مقاله پژوهشی

# مقایسه سطح سرمی بیومارکر NGAL قبل و بعد پیوند با شاخص‌های عملکرد گرافت

الهام عدل روان[۱]، حمیدرضا خلخالی[۲]، جواد زینالی[۳]، علی تقی‌زاده افشاری[۴]، جعفر نوروززاده[۵]*

تاریخ دریافت ۱۳۹۷/۰۸/۱۰ تاریخ پذیرش ۱۳۹۷/۱۱/۰۹

## چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** تشخیص عملکرد ضعیف گرافت توسط بیومارکرهای نوین گامی در تشخیص زودهنگام آسیب‌های واردشده به کلیه‌ی پیوندی می‌باشد. لذا در این مطالعهNGAL سرمی در گیرندگان پیوند کلیه بررسی و با کراتینین و میزان فیلتراسیون گلومرولی CKD- EPI مقایسه شد.

**مواد و روش کار**: در این مطالعه موردی شاهدی که در بیمارستان امام خمینی ارومیه انجام شد ۳۹ نفر گیرنده‌ی پیوند کلیه از اهداکننده زنده و اهداکننده کاداور در بازه زمانی بهمن‌ماه ۱۳۹۵ تا شهریورماه ۱۳۹۶ بررسی شدند. ارزش پیش‌بینیNGAL سرمی در مقاطع زمانی اولیه بعد پیوند جهت تشخیص بیماران با عملکرد خوب گرافت و بیماران با عملکرد ضعیف گرافت و عملکرد یک‌ساله گرافت بررسی شد. نمونه‌های سرمی NGAL در مقاطع زمانی قبل پیوند، ۲، ۱۶، ۲۴، ۳۶، ۴۸ ساعت بعد پیوند جمع‌آوری و با روش الایزا اندازه‌گیری شد. نتایج حاصل با نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ بررسی شد.

**یافته‌ها**: از ۳۹ گیرنده پیونده کلیه ۱۳ نفر دارای عملکرد ضعیف گرافت بوده‌اند. NGAL سرمی در هیچ‌یک از مقاطع زمانی اختلاف معناداری در بین دو گروه عملکرد ضعیف گرافت و عملکرد خوب گرافت نداشت. کراتینین سرم قبل از پیوند و ۲ ساعت بعد از پیوند در بین دو گروه اختلاف معناداری نداشتند، ولی در مقاطع زمانی ۱۶, ۲۴, ۳۶, ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد پیوند اختلاف معنادار بود ($p<$ ۰/۰۵). آنالیزهای مربوط منحنی راک نشان داد سطح زیر نمودار کراتینین مقادیر ۰/۷۶ تا ۰/۸۹ و سطح زیر نمودار میزان فیلتراسیون گلومرولی CKD مقادیر ۰/۷۲ تا ۰/۸۶ بین دو گروه معنادار بود. همچنین همبستگی مثبتی میان NGAL سرمی اندازه‌گیری شده در مقاطع زمانی قبل پیوند ۲، ۱۶، ۴۸ و ۶۴ ساعت بعد پیوند با کراتینین و میزان فیلتراسیون گلومرولی CKD-EPIاندازه‌گیری شده در مقاطع زمانی ۳، ۶، ۹ و ۱۲ ماه بعد از پیوند مشاهده نشد.

**بحث و نتیجه‌گیری**: نتایج مطالعه ما نشان داد میانگین NGAL سرمی در میان به بیماران با عملکرد خوب گرافت و بیماران با عملکرد ضعیف گرافت تفاوت معناداری نداشت و عملکرد کراتینین و میزان فیلتراسیون گلومرولی CKD-EPI در تشخیص بیماران با عملکرد ضعیف گرافت بهتر از NGAL سرمی است و طبق بررسی‌های انجام‌یافته تعداد بالای اهداکننده زنده در این مطالعه علت اصلی تفاوت نتایج این مطالعه با سایر مطالعات انجام شده بود. همچنین همبستگی مثبتی میان NGAL سرمی اندازه‌گیری شده در ساعات اولیه پیوند با شاخص‌های عملکردی یک‌ساله پیوند مشاهده نشد.

**کلیدواژه‌ها**: پیوند کلیه، عملکرد گرافت، بیومارکر NGAL، عملکرد یک‌ساله گرافت

**مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و نهم، شماره دوازدهم، ص ۸۵۶-۸۴۸، اسفند ۱۳۹۷**

**آدرس مکاتبه**: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، تلفن: ۰۴۴-۳۲۷۸۰۸۰۳

Email: jaffarnouroozzadeh@yahoo.co.uk

## مقدمه

پیوند کلیه درمان انتخابی اکثر بیماران مبتلابه بیماری پیشرفته مزمن کلیه است. بهبود قابل‌توجه در بقا بیمار و گرافت باعث شده تا پیوند کلیه به‌عنوان درمان آلترناتیو مقرون‌به‌صرفه ازنظر اقتصادی نسبت به دیالیز باشد (۱).

تأخیر در عملکرد گرافت (Delayed graft function: DGF) مشکل عمده در زمینه پیوند کلیه می‌باشد (۲). و به معنای آن است

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

[۲] داشیار آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

[۳] استادیار نفرولوژی و بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

[۴] استاد ارولوژی، مرکز تحقیقات نفرولوژی و پیوند، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

[۵] استاد بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات نفرولوژی و پیوند، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

[ Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-22 ]

که کلیه پیوندی به دلیل آسیب‌های ناشی از فرایند ایسکمیا – رپرفیوژن و آسیب‌های ایمونولوژیک فاقد عملکرد قابل‌قبول در فاز اولیه بعد از پیوند است (۳). این نارسایی عامل مهم تعیین‌کننده ماندگاری بافت در طول زمان است، چراکه خطر رد حاد و رد مزمن پیوند به دنبال آن افزایش می‌یابد (۴). میزان شیوع DGF از اهداکننده زنده ۳/۹درصد و از اهداکننده غیرزنده ۲۱/۸۸درصد گزارش شده است. تشخیص DGF پیچیده است زیرا تعاریف چندگانه بر اساس معیارهای بالینی مختلف وجود دارد بااین‌حال نیاز به دیالیز در هفته اول بعد پیوند بیشترین کاربرد را در تشخیص‌های بالینی و مقالات علمی دارد (۵). در حال حاضر تشخیص DGF توسط سطوح کراتینین و میزان دفع ادراری می‌باشد (۶). غیر حساس بودن کراتینین عملکرد آن به‌عنوان نشانگر آسیب و رد گرافت را به چالش کشیده است (۷). زیرا سطوح کراتینین سرم نمی‌تواند به‌موقع و سریع عملکرد کلیه را نشان دهد مگر اینکه حالت پایدار به وجود آید که نیازمند زمان چندروزه است (۸). افزایش قابل‌توجه در سطوح کراتین سرم در زمان آسیب کلیه ۴۸ الی ۷۲ ساعت پس از آسیب کلیه می‌باشد. اندازه‌گیری بیومارکرهای سرمی و ادراری نوین شامل:NGAL، L-FABP، IL-18، Cys C جدیدترین متدها برای تشخیص DGFهستند که می‌توانند در صورت جواب دهی تشخیص و شروع درمان دیرهنگام را جبران کنند.

NGAL پروتئینی با وزن مولکولی ۲۵KD است و از شناخته‌شده‌ترین بیومارکرهای AKI است که توسط سلول‌های سیستم ایمنی، معده، نای، روده بزرگ و سلول‌های اپیتلیال کلیه آسیب‌دیده ترشح می‌گردد (۹). بیان و ترشح مارکر NGAL به‌طور قابل‌توجهی از تو بول‌های پروگزیمال و همچنین قطعات دیستال نفرون بعد از آسیب ایسکمیک کلیه افزایش می‌یابد (۱۰).NGAL با دارا بودن وزن مولکولی کم و مقاومت در برابر تجزیه به‌آسانی در ادرار و خون قابل‌تشخیص است (۱۱).

در مطالعه Mishra که بر روی نمونه‌های بیوپسی که از کلیه‌های پیوند شده پس از یک ساعت رپرفیوژن انجام شد، نشان داده شد که میان بیان NGAL با مدت‌زمان ایسکمی سرد و پیک بعد از عمل کراتینین همبستگی مثبتی وجود دارد در مطالعات مقطعی مشخص شده است که غلظت NGAL سرمی طی دو ساعت بعد از شروع آسیب کلیه افزایش یافته و طی ۱۲-۸ ساعت به پیک خود رسیده و بعد از ۴۸-۲۴ ساعت به سطح پایه‌ی خود برمی‌گردد (۱۲). یکی از محدودیت‌های بیومارکرNGAL که در مطالعه Choi و Karneter مطرح است. حساسیت گزارش‌شده قابل‌قبول اما مقدار ویژگی گزارش‌شده کم‌تر است (۱۳). همچنین میزان Cutoff point دقیق این بیومارکر در بیماران پیوند کلیه در تعداد محدودی از مطالعات مشخص شده است (۱۴).

هدف از این مطالعه بررسی و مقایسه حساسیت و ویژگی این بیومارکر در تعیین بیماران با آسیب کلیوی با کراتینین، تعیین cut off و همچنین بررسی همبستگی NGALاندازه‌گیری شده در ساعات اولیه پیوند با عملکرد یک‌ساله گرافت می‌باشد.

## مواد و روش کار

با توجه به اینکه مطالعات مشابه انجام‌شده بر روی ۱۷ تا ۱۷۶ بیمار صورت گرفته بودند و همچنین محدودیت‌های زمانی برای این تحقیق ۳۹ نفر از بیماران پیوند کلیه بیمارستان امام خمینی ارومیه از بهمن ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۶ وارد تحقیق شدند (۱۴). تمامی بیماران از طرح اطلاع داشتند و از آنان رضایت‌نامه کتبی دریافت شد. معیار ورود به مطالعه بیماران با سن بیشتر از ۱۲ سال و معیار خروج از مطالعه بیمارانی که پیوند دوم کلیه را انجام می‌دادند بود. از بیماران شرکت‌کننده در طرح قبل از پیوند و ۷۲ ساعت بعد از پیوند هر ۱۲ ساعت یک‌بار نمونه‌گیری خون صورت گرفت. نمونه‌های سرم پس از لخته شدن سانتریفوژ و تا زمان آزمایش در فریزر ۸۰-درجه آزمایشگاه سلولی مولکولی دانشکده پزشکی ارومیه نگهداری شد. تمامی اطلاعات دموگرافیکی و بالینی بیماران از پرونده‌ی آنان استخراج گردید. کراتینین سرم به روش ژافه و غلظت سرمی NGAL با Human NGAL Elisa kit ساخت شرکت Crystal Day Shanghai اندازه‌گیری شد. فرمول فیلتراسیون گلومرولی CKD-EPI توسط فرمول:

$$GFR = 141 * \min(Scr/\kappa,1)^{\alpha} * \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} * 0.993^{Age} * 1.018 \text{ [if female]} * 1.159 \text{ [if black]}$$

سرم برحسب κ،mg/dl برای جنسیت مرد ۰/۹ و برای جنسیت زن ۰/۷ وα برای جنسیت مرد ۰/۳۲۹-و برای جنسیت زن ۰/۴۱۱- است.

اطلاعات به‌دست‌آمده با نرم‌افزار آماری spss ویراست ۱۶ بررسی شدند. ابتدا نرمال بودن داده توسط آزمون کولموگروف – اسمیرنف موردبررسی قرار گرفت، برای بررسی داده‌های غیرنرمال از آزمون من –ویتنی یو استفاده شد. از آنالیزهای مربوط به منحنی ROCجهت تعیین ارزش تشخیصی شاخص‌ها استفاده شد.

## یافته‌ها

از ۳۹ بیماری که در این مطالعه وارد شدند ۲۱ نفر مرد و ۱۸ نفر زن بودند. میانگین سن افراد در این مطالعه ۴۱/۶ سال بود. عمل پیوند از ۳۵ مورد اهداکننده زنده غیر مرتبط و ۴ مورد اهداکننده



[ Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-22 ]

مرگ مغزی انجام گرفت. عامل ایجاد بیماری مرحله آخر نارسایی کلیوی در جامعه موردمطالعه ۲۲ مورد ۵۶/۴۱ درصد هایپرتانسیون، (۳ مورد) ۷/۶۹درصد بیماری پلی کیستیک کلیه، (۳ مورد) ۷/۶۹درصد سندرم نفروتیک، (۳ مورد) ۷/۶۹درصد دیابت و (۸ مورد) ۲۰/۵۱درصد علل ناشناخته بودند. میانگین مدت‌زمان دیالیز در گیرنده‌ها ۲ سال بود و یکی از گیرنده‌ها دیالیز نشده بود. بعد از پیوند بیماران بر اساس عملکرد گرافت به دو گروه عملکرد خوب گرافت (Good early graft function: GEGF) میزان کراتینین سرم روز پنجم بعد از پیوند کم‌تر از ۱/۷ mg/dl عملکرد ضعیف گرافت (Poor early graft function:PEGF) نیاز به دیالیز در هفته اول پیوند و میزان کراتینین سرم روز پنجم بیشتر از mg/dl ۱/۷ تقسیم شدند.۱۳ نفر از گیرنده‌های دارای عملکرد ضعیف گرافت بودند که از این میان ۱۰ نفر مرد و ۳ نفر زن بودند ازنظر جنسیت تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت. متوسط سن افراد با عملکرد ضعیف گرافت ۱۴/۸± ۴۱/۶ و افراد با عملکرد خوب گرافت ۴۱/۶±۱۲/۶ سال بود. میانگین مدت‌زمان ایسکی سرد و گرم در گروه با عملکرد خوب گرافت ترتیب ۷۰/۸ و ۵/۸ دقیقه و در گروه عملکرد ضعیف گرافت ۷۰/۲ و ۵/۵ دقیقه بود از این نظر اختلاف معناداری بین دو گروه دیده نشد. به لحاظ شاخص توده بدنی نیز تفاوت معناداری بین دو گروه یافت نشد (به ترتیب ۳/۵ ±۳۲/۲، ۴±۲۵/۴ در بیماران با عملکرد خوب گرافت و بیماران با عملکرد ضعیف گرافت (جدول ۱).

**جدول (۱):** شاخص‌های دموگرافیک گیرنده‌های پیوند

| متغیر | GEGF<br>SD±میانگین | PEGF<br>SD±میانگین | Total<br>SD±میانگین | P-value |
|---|---|---|---|---|
| جنسیت (مرد /زن) | ۱۱/۱۵ | ۱۰/۳ | ۲۱/۱۸ | ۰/۰۵۱ |
| سن گیرنده (سال) | ۴۱/۶±۱۲/۶ | ۴۱/۶±۱۴/۸ | ۴۱/۶±۱۳/۲ | ۰/۸۵ |
| سن اهداکننده (سال) | ۲۸/۳۵±۶/۵ | ۲۹/۳۱±۸/۳۷ | ۲۸/۶±۷/۱ | ۰/۹۶ |
| مدت‌زمان دیالیز قبل از پیوند (ماه) | ۱۷/۲۱±۱۵/۲۹ | ۱۷/۶۱±۲۱/۱۴ | ۱۷/۸۹±۱۷/۵۵ | ۰/۸۹ |
| مدت‌زمان ایسکمی سرد (دقیقه) | ۷۰/۸±۱۹/۴ | ۷۰/۲±۲۰/۶ | ۷۰/۶±۱۹/۳ | ۰/۲۱۳ |
| شاخص توده‌ی بدنی (Kg/m2) | ۳۲/۲±۳/۵ | ۲۵/۴±۴ | ۲۳/۸±۳/۸ | ۰/۰۸۷ |

GEGF: good early graft function گروه با عملکرد خوب گرافت PEGF::poor early graft function– گروه با عملکرد ضعیف گرافت – Totalکل -SD انحراف معیار

میانگین NGAL سرمی را در دو گروه PEGF و GEGF قبل از پیوند ۴۸,۳۶,۲۴,۱۶,۲ ساعت بعد از پیوند نشان می‌دهد. در هیچ‌یک از مقاطع زمانی غلظت NGAL سرمی اختلاف معناداری بین دو گروه نداشت (جدول ۲) .تفاوت غلظت کراتینین میزان فیلتراسیون گلومرولی CKD-EPI و بین دو گروه موردبررسی توسط آزمون من ویتنی انجام شد و میانگین و سطح معناداری‌های مربوطه در جدول ۴ مقایسه شده است. این نتایج نشان داد تفاوت معناداری در زمان‌های قبل از پیوند و ۲ ساعت بعد از پیوند وجود نداشت اما در سایر مقاطع زمانی اختلاف معناداری در غلظت کراتینین و میزان فیلتراسیون گلومرولی CKD-EPI بین دو گروه مشاهده شد (جدول ۲).

**جدول (۲):** میانگین و انحراف معیار غلظت NGAL و کراتینین سرم و میزان فیلتراسیون گلومرولی CKD-EPI

| متغیر | GEGF<br>انحراف معیار±میانگین | PEGF<br>انحراف معیار ±میانگین | کل بیماران<br>انحراف معیار ±میانگین | p-value |
|---|---|---|---|---|
| NGALسرمی قبل پیوند (ng/ml) | ۲۶۹/۹۳±۳۱۲/۹۲ | ۳۲۶/۴۲±۳۳۷/۷۹ | ۳۰۷/۵۹±۳۲۶/۶۸ | ۰/۵۷۱ |
| NGALسرمی ۲ ساعت بعد از پیوند (ng/ml) | ۲۴۵/۲۲±۳۲۴/۹۱ | ۳۹۱/۲۷±۳۱۶ | ۳۴۲/۵۸±۳۲۲/۷۷ | ۰/۰۵۳ |
| NGALسرمی ۱۶ ساعت بعد از پیوند (ng/ml) | ۳۱۸/۷۵±۳۴۰/۶۶ | ۳۲۰/۰۸±۲۶۰/۵۶ | ۳۱۹/۶۴±۲۸۵/۱۵ | ۰/۶۱۳ |
| NGALسرمی ۲۴ ساعت بعد از پیوند (ng/ml) | ۲۹۰/۲۶±۳۲۸/۸۳ | ۲۵۹/۲۳±۲۲۶ | ۲۶۹/۵۸±۲۶۰/۹۴ | ۰/۹۲۹ |
| NGALسرمی ۳۶ ساعت بعد از پیوند (ng/ml) | ۲۵۶/۸۰±۲۵۸/۴۴ | ۲۷۵/۲۸±۲۲۰/۵۸ | ۲۷۲/۱۲±۲۳۰/۴۸ | ۰/۷۴۳ |
| NGALسرمی ۴۸ ساعت بعد از پیوند (ng/ml) | ۲۹۵/۹۹±۳۱۹/۵۲ | ۲۷۲/۳۳±۲۱۱/۳۸ | ۲۸۰/۲۱±۲۴۸/۵۲ | ۰/۶۳۴ |
| کراتینین سرم قبل پیوند (mg/dl) | ۷/۷±۳۲/۳ | ۹/۴±۳/۸ | ۸/۳±۳/۰۲ | ۰/۲ |



[ Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-22 ]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| کراتینین سرم ۲ ساعت بعد از پیوند (mg/dl) | ۴/۹۹±۱/۷ | ۶/۳±۰/۴ | ۵/۴±۲/۰۶ | ۰/۰۸۷ |
| کراتینین سرم ۱۶ ساعت بعد از پیوند (mg/dl) | ۲/۴±۰/۹ | ۴/۱±۲ | ۲/۹۹±۱/۶۱ | ۰/۰۰۷ |
| کراتینین سرم ۲۴ ساعت بعد از پیوند (mg/dl) | ۱/۹±۰/۸ | ۳/۷±۱/۸ | ۲/۵۵±۱/۴۹ | ۰/۰۰۵ |
| کراتینین سرم ۳۶ ساعت بعد از پیوند (mg/dl) | ۱/۶±۰/۶ | ۳/۱±۱/۶ | ۲/۱۳±۱/۲۹ | ۰/۰۰۲ |
| کراتینین سرم ۴۸ ساعت بعد از پیوند (mg/dl) | ۱/۳±۰/۴ | ۳/۲±۱/۶ | ۲/۰۱۲±۱/۳۲ | <۰/۰۰۱ |
| میزان فیلتراسیون گلومرولی CKD-EPI قبل پیوند (ml/min/1.73m2) | ۷/۷±۳/۴ | ۶/۹±۳/۳ | ۷/۴۷±۳/۳۵ | ۰/۴۳ |
| میزان فیلتراسیون گلومرولی ۲CKD-EPI ساعت بعد از پیوند (ml/min/1.73m2) | ۱۳/۱±۴/۹ | ۱۱/۷±۷/۱ | ۱۲/۶۷±۵/۷ | ۰/۱۸ |
| میزان فیلتراسیون گلومرولی CKD-EPI ۱۶ ساعت بعد از پیوند (ml/min/1.73m2) | ۳۳/۵±۱۴/۷ | ۲۵/۴±۲۴ | ۳۰/۸۴±۲۰/۱۶ | ۰/۰۲۴ |
| میزان فیلتراسیون گلومرولی ۲۴CKD-EPI ساعت بعد از پیوند (ml/min/1.73m2) | ۴۲/۱±۱۶/۶ | ۲۹/۶±۲۰/۹ | ۳۸/۰۳±۲۲/۸۲ | ۰/۰۱ |
| میزان فیلتراسیون گلومرولی ۳۶CKD-EPI ساعت بعد از پیوند (ml/min/1.73m2) | ۵۹/۵±۱۹/۲ | ۳۹/۴±۳۱/۷ | ۴۷/۶۸±۳۲/۱۳ | ۰/۰۲ |
| میزان فیلتراسیون گلومرولی ۴۸CKD-EPI ساعت بعد از پیوند (ml/min/1.73m2) | ۶۰/۶±۱۵/۳ | ۳۳/۴±۳۱/۷ | ۵۰/۷۱±۲۶/۸۷ | <۰/۰۰۱ |

GEGF:good early graft function گروه با عملکرد خوب گرافت - PEGF:poor early graft function گروه با عملکرد ضعیف گرافت
–Total کل:SD انحراف معیار

آنالیزهای منحنی راک برای مقاطع زمانی که اختلاف معناداری در غلظت کراتینین و میزان فیلتراسیون گلومرولی CKD-EPI انجام شد. نتایج نشان داد سطح زیر منحنی ROC کراتینین سرمی ۴۸ ساعت بعد از پیوند ۰/۸۷(p< ۰/۰۰۱) و سطح زیر منحنی ROC میزان فیلتراسیون گلومرولی CKD-EPI ۴۸ ساعت بعد از پیوند (۰/۸۶۱ P<۰/۰۰۱) بالاترین میزان را داشت همچنین میزان حساسیت و ویژگی و نقطه برش گزارش‌شده برای کراتینین سرمی ۴۸ ساعت بعد از پیوند به ترتیب ۹۲/۳, ۱/۷,۷۶/۹ برای میزان فیلتراسیون گلومرولی CKD-EPI میزان حساسیت و ویژگی و نقطه برش ۴۸ ساعت بعد از پیوند به ترتیب ۸۴/۶, ۸۴/۶, ۴۱/۶ می‌باشد که در جدول ۳ نمودار ۳ و ۴ نشان داده‌شده است.

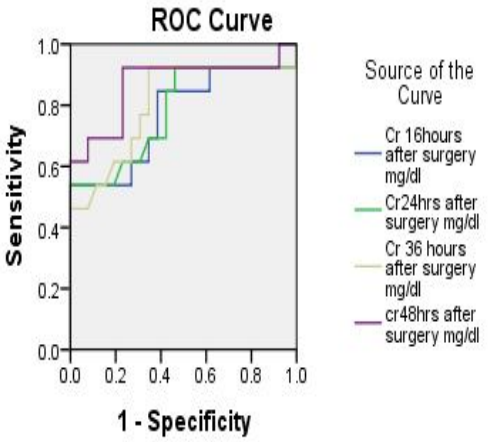
**جدول (۳):** نقطه برش حساسیت ویژگی بر اساس میزان کراتینین و میزان فیلتراسیون گلومرولی CKD-EPI

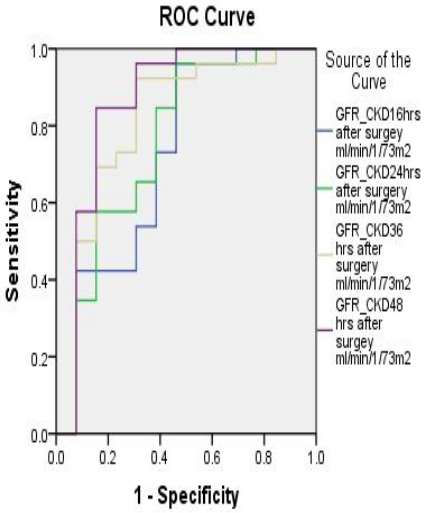
| مقطع زمانی | Cutt-off | حساسیت | ویژگی | AUC(95%) | P-value |
|---|---|---|---|---|---|
| کراتینین سرم ۱۶ ساعت بعد پیوند (mg/dl) | ۲/۵۱ | ۸۴/۶۲ | ۶۱/۵۴ | ۰/۷۶۹ | ۰/۰۰۷ |
| کراتینین سرم ۲۴ ساعت بعد پیوند(mg/dl) | ۱/۹ | ۸۴/۶۲ | ۵۷/۶۹ | ۰/۷۸۱ | ۰/۰۰۵ |
| ۳۶ کراتیننین سرم ساعت بعد پیوند (mg/dl) | ۱/۷۵ | ۹۲/۳ | ۶۵/۴ | ۰/۸۰۵ | ۰/۰۰۲ |
| کراتینین سرم ۴۸ ساعت بعد پیوند (mg/dl) | ۱/۷۴ | ۹۲/۳ | ۷۶/۹ | ۰/۸۷۰ | <۰ /۰۰۱ |
| میزان فیلتراسیون گلومرولی ۱۶CKD-EPI ساعت بعد پیوند ($ml/min/1.73m^2$) | ۲۱/۵۲ | ۶۱/۵ | ۷۳/۱ | ۰/۷۲۵ | ۰/۰۲۳ |
| میزان فیلتراسیون گلومرولی ۲۴CKD- EPI ساعت بعد پیوند $ml/min/1.73m^2$ | ۲۵/۵ | ۸۴/۶ | ۶۱/۵ | ۰/۷۵ | ۰/۰۰۶ |
| میزان فیلتراسیون گلومرولی CKD-EPI ۳۶ ساعت بعد پیوند ($ml/min/1.73m^2$) | ۳۴/۸۸ | ۶۹/۲ | ۹۲/۳ | ۰/۸۱ | <۰/۰۰۱ |
| میزان فیلتراسیون گلومرولی ۴۸CKD-EPI ساعت بعد پیوند ($ml/min/1.73m^2$) | ۴۰/۶۱ | ۸۴/۶ | ۸۴/۶ | ۰/۸۶۱ | <۰/۰۰۱ |

AUC:Area Under the Curve سطح زیر نمودار cutt-off –pointنقطه برش



[ Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-22 ]




**نمودار (۱):** آنالیزهای ROC میزان کراتینین سرمی نمودار ۲: آنالیزهای ROC میزان فیلتراسیون گلومرولی CKD-EPI

در این مطالعه همبستگی NGAL سرمی با کراتینین سرمی اندازه‌گیری شده در مقاطع زمانی ۳,۶, ۹, ۱۲ ماه بعد از پیوند بررسی شد که همبستگی معناداری میان شاخص‌های ذکرشده وجود نداشت. نتایج نشان داد همبستگی مثبتی میان کراتینین اندازه‌گیری شده در مقاطع زمانی ۱۶ ساعت بعد پیوند با عملکرد گرافت در مقطع زمانی ۹ ماه بعد از پیوند و مقاطع زمانی ۲۴ و ۳۶ ساعت بعد از پیوند با عملکرد ۶ و ۹ ماهه بعد از پیوند گرافت وجود دارد. همچنین همبستگی مثبتی میان میزان فیلتراسیون گلومرولی ۱۶CKD-EPI ساعت بعد از پیوند با عملکرد ۶ ماه بعد از پیوند گرافت و مقاطع زمانی ۲۴ و ۳۶ ساعت بعد از پیوند با عملکرد ۹ و ۱۲ ماه بعد از پیوند گرافت وجود داشت.

## بحث و نتیجه‌گیری

NGAL به‌عنوان یک بیومارکر حساس و غیرتهاجمی در زمینه AK I مطرح است. اگرچه درزمینه‌ی پیوند کلیه مطالعات مختلفی NGAL را به‌عنوان یک بیوماکر حساس بخصوص در مراحل اولیه بعد از پیوند به‌دلیل غیر حساس بودن پارامترهای بالینی رایج جهت ارزیابی اولیه عملکرد گرافت بعد از پیوند تأیید کرده‌اند (۱۳). بااین‌حال مطالعات انجام‌گرفته در این زمینه کم‌تر از مطالعات انجام‌شده AKI است. در مطالعه Maier همکارانش نمونه سرمی و ادراری بیومارکر NGAL در ۱۷۶ گیرنده پیوند کلیه از اهداکننده غیرزنده در مقاطع زمانی ۱ تا ۷ روز بعد از پیوند اندازه‌گیری شدNGAL. روز دوم بعد از پیوند توانست به‌طور قابل‌قبولی وقوع DGF را پیش‌بینی کند. (۶) در مطالعه‌ای که توسط Hall و همکارانش بر روی ۷۸ گیرنده پیوند کلیه از اهداکننده غیرزنده انجام شد، NGAL سرمی در مقاطع زمانی روز انجام پیوند،۱ و ۲ روز بعد از پیوند اختلاف معناداری بین بیماران دارای DGF و بیماران دارای عملکرد سریع گرافت نداشت (۱۵). در این مطالعه بیماران بر اساس عملکرد اولیه گرافت در دو گروه PEGF و GEGF تقسیم شدند. شیوع عملکرد ضعیف گرافت بر اساس نیاز به دیالیز در هفته اول بعد از پیوند در این مطالعه ۱۵/۵درصد می‌باشد. میانگین NGAL سرمی در گروه با عملکرد ضعیف گرافت در مقایسه با گروه عملکرد خوب گرافت در هیچیک از مقاطع زمانی اندازه‌گیری شده اختلاف معناداری نداشت.

در مطالعات داخلی نیز بررسی‌ها نشان داد، نتایج این مطالعه مغایر با نتایج حاصل از مطالعه پزشکی و جعفری است که NGAL پلاسما را با کیت الایزای مشابه با این مطالعه به ترتیب در ۳۷ و ۴۵ گیرنده پیوند کلیه از اهداکننده غیرزنده بررسی نموده می‌باشد. به‌طوری‌که در مطالعه پزشکیNGAL اندازه‌گیری شده در مقطع زمانی ۱۲ ساعت بعد از پیوند دارای ارزش تشخیصی بالایی جهت افتراق بیماران با عملکرد ضعیف گرافت بود. همچنین مطالعه جعفری نشان داد NGAL پلاسما اندازه‌گیری شده در مقطع زمانی ۲، ۲۴ و ۹۶ ساعت بعد از پیوند توانست رد پیوند کلیه سه ماه بعد از پیوند با حساسیت و ویژگی قابل‌قبولی پیش‌بینی کند. دلیل این تفاوت می‌تواند مربوط به نمونه بکار رفته در این مطالعه که نمونه سرمی است دانست و همچنین از طرفی مشخص شده است مهارکننده‌های کلسی نورین (شامل تاکرولیموس) باعث القاء افزایش NGAL در بیماران پیوند کلیه می‌شود. با توجه به مشخص نبودن دوز داروی ذکرشده این مورد می‌تواند دلیل بر تفاوت این مطالعه نسبت به مطالعات ذکرشده باشد (۱۶, ۱۷). همچنین در مطالعه



[ Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-22 ]

مهدوی مزده که NGAL سرمی را در ۳۳ گیرنده پیوند کلیه بررسی نموده‌اند (۲۲ مورد از اهداکننده‌ها غیرزنده و ۱۱ مورد شامل اهداکننده زنده بود) گزارش کرده‌اند که NGAL سرمی ۲۴ ساعت بعد از پیوند در پیش‌بینی نیاز به دیالیز در هفته اول بعد پیوند و عملکرد آهسته گرافت از حساسیت و ویژگی بالایی برخورداراست (۱۸). بااین‌حال این مطالعه نیز ازلحاظ تعداد اهداکننده غیرزنده و اینکه نوع درمان سرکوب ایمنی شامل تاکرولیموس نبود دلیل اختلاف بامطالعه حاضر بود.

ازآنجایی‌که مکانیسم مولکولی و عملکرد دقیق این بیومارکر هنوز به‌خوبی شناخته‌نشده است و افزایش بیان آن به دنبال آسیب توبولی کلیه و آسیب در فرایند فیلتراسیون کلیه و نفروتوکسیسیتی مهارکننده‌های کلسینورنین شامل تاکرولیموس می‌باشد (۱۳). و با توجه به اینکه میانگین غلظت آن قابل‌مقایسه با سایر مطالعات ذکرشده می‌باشد (برای مثال میانگین NGAL سرمی ۲ ساعت بعد از پیوند در این مطالعه در گروه با عملکرد خوب و ضعیف گرافت به ترتیب برابر با ۲۴۵±۳۲۴ng/ml ۳۹۱/۲۷±۳۱۶ng/ml و در مطالعه جعفری با کیت مشابه در مقطع زمانی ۲ ساعت بعد از پیوند میانگین NGAL پلاسما در گروه گیرندگان فاقد رد پیوند کلیه و گروه دارای رد پیوند به ترتیب ۵۹۶/۷۶±۴۱۸/۱۶ ng/ml,۲۹۰/۵±۳۴۳ng/ml می‌باشد) به نظر می‌رسد افزایش تولید و ترشح NGAL از کلیه آسیب‌دیده به ادرار بیشتر از مقدار آزادشده آن به جریان خون است.

درمجموع با توجه به اینکه اکثر اهداکننده‌های این مطالعه از اهداکننده زنده بودند و درنتیجه مدت‌زمان ایسکمی سرد و گرم کم‌تر و آسیب استرس اکسیداتیو به دنبال آن کم‌تر بود، می‌تواند دلیل اصلی تفاوت نتایج این مطالعه با مطالعات ذ کر شده باشد اگرچه تعداد کم نمونه از محدودیت‌های این طرح محسوب می‌شد بررسی آن در جمعیت با تعداد بیشتر می‌توانند عملکرد این بیومارکر را بهتر بررسی کند.

نتایج نشان داد همبستگی معناداری میان NGAL اندازه‌گیری شده در ساعات اولیه پیوند با کراتینین اندازه‌گیری شده در ماه‌های ۳، ۶، ۹ و ۱۲ بعد از پیوند وجود نداشت. choiو همکارانش ارتباط معناداری با NGAL ادراری اندازه‌گیری در روز دوم پیوند با عملکرد یک‌ساله گرافت مشاهده کردند (۱۳). بااین‌حال Hall همکارانش نشان دادند NGAL اندازه‌گیری شده در روز پیوند و روز دوم بعد پیوند با عملکرد ۳ ماهه گرافت ارتباطی ندارد (۷) همچنین yung و همکارانش ارتباط معناداری میان NGAL ادراری اندازه‌گیری شده در روز پیوند روز ۲، ۶ بعد پیوند با عملکرد دوساله پیوند مشاهده نکردند. (۱۹).

در حال حاضر کراتینین سرم پارامتر کلینیکی می‌باشد که بیشترین کاربرد را در تعیین عملکرد کلیه دارد. اگرچه حساس نبودن کراتینین درنتیجه تأثیر جنسیت سن و توده عضلانی است (۲۰). Holleman و همکارانش توانایی تشخیص آسیب عملکردی کلیه توسط کراتینین را کم‌تر از ۵۰درصد گزارش کرده است (۲۱). این در حالی است که pajek jو همکارانش کراتینین را ۱۰ ساعت بعد از پیوند اندازه‌گیری کرده و حساسیت ۹۴درصد و ویژگی ۸۴درصد را گزارش کرده‌اند (۲۲).

آنالیزهای مربوط به منحنی راک نشان داد که کم‌ترین حساسیت و ویژگی مربوط به ۲۴ ساعت بعد از پیوند به ترتیب با حساسیت ۸۴/۶ و ویژگی ۶۹/۵۷ و بیشترین مقدار مربوط به ۴۸ ساعت بعد از پیوند با حساسیت ۹۲/۳ و ویژگی ۷۳/۶ می‌باشد درنتیجه با توجه به آنالیزهای انجام‌شده کراتینین سرم عملکرد قابل‌قبولی در تمایز دو گروه عملکردی داشت و اندازه‌گیری آن در فواصل زمانی کوتاه‌تر نیز می‌تواند به تشخیص صحیح بیماران کمک کند.

درمجموع بررسی عملکرد بیوماکر NGAL نشان داد این بیومارکر فاقد توانایی تشخیصی جهت افتراق بیماران با عملکرد ضیف گرافت بود و کراتینین و میزان فیلتراسیون گلومرولی CKD-EPI عملکرد بهتری از NGAL سرمی داشتند. همبستگی مثبتی میان NGAL سرمی اندازه‌گیری شده در ساعات اولیه پیوند با کراتینین اندازه‌گیری شده در ماه ۳، ۶، ۹ و ۱۲ بعد پیوند وجود نداشت.

## References:

1.Ghanei E, Nasrallahi A, Razzaghi M. Extent of short and long term graft and patient survival in renal transplantation patients between 1995 and 2011. J Army Med Sci Univ 2011; 9(4):251-5. (Persian)

2. Koning OH, Ploeg RJ, Van Bockel JH, Groenewegen M, van der Woude FJ, Persijn GG, et al. Risk factors for delayed graft function in cadavaric kidney transplatation: A Prospective Study of Renal Function and Graft Survival after Preservation with University of Wisconsin Solution in Multi-Organ Donors1. Transplantation 1997;63(11):1620-8.

3. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic

[ Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-22 ]

13. Cappuccilli M, Capelli I, Comai G, Cianciolo G, La Manna G. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker of Allograft Function After Renal Transplantation: Evaluation of the Current Status and Future Insights. Artif Organs 2018;42(1):8-14.
14. Ramirez-Sandoval JC, Herrington W, Morales-Buenrostro LE. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation: A review. Transplant Rev (Orlando) 2015;29(3):139-44.
15. Hall IE, Doshi MD, Poggio ED, Parikh CR. A comparison of alternative serum biomarkers with creatinine for predicting allograft function afterkidney transplantation. Transplantation 2011;91(1):48-56.
16. Pezeshgi A, Azar SA, Ghasemi H, Kamali K, Esmaeilzadeh A, Hajsalimi B, et al. Role of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an emerging biomarker of acute renal failure following kidney transplantation and its correlation with plasma creatinine.J Renal Inj Prev 2016;5(2):98.
17. Jafari A, Khatami M, Dashti-Khavidaki S, Lessan-Pezeshki M, Abdollahi A. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker for prediction of 3-month graft survival after kidney transplantation.Int J Organ Transplant Med 2017;8(1):17.
18. Mahdavi-Mazdeh M, Amerian M, Abdollahi A, Hatmi Z, Khatami M. 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.
19. Yang J, Choi H, Seo M, Lee J, Kim K, Jun H, et al., editors. Urine liver-type fatty acid-binding protein predicts graft outcome up to 2 years after kidney transplantation. Transplant Proc 2014;46(2):376-80.
20. Tomlanovich S, Golbetz H, Perlroth M, Stinson E, Myers BD. Limitations of creatinine in quantifying theseverity of cyclosporine-induced chronic nephropathy. Am J Kidney Dis 1986;8(5):332-7.

review. Nephrol Dial Transplant 2008;23(9):2995-3003.
4. Parikh C, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. Am J Transplant 2006;6(7):1639-45.
5. Matas A, Smith J, Skeans M, Thompson B, Gustafson S, Schnitzler M, et al. OPTN/SRTR 2012 annual data report: kidney. Am J Transplant 2014;14(S1):11-44.
6. Maier HT, Ashraf MI, Denecke C, Weiss S, Augustin F, Messner F, et al. Prediction of delayed graft function and long-term graft survival by serum and urinary neutrophil gelatinase–associated lipocalin during the early postoperative phase after kidney transplantation. PloS one 2018;13(1):e0189932.
7. Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, Wang Z, Doshi M, Devarajan P, et al. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation.J Am Soc Nephrol 2010;21(1):189-97.
8. Rostami Z, Nikpoor M, Einollahi B. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) for early diagnosis of acute kidney injury in renal transplant recipients. Nephrourol Mon 2013;5(2):745.
9. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. Ann Clin Biochem 2014;51(3):335-51.
10. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. J Am Soc Nephrol 2004;15(12):3073-82.
11. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease.Scand J Clin Lab Invest Suppl 2008;68(sup241):89-94.
12. MalyszkoJ, Lukaszyk E, Glowinska I, Durlik M. Biomarkers of delayed graft function as a form of acute kidney injury in kidney transplantation. Sci Rep 2015;5:11684.

[ Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-22 ]

21. Hollmen ME, Kyllönen LE, Inkinen KA, Lalla ML, Salmela KT. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker of graft recovery after kidney transplantation. Kidney Int 2011;79(1):89-98.

22. Pajek J, Škoberne A, Šosterič K, Adlešič B, Leskošek B, Pajek MB, et al. Non-inferiority of creatinine excretion rate to urinary L-FABP and NGAL as predictors of early renal allograft function. BMC Nephrol 2014;15(1):117.

[ Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-22 ]

Original Article

# COMPARISON OF SERUM NGAL BEFORE AND AFTER TRANSPLANTATION WITH GRAFT FUNCTION INDEXES

*Elham Adlravan[1], Hamidreza Khalkhali[2], Javad Zeinali[3], Ali-Taghizadeh-Afshari[4], Jaffar Nourooz-Zadeh[5]*

***Received: 01 Nov, 2018; Accepted: 29 Jan, 2019***

## Abstract

***Background & Aims:*** Diagnosis of poor graft function by modern biomarkers is a step to early detection of injuries to the kidneys. Therefore, in this study, serum NGAL was evaluated in renal transplant recipients and compared with creatinine and glomerular filtration rate (GFR) using CKD-Epi equation.

***Materials & Methods:*** This case-control study was performed at Imam Khomeini Teaching Hospital, Urmia. Thirty-nine kidney transplant recipients from the living- and cadaver donors were investigated between February 2016 and September 2017. Serum NGAL predictive value during early postoperative period was investigated studied population was divided into good early graft function (GEGF) and poor early graft function (PEGF) as according to established protocol. Blood specimens were collected before transplantation and also 2, 16, 24, 36, and 48 hours after transplantation. NGAL was measured by ELISA method. The results were analyzed by SPSS software version 16.

***Results:*** Of 39 transplant recipients, 13 were classified as PEGF No difference was seen in serum NGAL between kidney recipients with GEGF or PEGF. Serum creatinine and GFR peri-transplantation and 2 hours after surgery were not different However, significant differences were observed 16, 24, 36, 48 and 72 hours post-surgery transplantation ($p$ <0.05). The ROC analysis showed that the AUCs of creatinine varied from 0/76 to 0/87 and that for GFR varied from 0/72 to 0/86. Also, there was a positive correlation between serum NGAL measured in pre-graft and 2, 16, 24, 36, and 48 hours after transplantation with creatinine. No difference was noted in GFR monitored at3, 6, 9, and 12 months after transplantation.

***Conclusion***: Our results indicated that serum NGAL was not significantly different among patients with GEFG and PEGF. Serum creatinin and GFR (CKD-EPI) were better than NGAL in diagnosing patients with PEGF, t High distribution living donors in this study was the main cause of the difference in the results of this study with other There was no positive correlation between the serum NGAL measured in the early hours of transplantation and one-year after transplantation.

***Keywords:*** Renal transplantation, Graft function, NGAL

***Address:*** School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
***Tel***: +984432780803
***Email:***jaafarnouroozzadeh@yahoo.co.uk

SOURCE: URMIA MED J 2019: 29(12): 856 ISSN: 1027-3727

[1]*MSc in Clinical Biochemistry, Urmia University of Medical Science, Urmia, Iran*

[2] *Associate Professor, Department of Biostatistics, School of Medicine, Urmia University of Medical Science, Urmia, Iran*

[3] *Assistant Professor, Department of Nephrology and Internal Medical, Khomeini Medical Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran*

[4] *Professor, Nephrology and kidney transplant center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran*

[5] *Professor, Nephrology and kidney transplant center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding author)*

[ Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-22 ]