبت به گروه PEGF با سرعت بیشتری صورت گرفت. در گروه GEGF بعد از ۲۴ ساعت نوساناتی در سیستم‌های سی‌سرمی مشاهده شد به طوری که در بازه‌ی زمانی ۲۴ ساعت تا هفت روز بعد از پیوند روند افزایش نسبی وجود داشت سپس در روز دهم تا چهاردهم سیستم‌های سی‌سرمی در این گروه روند کاهشی داشت و به کم‌ترین مقدار خود در روز چهاردهم در طول مدت مطالعه رسید. در گروه PEGF نیز به‌طور مشابه‌ی کاهش سیستم‌های سی‌سرمی در ۲۴ ساعت اولیه روی داد. سیستم‌های سی‌سرمی در بازه‌ی زمانی ۲۴ ساعت بعد از پیوند تا روز پنجم افزایش چشمگیری داشت و این افزایش تا روز هفتم نیز تقریباً ثابت باقی ماند ولی بعد از روز هفتم تا چهاردهم کاهش در سیستم‌های سی‌سرمی مشاهده شد. به‌طور کلی روند سیستم‌های سی‌سرمی در هر دو گروه PEGF و GEGF سه تفاوت عمده داشت (۱) سرعت کاهش کم سیستم‌های سی‌سرمی در گروه PEGF نسبت به GEGF در ۲۴ ساعت اولیه (۲) افزایش بیشتر سیستم‌های سی‌سرمی در گروه PEGF نسبت به GEGF در بازه‌ی زمانی دو تا ۷ روز بعد از پیوند (۳) کاهش بیشتر سیستم‌های سی‌سرمی در گروه PEGF نسبت به GEGF در بازه‌ی زمانی هفت تا چهارده روز بعد از پیوند. علت کاهش کم سیستم‌های سی‌سرمی در ۲۴ ساعت اولیه در گروه PEGF بدیهی است چراکه این گروه از بیماران با مشکل در عملکرد اولیه‌ی گرافت مواجه هستند و سیستم‌های سی‌سرمی نیز تأیید کننده‌ی عملکرد ضعیف گرافت در این بیماران است. علت افزایش سیستم‌های سی‌سرمی در بازه‌ی زمانی ۲ تا هفت روز را می‌توان نشانگر تداوم اختلال در فیلتراسیون گلوبومرولی دانست که در گروه با عملکرد ضعیف گرافت مشهود بود. در نتیجه یافته‌های ما نشان داد سیستم‌های سی‌سرمی هم در کوتاه مدت و هم در بلندمدت مارکر مناسبی برای کنترل عملکرد گرافت می‌باشد که در تأیید مطالعه‌ی Boncheva, Gompou A و همکارانشان بود. با این حال گروه‌بندی‌های متفاوت یکی از علت‌های تفاوت در آمار و ارقام گزارش شده بود. در مطالعه‌ی Boncheva و همکارانش جمعیت مطالعه به دو گروه DGF و غیر DGF تقسیم شده بود در این تقسیم‌بندی گروه (SGF Slow graft) DGF تقسیم شده بود در کنار افراد با عملکرد خوب گرافت طبقه بندی می‌شوند. به ادعای مطالعات مختلف SGF نیز همانند DGF عملکرد

سرم و... می‌باشند. مطالعات حاکی از آن است بیوماکرهای نوین برای تشخیص زود هنگام اختلالات پیوند نسبت به کراتینین بعنوان بیوماکر کلاسیک، ارزش تشخیصی بهتری دارند (۱۵). در مجموع مطالعات مختلف بیانگر این است که سیستم‌های سی‌سرمی با ارزش تشخیصی بهتری نسبت به کراتینین تغییرات میزان فیلتراسیون گلوبومرولی را در آسیب حاد کلیوی نشان می‌دهد (۱۶، ۱۷). با وجود مطالعات زیاد، اطلاعات در مورد ارزش تشخیصی سیستم‌های سی‌سرمی اعم از حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی محدود می‌باشد. مطالعه‌های حاضر سه تفاوت عمده با اکثر مطالعات صورت گرفته در این زمینه داشت: (۱) اندازه‌گیری سیستم‌های سی‌سرمی قبل و بعد از پیوند در مقاطع زمانی کوتاه طی سه روز اول (۲، ۱۶، ۲۴، ۳۶، ۴۸، ۶۰ و ۷۲ ساعت) و از روز چهارم تا روز چهاردهم (هر روز یک بار)، (۲) استفاده از دسته‌بندی جدیدی شامل GEGF و PEGF برای ارزیابی عملکرد اولیه کلیه پیوندی و (۳) استفاده از روش نسبتاً کم هزینه و سریع که قابلیت اجرا بر روی هر اوتوآنالیزی داشت.

مطالعات اندکی روند سیستم‌های سی‌سرمی در طول مدت زمان بستری گیرندگان پیوند، بررسی کرده‌اند. در مطالعه‌ای که توسط Boncheva و همکارانش که بر روی ۶۴ گیرنده پیوند صورت گرفت، ۲۶ نفر از گیرنده‌ها در گروه DGF (نیاز به دیالیز در دو هفته‌ی اول بعد از پیوند) و یا در گروه گیرندگان با رد پیوند حاد (تشخیص با بیوپسی) قرار گرفتند. در این مطالعه سیستم‌های سی‌سرمی در گیرندگان با عملکرد غیر DGF در طول چهار روز اول بعد از پیوند به مقادیر پایه‌ای خود رسید و این کاهش سریع‌تر از کراتینین سرم صورت گرفت. در حالی که در گروه DGF تا روز هفدهم بعد از پیوند کاهشی در سیستم‌های سی‌سرمی مشاهده نشد با این وجود در گروه DGF در روز ۲۵ مطالعه ۳۵٪ کاهش در سیستم‌های سی‌سرمی نسبت به روز اولیه وجود داشت. در گیرندگان با رد پیوند حاد، سیستم‌های سی‌سرمی از هفت روز قبل از تشخیص رد پیوند حاد به وسیله‌ی بیوپسی، افزایش چشمگیری داشت (۱۱۵ درصد افزایش). به‌طور کلی مطالعه‌ی Boncheva و همکارانش حاکی از این بود که وقوع DGF یا ای‌زودهای مختلف رد پیوند منجر به تغییر روند سیستم‌های سی‌سرمی می‌شود طوری که در بین روزهای پنجم تا هفتم سیستم‌های سی‌سرمی نسبت به کراتینین بیشترین حساسیت و ویژگی را برای شناسایی گیرندگان با عملکرد DGF و رد پیوند حاد دارد (۹).

مطالعه‌ی Gompou A و همکارانش بر روی ۵۰ گیرنده پیوند کلیه که ۶۴ درصد مرد و ۳۶ درصد زن بود، صورت گرفت که بیش از نیمی از پیوندها (n=32) از اهداکننده‌ی زنده بود. چهل نفر از گیرندگان، عملکرد گرافت نرمال بعد از پیوند داشتند در حالی که ۱۰ نفر از گیرندگان رد پیوند حاد را نشان نشان دادند (۸ نفر با رد حاد سلولی، ۱ نفر رد عروقی حاد (acute vascular type rejection))

مطالعه‌ی تقی‌زاده افشاری و همکارانش از روش الیزا برای اندازه‌گیری سیستماتین سی سرم استفاده شد. در این مطالعه هزینه بالا به‌عنوان عامل محدود کننده در استفاده از این بیومارکر در مراکز پیوند نامبرده شد و پیشنهاد گردید که فقط در بیماران با ریسک بالا این بیومارکر ارزیابی شود (۱۴). نظر به این که روش‌های الیزا نسبت به روش‌های توریدومتری گران‌تر و اجرای آن در بخش پیوند سخت می‌باشد لذا در مطالعه‌ی حاضر از روش‌های توریدومتری استفاده شد که قابلیت پیاده‌سازی بر روی هر دستگاه اتوآنالایزری را داشت. در نتیجه استفاده از این روش منجر به کاهش هزینه‌ها و افزایش سرعت آنالیز می‌شود و بستری را برای اجرای آن در بخش پیوند فراهم می‌کند که یکی از محدودیت‌های مطالعه تقی‌زاده و همکارانش بود. با وجود این مطالعات بیشتری برای مقایسه‌ی بین روش‌ها و کارایی آن‌ها ضروری به نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر بیانگر روند متفاوت سیستماتین سی سرم در طول چهارده روز مطالعه در بین دو گروه PEGF و GEGF بود. علاوه بر این سیستماتین سی سرم توانایی افتراق بین دو گروه PEGF و GEGF در روز دوم و چهارم بعد از پیوند با حساسیت و ویژگی خوبی داشت. اندازه‌گیری سیستماتین سی سرم با روش توریدومتری قابل اجرا بر روی دستگاه‌های اتوآنالایزر امکان اندازه‌گیری سریع‌تر و نسبتاً ارزان را در قیاس با الیزا فراهم می‌آورد که می‌تواند در بخش‌های پیوند پیاده‌سازی شده و در کنار سایر بیومارکرهای روتین می‌تواند کمک‌حال پزشکان در شناسایی سریع‌تر و بهتر این اختلال شود که خود منجر درمان مؤثرتر و به‌موقع خواهد شد. مطالعات بیشتری با حجم نمونه‌ی بیشتر و مقایسه‌ی انواع روش‌های اندازه‌گیری سیستماتین سی سرم ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان نامه به شماره ثبت ۱۹۶۴-۴۰-۰۱-۹۴ که با حمایت‌های معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه صورت گرفته بود، استخراج گردید. علاوه بر این از زحمات تمام پزشکان، پرستاران و پرسنل خدماتی بخش پیوند که با صبر و حوصله یاری‌گر ما در اجرای این طرح بودند صمیمانه تشکر می‌شود.

References:

1. Nwankwo E, Bello AK, El Nahas AM. Chronic kidney disease: stemming the global tide. *Am J Kidney Dis* 2005;45(1):201-8.

گرفت در سال‌های آتی به طرز نامطلوبی تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۸). در نتیجه در مطالعه‌ی حاضر برای در نظر گرفتن این موضوع، گروه SGF در کنار گروه DGF قرار داده شد (PEGF).

در مطالعه‌ی Hall و همکارانش که بر روی ۷۸ گیرنده‌ی پیوند صورت گرفت، نشان داده شد، سیستماتین سی سرم در روز اول بعد از پیوند توانایی افتراق PEGF (DGF و SGF) را از گروه GEGF داشت که در آن سطح زیر منحنی، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب برابر ۰/۸۵، ۱/۴ mg/L، ۹۶، ۲۵، ۷۵ و ۷۲ درصد گزارش شد (۱۹). در مطالعه‌ی حاضر سعی بر آن شد نمونه‌گیری در فواصل زمانی کوتاه‌تر صورت گیرد به‌طوری که نمونه‌گیری ۱۶ ساعت قبل از پیوند آغاز شد و تا روز چهاردهم در ۱۵ نقطه‌ی زمانی صورت گرفت. در مطالعه‌ی ما در روز اول (۲، ۱۶ و ۲۴ ساعت بعد از پیوند) بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد و تنها ۴۸ ساعت و ۴ روز بعد از پیوند تفاوت معنی‌دار بود. یکی از تفاوت‌های اساسی مطالعه‌ی Hall و همکارانش با مطالعه‌ی حاضر استفاده از تعریف‌های مختلف بود به‌طوری‌که در مطالعه‌ی Hall نیاز به دیالیز و کاهش کم‌تر از ۷۰ درصد کراتینین در طول هفته‌ی اول بعد از پیوند بعنوان تعریف PEGF استفاده شد. بنابراین اختلاف در تعریف‌ها توجیه‌ای برای تفاوت در نتایج حاصله می‌باشد.

سابقه‌ی بررسی قدرت تشخیصی سیستماتین سی سرم در مرکز مورد مطالعه‌ی ما وجود داشت. این مطالعه که توسط تقی‌زاده‌ی افشاری و همکارانش بر روی ۴۹ گیرنده پیوند کلیه صورت گرفت سه تفاوت با مطالعه‌ی حاضر داشت: (۱) تقسیم‌بندی متفاوت گیرندگان (۲) تعداد دفعات نمونه‌گیری (۳) روش اندازه‌گیری سیستماتین سی. تقی‌زاده افشاری و همکارانش بیماران را براساس میزان فیلتراسیون گلومرولی تقسیم‌بندی ($GFR \geq 60$ و $GFR < 60$) و قدرت پیش‌گویی سیستماتین سی و کراتینین سرمی در روزهای سوم، هشتم و چهاردهم را بررسی کردند (نمونه‌گیری در سه مقطع زمانی). یافته‌های مطالعه‌ی تقی‌زاده افشاری و همکارانش حاکی از آن بود که سیستماتین سی سرم نسبت به کراتینین سرم در روز سوم با حساسیت بهتری (۹۶ در برابر ۸۸/۵ درصد) می‌توانست پیش‌گویی کننده عملکرد کاهش یافته‌ی گرفت ($GFR < 60$) باشد درحالی‌که در روز هشتم حساسیت کراتینین بیشتر از سیستماتین سی بود. در

2. Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, Brown G. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated

- trends. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(12): 2587-93.
3. Nel D, Vogel J, Muller E, Barday Z, Kahn D. Slow early graft function: a neglected entity after renal transplantation. *Nephron Clinical Practice* 2012; 120(4): c200-c204.
 4. Li L, Khatri P, Sigdel TK, Tran T, Ying L, Vitalone MJ, et al. A peripheral blood diagnostic test for acute rejection in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12(10): 2710-8.
 5. Fonseca I. Biomarkers in Kidney Transplantation: Translating to clinical practice. *Port J Nephrol Hypert* 2013; 27(3): 143-51.
 6. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004;41(5-6):467-550.
 7. Kumaresan R, Giri P. A comparison of serum cystatin C and creatinine with glomerular filtration rate in Indian patients with chronic kidney disease. *Oman Med J* 2011. 26(6): 421.
 8. Murty M. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian J Nephrol* 2013; 23(3): 180.
 9. Boncheva M, Gruev T, Nikolov G. Serum Cystatin C in Patients with Delayed Graft Function. *Acta Medica Bulgarica* 2016; 43(1): 14-22.
 10. Ramos-Barron MA, Hernandez Bejarano I, Rodrigo E, Cruz Iglesias E, Benito Hernandez A, Agueros Blanco C, et al. Assessment of Kidney Graft Function Evolution Measured by Creatinine and Cystatin C. *Transplant Proc* 2016;48(9):2913-6.
 11. Gompou A, Perrea D, Karatzas T, Bellos JK, Kastania AN, Boletis I, et al. Relationship of Changes in Cystatin-C With Serum Creatinine and Estimated Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplantation. *Transplant Proc* 2015;47(6):1662-74.
 12. Hall IE, Koyner JL, Doshi MD, Marcus RJ, Parikh CR. Urine cystatin C as a biomarker of proximal tubular function immediately after kidney transplantation. *Am J Nephrol* 2011; 33(5): 407-13.
 13. Mahdavi-Mazdeh M, Amerian M, Abdollahi A, Hatmi ZN, Khatami MR. Comparison of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with serum creatinine in prediction of kidney recovery after renal transplantation. *Int J Organ Transplant Med* 2012; 3(4): 176.
 14. Taghizadeh-Afshari A. Serum cystatin C versus creatinine in the assessment of allograft function in early periods of kidney transplantation. *J Renal Injury Prevention* 2018; 7(1): 11-5.
 15. Malyszko J. Biomarkers of delayed graft function as a form of acute kidney injury in kidney transplantation. *Sci Rep* 2015; 5: 11684.
 16. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48(5): 699-707.
 17. Weinert LS, Camargo EG, Soares AA, Silveiro SP. Glomerular filtration rate estimation: performance of serum cystatin C-based prediction equations. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(11): 1761-71.
 18. Yarlagadda SG, Klein CL, Jani A. Long-term renal outcomes after delayed graft function. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15(3): 248-56.
 19. Hall IE, Doshi MD, Poggio ED, Parikh CR. A comparison of alternative serum biomarkers with creatinine for predicting allograft function after kidney transplantation. *Transplantation* 2011; 91(1): 48-56.

PREDICTIVE VALUE OF SERUM CYSTATIN C IN KIDNEY RECIPIENTS WITH POOR EARLY GRAFT FUNCTION

Homayoun Ansari¹, Farid Javandoust Gharehbagh², Ali Taghizadeh Afshari³, Hamid Reza Khalkhali⁴, Jaffar Nourooz-Zadeh^{1,2*}

Received: 14 May, 2018; Accepted: 08 Aug, 2018

Abstract

Background & Aims: Despite improvements in surgical techniques and immunosuppression regimen, poor early graft function (PEGF) is a common problem among kidney recipient. PEGF has an effect on the short and long-term graft outcome. Its timely diagnosis, therefore, is of the main priorities. To date, an array of biochemical methods including classic routine- as well as innovative biomarkers has been utilized for the early diagnosis of PEGF. Of these, serum Cystatin C (SCys) has received the most attention. This study was undertaken to evaluate the diagnostic performance of SCys for the segregation between kidney recipients (KRs) with PEGF and GEGF (Good early graft function) using a Latex Enhanced Immunoturbidimetric (LETI) assay.

Materials & Methods: In this prospective study, kidney recipients (n=39) were enrolled. Blood samples were collected at 15 -time points post kidney transplantation (post-KT). Demographic and clinical variables were collected. KRs segregated into: a) PEGF defined as dialysis requirement within the first week after operation and/or SCr \geq 1.70 mg/dl on 5th post -KT and b) GEGF defined as a SCr<1.70 mg/dl on 5th day Post-KT. SCys was measured on BT-1500 auto-analyzer using LEIT kit. Mann-Whitney U and independent T-test were used for evaluation of any difference between two studied groups. Fisher's exact test was employed for the analysis of categorical variables. Evaluation of the diagnostic and predictive values were performed using receiver operating characteristic (ROC) analysis.

Results: The mean age of the KRs was 41.6 \pm 13.2 years. Distribution of male and female participants were 21 (53.8%) and 18 (46.1%). According to clinical criteria, 27 participants (69.2%) were classified as GEGF, whilst remaining 12 individuals (30.8%) were presented PEGF. Divergence between PEGF and GEGF was detected at 56 and 92 hrs post-surgery (p<0.05). Area under curve (AUC), cut-off value, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for SCys 56 hrs post-KT were 0.75, 2.72 mg/l, 66.7%, 74.1%, 53.3% and 83.3%. The respective values for 92 hrs post-KT were 0.7, 2.64 mg/l, 75%, 70%, 52.9% and 86.4%, respectively.

Conclusion: This study has revealed that differentiation between PEGF and GEGF with relatively high sensitivity and specificity was achieved at 54 and 92 hrs post-KT. Further investigations are needed to evaluate the relevance of these finding in clinical terms.

Keywords: Cystatin C, Poor early graft function, Kidney transplantation, Glomerular filtration rate

Address: Department of Clinical Biochemistry, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Tel: +98914 346 1997

Email: jaffarnouroozzadeh@yahoo.co.uk

SOURCE: URMIA MED J 2018; 29(8): 556 ISSN: 1027-3727

1. MSc., Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

2. MSc., Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

3. Professor, Center for Nephrology & Kidney Transplantation, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

4. Associate Professor, Department of Epidemiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

5. Professor, School of Medicine, Department of Clinical Biochemistry, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)