مقاله پژوهشي

ارزیابی بتادومیکروگلوبولین به‌عنوان شاخص اختلال عملکرد زودرس گرافت در گیرندگان کلیه از اهداکنندگان زنده

مهتاب بازدار[۱]، فرید جواندوست قره‌باغ[۲]، علی تقی‌زاده افشاری[۳]، محمدحسن خادم انصاری[۴]، جعفر نوروززاده[۵]*

تاریخ دریافت ۱۳۹۹/۰۷/۱۶ تاریخ پذیرش ۱۳۹۹/۱۱/۱۳

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: تشخیص زودرس عملکرد گرافت، از وقایع مهم بعد از پیوند کلیه هست. این مطالعه باهدف ارزیابی روند تغییرات کراتینین سرم (sCr) و بتادومیکروگلوبولین (B2M) در گیرندگان پیوند کلیه از اهداکنندگان زنده طراحی‌شده است.

مواد و روش کار: در این مطالعه از ۳۹ گیرنده پیوند کلیه در طول ۸ بازه زمانی (روز قبل تا ۸۴ ساعت بعد از پیوند) نمونه‌های خونی گرفته شد. دریافت‌کنندگان کلیه برحسب کراتینین روز پنجم بعد از پیوند به کمتر و یا بیشتر از ۱/۷۰ mg/dl، در گروه‌هایی با عملکرد خوب (Good Early Graft Function: GEGF) و عملکرد ضعیف (Poor Early Graft Function: PEGF) طبقه‌بندی شدند. شاخص‌های دموگرافیک و بالینی گیرندگان از پرونده استخراج شد. sCr به روش ژافه و B2M به روش الایزا اندازه‌گیری شدند. توصیف جامعه آماری با استفاده از شاخص میانه و میانگین انجام شد. تفاوت بین دو گروه مطالعه با سطح معناداری ۰/۰۵ و آزمون Independent T-test ارزیابی و نمودارهای مربوطه با Excel 2016 ترسیم شد.

یافته‌ها: میزان شیوع PEGF و GEGF به ترتیب ۳۳/۳درصد و ۶۶/۷درصد بود. در گروه GEGF، میزانsCr به‌صورت تدریجی کاهش یافت و در ۳۶ ساعت پس از عمل به کمترین مقدار خود رسید. در گروه PEGE، شیب کاهش sCr آهسته‌تر و با نوساناتی همراه بود. در گروه GEGF، مقدار B2M روند کاهشی داشت و در ۷۲ ساعت بعد از عمل به کم‌ترین میزان خود رسید. در مورد گروه PEGF، تغییراتی نسبت به قبل از جراحی ثبت نشد.

بحث و نتیجه‌گیری: پژوهش حاضر اولین مطالعه‌ای است که به بررسی کاربرد B2M در تشخیص عملکرد زودرس گرافت در گیرندگان کلیه با زمان ایسکمی کوتاه می‌پردازد. یافته‌ها نشان می‌دهد که B2M قابلیت تفکیک گروه‌های GEGF و PEGF را دارد. و مطالعات بیشتری برای ارزیابی حساسیت و ویژگی B2M نسبت به sCr موردنیاز است.

کلیدواژه‌ها: بتادومیکروگلوبولین سرم، کراتینین سرم، پیوند کلیه، عملکرد خوب و ضعیف گرافت

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و دوم، شماره اول، ص ۳۱-۲۳، فروردین ۱۴۰۰

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

Email: jaffarnouroozzadeh@yahoo.co.uk

مقدمه

پیوند کلیه یکی از روش‌های درمانی مؤثر در بیماران مبتلا به مرحله آخر نارسایی کلیه (End Stage Renal Disease: ESRD) می‌باشد (۱). بر اساس برآورد جهانی در بیش از ۹۰درصد کشورها خدمات پیوند کلیه انجام می‌شود (۲). در ایران از سال ۱۹۸۴ تا ۲۰۱۷، ۴۹۶۶ پیوند در مرکز لبافی نژاد صورت گرفته است (۲). تاکنون بیش از ۲۵۰۰ پیوند نیز در مراکز نفرولوژی ارومیه انجام شده است (۳). عملکرد ضعیف گرافت (Poor Early Graft Function: PEGF) یکی از مشکلات عمده در دوره‌ی پس از پیوند است. عملکرد ضعیف گرافت PEGF با کاهش بقای طولانی‌مدت و افزایش خطر رد حاد همراه است (۴).

اندازه‌گیری کراتینین سرم (Serum Creatinine: sCr) گلدطلایی جهت برآورد میزان فیلتراسیون گلومرولی (Glomerular Filtration Rate: GFR) می‌باشد (۵). بیشترین

[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 اورولوژی، مرکز تحقیقات بالینی، مرکز تحقیقات نفرولوژی و پیوند، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

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

[۵] استاد اورولوژی، مرکز تحقیقات بالینی، مرکز تحقیقات نفرولوژی و پیوند، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-05-20]

محدودیت sCr تأخیر در شناسایی بیماری‌هایی هم چون نارسایی مزمن کلیوی (Chronic Kidney Disease:CKD) و نارسایی حاد کلیوی (Acute Kidney Injury:AKI) است. در این بیماری‌ها مقدار sCrزمانی افزایش می‌یابد که GFR بیش از ۵۰درصد کاهش یابد (۶). از سوی دیگر وابسته بودن sCr به فاکتورهایی مانند: سن، جنس، میزان مصرف پروتئین، توده عضلانی، التهاب و برخی داروها مثل سایمیتیدین، تری متوپریم و غیره استفاده از sCr را با محدودیت‌هایی روبه‌رو ساخته است (۷). بدین ترتیب محققان همواره به دنبال شناسایی بیومارکرهای دیگر، برای ارزیابی بهتر عملکرد کلیه پیوندی هستند.

بتادومیکروگلوبولین (Beta 2 Microglobulin: B2M) پلی پپتیدی گلیکوزیله نشده با وزن مولکولی کم (۱۱۸۰۰ دالتون) که توسط تمام سلول‌های هسته‌دار به‌جز ترفوبلاستیک اریتروسیت‌ها تولید می‌شود. یکی از اجزای اصلی زنجیره سبک کمپلکس آنتی‌ژن لکوسیت انسانی کلاس I که محل اصلی متابولیسم و دفع آن در کلیه‌ها می‌باشد (۸، ۹). B2M در مقادیر اندکی در سرم، ادرار و مایع مغزی نخاعی وجود دارد اگرچه برخی اختلالات التهابی، ایمونولوژیک و نئوپلاستیک می‌تواند منجر به افزایش B2M شود اما علت معمول افزایش B2M نارسایی حاد، مزمن کلیوی و رد پیوند است (۱۰، ۱۱).

مطالعه Liu و همکارانش تغییرات زودرس sCr و B2M را در نکروز توبولار، رد حاد و سایر اختلالات عملکرد کلیوی در طی هفته اول بعد از پیوند بررسی کردند به این نتیجه رسیدند شیب تغییرات هر دو بیومارکر تقریباً مشابه یکدیگر بود. بالاترین سطح و کمترین شیب این بیومارکرها به ترتیب در گیرندگانی با نکروز توبولار و رد حاد، کمترین سطوح با شیب نرمال در گیرندگانی بدون ناهنجاری اختلال عملکرد کلیوی مشاهده شد (۱۲).

در مطالعه Ahmadian ارزیابی عملکرد کلیه پیوندی در (۱۹ فرد سالم و ۲۳ گیرنده کلیه) با غلظت سرمی B2M صورت گرفت. در گیرندگانی با پیوند موفق سطوح B2M ۲۴ ساعت بعد نسبت به روز قبل از پیوند کاهش داشت ۴۸ ساعت بعد از پیوند به حد نسبتاً پایدار خود رسید و در طی ۲۰ روز بعد از پیوند نسبت به گروه سالم نوسانات ملایمی دیده شد. درحالی‌که در گروه‌هایی با اختلال عملکرد کلیه افزایش پیش‌رونده و تغییرات غلظت B2M در طی روزهای متوالی (۲۰ روز) بعد از پیوند همواره دیده شد (۱۳).

به سیای از بیومارکرهای زیستی و آزمایشگاهی همواره برای پیش‌بینی وضعیت گیرندگان پیوند کلیه کاربرد دارند. علیرغم همه این پیشرفت‌ها، عملکرد ضعیف گرافت (PEGF) بعد از پیوند مشاهده می‌شود که با کاهش بقای کوتاه و بلندمدت بافت پیوندی و افزایش خطر رد حاد همراه است بر این اساس نیاز مبرم به بیومارکر جدید به‌عنوان شاخص بهتر برای پیش‌گویی PEGF احساس می‌شود. توانایی B2M سرم مستقل از سن، جنس، نژاد عملکرد کلیه را به‌خوبی منعکس می‌کند. اطلاعات کافی در مورد B2M به‌عنوان نشانگر عملکرد کلیه محدود و متناقض است. با توجه به اینکه تاکنون، سطوح سرمی Cr و B2M در گیرندگان کلیه از اهداکننده زنده و در قالب طبقه‌بندی PEGF و GEGF ارزیابی نشده است. این مطالعه باهدف بررسی روند تغییرات sCr و B2M پس از پیوند کلیه صورت گرفت.

مواد و روش کار

این مطالعه تحلیلی آینده‌نگر شامل ۳۹ گیرنده پیوند کلیه می‌باشد. طرح از بهمن ۱۳۹۴ تا شهریور ۱۳۹۵ در مرکز پیوند و نفرولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، بیمارستان امام خمینی صورت گرفت. شرکت‌کنندگان از اهداف طرح آگاهی کامل داشته و رضایت‌نامه کتبی گرفته شد و به تأیید کمیته‌ی اخلاق علوم پزشکی ارومیه رسید. این مسائِل اخلاقی معیارهای ورود و خروج مطالعه را تعیین می‌کنند که عبارت است از: معیارهای ورود (اهداکننده زنده و غیرزنده، سن بالای ۱۵ سال، مقیم آذربایجان غربی) و معیارهای خروجی (التهاب حاد و مزمن، اختلالات تیروئیدی، بیماری‌های نئوپلاستیک، گیرندگان با رد پیوند فوق حاد و حاد، دریافت‌کننده‌های داروهای مدر مانند لازیکس در ۲۴ ساعت اولیه بعد از پیوند).

با توجه به محدودیت زمانی و در مطالعات صورت گرفته، حجم نمونه‌ها از ۳۳ تا ۶۸ متغیر بود (۱۴-۱۶). با استناد به مقالات فوق، حجم نمونه در این مطالعه ۳۹ نفر (یک نفر به علت سن کمتر از ۷ سال و رعایت مسائل اخلاقی از مطالعه خارج شد.) انتخاب شد. برای بیماران از روز قبل تا ۱۴ روز بعد از پیوند داروهای مایکوفنولات موفتایل، پردنیزولون و دیلتیازیم تجویز شد. اطلاعات دموگرافیک و بالینی گیرندگان اعم از: سن، جنس، شاخص توده بدنی، مدت‌زمان ایسکمی سرد و گرم، میزان برون ده ادراری،، فیلتراسیون گلومرولی و نیتروژن اوره خون جمع‌آوری و به‌طور مشابه اطلاعات مربوط به اهداکننده و بیماری‌های مستعد کننده مرحله آخر نارسایی کلیه نیز گزارش شد.

فیلتراسیون گلومرولی با فرمول:

(اگر آمریکایی یا آفریقایی باشد) ۱/۲۱۰ × (اگر مؤنث باشد) ۰/۷۴۲ × $^{-۰/۲۰۳}$ سن × $^{-۱/۱۵۴}$کراتینین سرم × ۱۸۶/۳ محاسبه شد و درنهایت اندازه‌گیری غلظت نیتروژن اوره سرم به روش آنزیماتیک اوره آز و با کیت شرکت پارس آزمون صورت گرفت.

طبقه‌بندی در گروه‌های PEGF وGEGF :

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-05-20]

بر اساس مطالعه Nel و همکارانش (۴) گیرندگان کلیه بر اساس سطوح sCr در روز پنجم به کمتر یا بیشتر از ۱/۷۰ mg/dl در دو گروه GEGF و PEGF طبقه‌بندی شدند.

نحوه اجرای نمونه‌گیری:

یک روز قبل، روز عمل ۲ ساعت بعد از عمل، روزهای اول تا سوم بعد از پیوند (روزانه دو نوبت:۶ صبح و ۶ عصر) و روز چهارم یک نوبت (۶ صبح) از بیماران به مقدار ۴ میلی‌لیتر خون گرفته شد. نمونه‌های خونی در لوله‌های ژل دار ریخته و به مدت ۱۵ دقیقه اجازه داده شد تا خون لخته شود. سپس در دور ۱۰۰۰g به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ و درنهایت سرم (۴۰۰ میکرولیتر) جدا و درون میکرو تیوب‌ها ریخته شد. نمونه‌ها تا زمان انجام آزمایش در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. برای انجام آزمایش، نمونه‌ها را از یخچال درآورده به مدت یک ساعت در دمای اتاق گذاشته و بعدازاین مدت آزمایشات لازم صورت گرفت.

اندازه‌گیری sCr به روش پیکرات قلیایی (ژافه) با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون و B2M به روش الایزا با دستورالعمل *کیت‌های* الایزای شرکت AESKU صورت گرفت. در این روش آنتی‌بادی‌های شناساگر (anti-human beta -2-Microglobulin antibody) به کف چاهک‌ها متصل شده است به چاهک‌ها نمونه‌های رقیق‌شده با Sample Buffer اضافه می‌شود B2M در صورت وجود در نمونه به آنتی‌بادی متصل می‌شود. با شست و شوی چاهک‌ها مولکول‌های متصل نشده از سیستم خارج می‌شوند سپس آنتی‌هیومن B2M ایمونوگلوبولین‌های (IgG)کونژوگه نشاندار شده (آنتی‌هیومن IgG آنتی‌بادی هست که علیه IgG تهیه می‌شود) با آنزیم پراکسیداز اضافه می‌شود که این آنتی‌بادی‌ها با B2M های متصل شده به آنتی‌بادی‌های کوت شده در میکروپلیت واکنش می‌دهد پس از شست و شوی مجدد با اضافه کردن TMB (حاوی تترامتیل بنزیدین و H2O2) رنگ حاصل از واکنش آنزیمی آبی خواهد شد که در اثر توقف واکنش توسط متوقف کننده اسیدی، رنگ آبی تبدیل به زرد می‌شود میزان تشکیل رنگ متناسب با غلظت B2M موجود در نمونه سرم بیماران می‌باشد.

برای انجام آنالیز آماری از نرم‌افزار SPSS v 16 استفاده شد. اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران با شاخص آماری میانه در گروه‌های GEGF و PEGF توصیف شد. برای بررسی تفاوت بین دو گروه با سطح معناداری ۰/۰۵ از آزمون Independent T-test استفاده شد و نمودارهای مربوطه با Excel 2016 رسم شد.

یافته‌ها

متوسط سن اهداکنندگان در این مطالعه ۷/۱۱ ± ۲۸/۶، که حداقل و حداکثر آن‌ها به ترتیب ۲۱ و ۵۳ بود. ۲۹ نفر از اهداکنندگان (۷۴/۳درصد) در محدوده سنی ۲۰ تا ۳۰ سال، ۲ نفر بالای ۴۰ سال و از بین این جمعیت ۳۵ (۸۹/۷درصد) مرد و ۴ (۱۰/۳درصد) زن وجود داشت. ۲۹ نفر (۷۴/۳ درصد) از گیرندگان گروه‌های خونی A^+،O^+ و ۱۰ نفر (۲۵/۷ درصد) A^-، B^+ و AB^+ داشتند.

از بین ۳۹ گیرنده پیوند کلیه، ۲۶ نفر (۶۶/۷ درصد) در گروه گیرندگانی با عملکرد خوب (Goor Early Graft Function: GEGF) و ۱۳ نفر (۳۳/۳ درصد) در گروهی با عملکرد ضعیف (Poor Early Graft Function: PEGF) طبقه‌بندی شدند. میانگین و انحراف معیار سنی گروه‌های GEGF و PEGF به ترتیب ۱۲/۶۸± ۴۱/۶۲ و ۱۴/۸۱± ۴۱/۶۹ بود. ازلحاظ سن، جنس، شاخص توده بدنی، ایسکمی سرد و گرم و یافته‌های آزمایشگاهی (GFR بر اساسMDRD ، برون ده ادراری، نیتروژن اوره خون) بین دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۱).

بیماری‌های مستعد کننده ESRD شامل: فشارخون بالا ۲۲ نفر (۵۶ درصد)، سندروم نفرووتیک ۳ نفر (۸ درصد)، بیماری پلی کیستیک ۳ نفر (۸ درصد)، دیابت ۳ نفر (درصد۸)، علل ناشناخته ۸ نفر (۲۰درصد) بودند. تمام پیوندها از اهداکننده غیر خویشاوندی صورت گرفت که ۳۵ مورد از اهداکننده زنده و ۴ مورد از اهداکننده مرگ مغزی بود. ۲۶ (۶۶/۶ درصد) گروه‌های خونی A^+، O^+ و ۱۳ (۳۳/۴ درصد) گروهای خونی A^-، B^+ وAB^+ داشتند. ۱۸ نفر از گیرندگان زن و مابقی مرد بودند که به تفکیک در جدول ۱ آمده است.

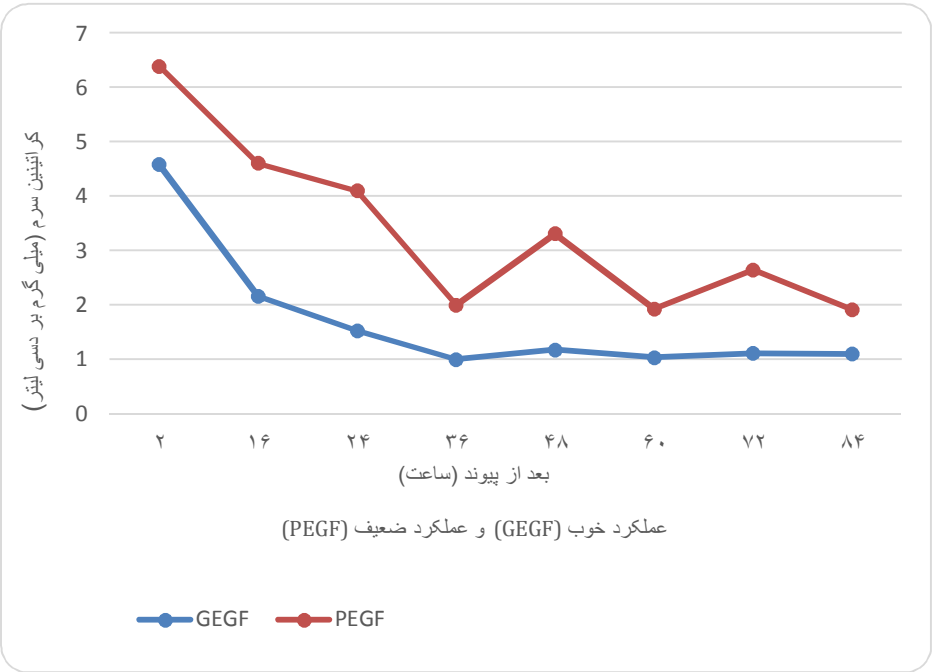
جدول (۱): ویژگی بالینی گیرندگان کلیه در گروه‌هایی با عملکرد خوب (GEGF) و عملکرد ضعیف (PEGF).

متغیرها	گروه GEGF	گروه PEGF	p-value
سن (سال)	۴۳	۴۸	۰/۹۸۷
جنسیت (٪)			
مرد	٪۴۲/۳	٪۷۶/۹	۰/۰۵۱
زن	٪۵۷/۷	٪۲۳/۱	

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-05-20]

شاخص توده بدنی (kg/m 2)	۲۲/۸۶	۴۲/۴۷	۰/۰۷۴
ایسکی سرد (min)	۶۵	۷۵	۰/۹۳۲
ایسکمی گرم (min)	۶	۵	۰/۳۷۹
میزان فیلتراسیون گلومرولی بر اساس MDRD (ml/min/1.73m2)	۷/۷۲	۶/۵۰	۰/۵۷۱
برون ده ادراری (L)	۴۰۰	۳۵۰	۰/۴۷۴
نیتروژن اوره خون (mg/l)	۱۱۹	۱۳۱	۰/۶

در نمودار ۱ روند تغییرات کراتینین سرم (sCr) برحسب میانه (Median)در گیرندگانی با عملکرد خوب (GEGF) و ضعیف (PEGF) در بازه‌های زمانی بعد از پیوند مشخص شده است. سطح متوسط sCr در گروه‌های GEGF و PEGF، ۲ ساعت بعد از عمل به ترتیب ۴/۵۸ و ۶/۳۹ بود. در گروه GEGF میزان sCr به‌صورت تدریجی کاهش یافت که در این گروه کمترین sCr ۳۶ ساعت بعد از پیوند بود. گروه PEGF روند کاهشی مشابه با GEGF داشت ولی شیب تغییرات کندتر و نوسانی بود. ازجمله این نوسانات می‌توان به اوج‌گیری sCr در بازه‌های زمانی ۴۸ و ۷۲ اشاره کرد. کمترینsCr در PEGF،۸۴ ساعت بعد از پیوند ۱/۹۲ بود.



نمودار (۱): روند تغییرات کراتینین سرم (sCr) برحسب میانه در گروه‌هایی با عملکرد خوب (GEGF) و عملکرد ضعیف (PEGF).

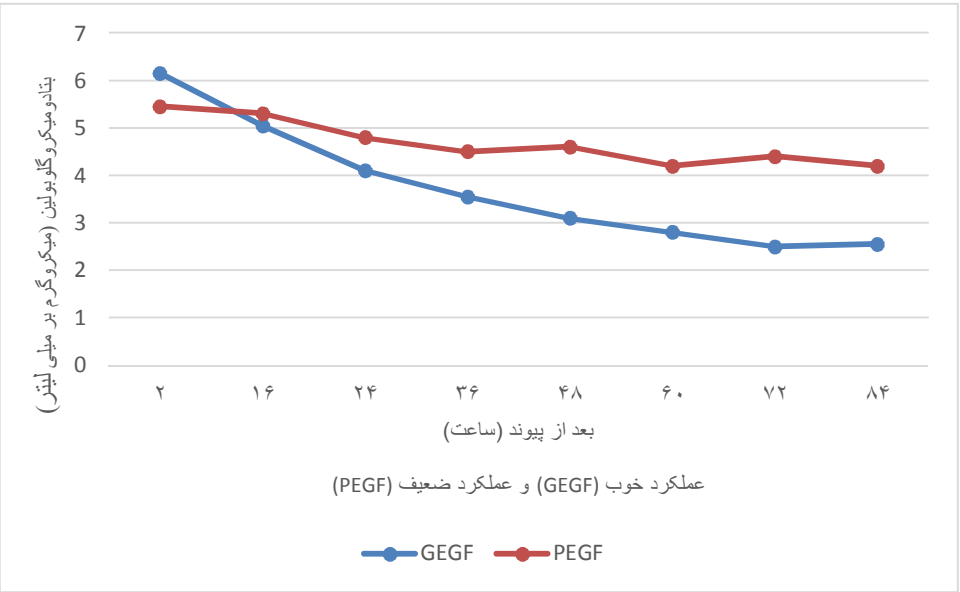
جدول ۲ نشان می‌دهد سطوح sCr در گروه PEGF ۲ ساعت بعد از پیوند بیشتر از GEGF می‌باشد بااین‌حال تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه مشاهده نشد (p > ۰/۰۵). در سایر مقاطع زمانی (۱۶، ۲۴، ۳۶، ۴۸، ۶۰، ۷۲، ۸۴ ساعت) سطوح sCr در گروه PEGF بیشتر از GEGF بود و ازنظر آماری معنی‌دار بود (۰/۰۵ > p).

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-05-20]

جدول (۲): میانگین ± انحراف معیار و سطح معناداری کراتینین برحسب میلی‌گرم بر دسی لیتر در گروه‌هایی با عملکرد خوب (GEGF) و عملکرد ضعیف (PEGF) در بازه‌های زمانی بعد از پیوند

مقاطع زمانی	گیرندگانی با عملکرد خوب	گیرندگانی با عملکرد ضعیف	p-value
۲ ساعت	۴/۹۹ ± ۱/۷۴	۶/۲۹ ± ۲/۴۲	۰/۰۶۱
۱۶ ساعت	۲/۴۰ ± ۰/۹۹	۴/۱۵ ± ۲	۰/۰۰۹
۲۴ ساعت	۱/۹۶ ± ۰/۸۱	۳/۷۲ ± ۱/۸۶	۰/۰۰۶
۳۶ ساعت	۱/۳۴ ± ۰/۴۸	۱/۹۲ ± ۰/۲۷	۰/۰۰۰
۴۸ ساعت	۱/۳۸ ± ۰/۴۳	۳/۲۶ ± ۱/۶۱	۰/۰۰۱
۶۰ ساعت	۱/۲۵ ± ۰/۴۷	۲/۷۷ ± ۱/۵۵	۰/۰۰۴
۷۲ ساعت	۱/۲۷ ± ۰/۴۲	۲/۹۳ ± ۱/۶۱	۰/۰۰۳
۸۴ ساعت	۱/۲۱ ± ۰/۳۳	۲/۵۶ ± ۱/۲۶	۰/۰۰۲

نمودار ۲ مربوط به روند تغییرات B2M در بازه‌های زمانی بعد از پیوند برحسب میانه (Median) در گیرندگانی با عملکرد خوب (GEGF) و ضعیف (PEGF) می‌باشد. سطح متوسط B2M در گروه‌های GEGF و PEGF، ۲ ساعت بعد از عمل به ترتیب ۶/۱۵ و ۵/۴۵ بود. در گروه GEGF میزان B2M به‌صورت تدریجی کاهش یافت که در این گروه کمترین B2M ۳۶ ساعت بعد از پیوند بود. در گروه PEGF تغییراتی در سطوح B2M مشاهده نشد.



نمودار (۲): روند تغییرات بتادو میکروگلوبولین سرم (B2M) برحسب میانه در گروه‌هایی با عملکرد خوب (GEGF) و عملکرد ضعیف (PEGF).

جدول ۳ نشان داد که سطوح بتادومیکروگلوبولین (B2M)در بازه زمانی ۲ و ۱۶ ساعت بعد از پیوند تفاوت چندانی بین گروه‌های خوب و ضعیف ندارد ($p > ۰/۰۵$). در سایر بازه‌های زمانی (۲۴، ۳۶، ۴۸، ۶۰، ۷۲، ۸۴ ساعت) سطوح سرمی B2M در گروه PEGF نسبت به GEGF بیشتر می‌باشد و در این بازه‌های زمانی تفاوت معنی‌دار دیده می‌شود ($p < ۰/۰۵$).

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-05-20]

جدول شماره (۱):**۳**: میانگین ± انحراف معیار و سطح معناداری بتادومیکروگلوبولین ((B2Mبرحسب میکروگرم بر میلی‌لیتر در گروه‌هایی با عملکرد خوب (GEGF) و عملکرد ضعیف (PEGF) در بازه‌های زمانی بعد از پیوند

مقاطع زمانی	گیرندگانی با عملکرد خوب	گیرندگانی با عملکرد ضعیف	p-value
۲ ساعت	۶/۵۶ ± ۱/۸۳	۵/۸۴ ± ۱/۸۸	۰/۲۶۷
۱۶ ساعت	۴/۷۴ ± ۱/۴۴	۵/۵۸ ± ۱/۹۷	۰/۱۴۰
۲۴ ساعت	۴ ± ۱/۲۵	۵/۱۳ ± ۲/۰۶	۰/۰۴۵
۳۶ ساعت	۳/۵۸ ± ۱/۱۹	۴/۷۳ ± ۲/۰۹	۰/۰۳۶
۴۸ ساعت	۳/۲۵ ± ۱/۱۹	۴/۶۴ ± ۱/۲۳	۰/۰۰۲
۶۰ ساعت	۲/۹۹ ± ۱/۳۵	۴/۴۹ ± ۱/۲۶	۰/۰۰۲
۷۲ ساعت	۳/۰۴ ± ۱/۲۶	۴/۹۴ ± ۲/۱۱	۰/۰۰۱
۸۴ ساعت	۲/۸۲ ± ۱/۱۹	۴/۸۶ ± ۲/۱۰	۰/۰۰۰

بحث

PEGF از شایع‌ترین عوارض کلیه در دوره بعد از پیوند می‌باشد که عواقب ناگواری مانند کاهش بقای طولانی‌مدت کلیه (۱۷)، بستری‌های بلندمدت، نیاز به دیالیز (۱۸)، هزینه‌های بالای تحمیل بر سیستم درمان (۱۹) و تأثیر منفی داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی (۲۰) دارد.

در پژوهش حاضر، گیرندگان در دو گروه GEGF و PEGF که به ترتیب ۶۶/۷ درصد و ۳۳/۳ درصد بود طبقه‌بندی شدند. Johnston و همکارانش تغییرات sCr را ۱۴ روز بعد از عمل ارزیابی کردند. طبقه‌بندی sCr در ۳ گروه GEGF، SGF، DGF صورت گرفت. sCr در گروه GEGF حدود ۲۴-۴۸ ساعت پس از پیوند کاهش معنی‌داری داشت. درحالی‌که در گروه‌های SGF و DGF کاهش آهسته‌تر بود (۲۱). در مطالعه حاضر، کاهشsCr در گروه GEGF مشابه مطالعه Johnston۲۴ بود. درحالی‌که کاهش sCr در گروه PEGF با شیب تند نسبت به مطالعه Johnston و همکاران صورت گرفت که از دلایل آن می‌توان به ترکیب PEGF در دو گروه SGF و DGF اشاره کرد. در مطالعه Cui سطوح sCr در گروه‌های DGF و non-DGF مقایسه شد که یافته‌های آن‌ها با مطالعه ما نیز همسو بود (۲۲). sCr بااینکه شاخص ایدئال ارزیابی عملکرد کلیه می‌باشد اما دارای محدودیت‌هایی (اعم از وابسته بودن به رژیم غذایی، جنسیت، داروها، توده عضلانی) است. فقدان یک شاخص ایدئال نیاز به جست‌وجوی نشانگر جدید دارد (۲۳).

B2M پلی پپتیدی مستقل از نژاد، سن، دیابت، سوءتغذیه، التهاب مزمن و مدت‌زمان همودیالیز است (۲۴). بیش از ۹۰درصد B2M توسط گلومرول‌ها فیلتر شده و در لوله‌های پروگزیمال کلیوی بازجذب می‌شوند. در طیف وسیعی از بیماری‌ها اعم از: التهابی، خونی، نقص ایمنی و کلیوی (CKD) افزایش سطوح B2M وجود دارد (۲۴). مطالعه‌ای توسط Stanga و همکاران اثبات کرده برای ارزیابی عملکرد کلیه می‌توان از معادلات GFR مبتنی بر B2M استفاده کرد. آن‌ها نشان دادن که بین B2M و GFR رابطه معکوس خطی وجود دارد (۲۵). در مطالعه Sedighi ارزیابی سطوح B2M در ۸۶ بیمار کلیوی CKD و ۷۸ فرد سالم صورت گرفت. میانگین سطح B2M در بیماران مبتلا به CKD (۷/۶ ± ۳/۷) نسبت به افراد سالم (۲/۱ ± ۱/۷) به‌طور معنی‌دار بالا بود ($p < ۰/۰۰۱$). بدین ترتیب سطح B2M در بیماران مبتلا به CKD بالا رفته و با کاهش GFR این سطح به‌صورت تدریجی افزایش می‌یابد (۲۴). مطالعه‌ای توسط Trailin و همکارانشان در سال ۲۰۱۵ باهدف ارزیابی سطوح B2M در ۷۹ گیرنده کلیه از جسد برای پیش‌گویی کاهش عملکرد گرافت طی یک دوره دوساله صورت گرفت. غلظت سرمی B2M (میکروگروم بر لیتر) در بیماران DGF بالاتر از IGF و به ترتیب ۲/۴۸ ± ۸/۶۸ و ۲/۱۳ ± ۶/۶۷ بود. همچنین B2M توانایی پیش‌گویی کاهش eGFR ≥25%با AUC، ۰/۹۱۰ داشت (۲۶).

این مطالعه نشان می‌دهد روند تغییرات B2MG در گروه GEGF شبیه sCr بود با این تفاوت شیب کاهش کندتر بود ($B2M: y = 6.5424x^{-0.462}$ $sCr: y = 3.7064x^{-0.694}$). اما در گروه PEGF دو شاخص همگرایی نداشتند. در گروه PEGF، sCr مانند گروه GEGF روند کاهشی داشت ($y = 6.4979x^{-0.566}$). ولی در رابطه به اروند B2M در گروه PEGF تغییرات چندانی مشاهده نشد ($y = 5.5666x^{-0.134}$). این یافته‌ها نشان می‌دهد B2M می‌تواند به‌عنوان شاخصی مفید برای تعیین عملکرد کلیه بلافاصله و در طول ۸۴ ساعت بعد از پیوند با تغییرات شیب نوسانی قابلیت تمایز بین ۲ گروه را داشته باشد.

بارزترین محدودیت‌های طرح عبارت‌اند از کم بودن تعداد افراد تحت مطالعه، نبودن روش بیوشیمیایی استاندار برای اندازه‌گیری

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-05-20]

sCr و عدم دسترسی به اطلاعات بالینی اهداکنندگان کلیه و گیرنده کلیه می‌باشد.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر اولین پژوهشی است که به بررسی کاربرد B2M در تشخیص عملکرد زودرس گرافت در گیرندگان کلیه با زمان ایسکمی کوتاه پرداخته است. یافته‌های اولیه نشان داد B2M قابلیت تفکیک گروه‌های GEGF و PEGF را داشت و مطالعات بیشتری برای ارزیابی حساسیت و ویژگی نسبت B2M به sCr موردنیاز است.

پیشنهادات

با افزایش تعداد نمونه‌ها و اندازه‌گیری در فواصل زمانی کوتاه‌تر و طبقه‌بندی در گروه‌های مذکور با گستردگی اطلاعات و مقایسه روند تغییرات با سایر بیومارکرها می‌توان به نتایج بهتری رسید و درنهایت ارزش تشخیصی تست‌ها اعم از حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی تعیین شود.

تشکر و قدردانی

از زحمات و کمک‌های تمام پزشکان، پرستاران و پرسنل خدماتی بخش پیوند و جناب آقای جواندوست که با صبر و حوصله یاری‌گر ما در اجرای این طرح بودند صمیمانه تشکر می‌شود.

References:

1. Woo YM, Jardine AG, Clark AF, Macgregor MS, Bowman AW, Macpherson SG, et al. Early graft function and patient survival following cadaveric renal transplantation. Kidney Int 1999;55(2):692-9.
2. Crews DC, Bello AK, Saadi G. 2019 World Kidney Day Editorial-burden, access, and disparities in kidney disease. Brazilian Journal of Nephrology. J Bras Nefrol 2019;41(1):1-9.
3. Nephrology and Kidney Transplant Research Center [Internet]. 2014 [cited 2021 May 2]. Available from: https://nkt.umsu.ac.ir/index.aspx?fkeyid=&siteid=76&pageid=13128.
4. Nel D, Vogel J, Muller E, Barday Z, Kahn D. Slow early graft function: a neglected entity after renal transplantation. Nephron Clin Pract 2012;120(4):c200-c4.
5. Malyszko J, 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.
6. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. Jama 2011;305(15):1545-52.
7. Waikar SS, Betensky RA, Bonventre JV. Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies? Nephrol Dial Transplant 2009;24(11):3263-5.8. Winchester JF, Salsberg JA, Levin NW. Beta-2 microglobulin in ESRD: an in-depth review. Adv Ren Replace Ther 2003;10(4):279-309.
9. Yamamoto S, Gejyo F. Historical background and clinical treatment of dialysis-related amyloidosis. Biochim Biophys Acta;1753(1):4-10.
10. Bernier GM, Conrad ME. Catabolsm of human beta-2-microglobulin by the rat kidney. Am J Physiol1969;217(5):1359-62.
11. Sonkar G, Singh R. A preliminary study on the significant value of beta-2-microglobulin over serum creatinine in renal transplant rejection and renal failure. Singapore Med J2008;49(10):786.
12. Liu P, Djamali A, Kaufman D, Astor B, editors. Post-Transplant Changes in Serum Creatinine and Beta-2 Microglobulin Predict Acute Tubular Necrosis in the Early Post-Transplant Period. Am J Transplant 2015; 15 (suppl 3).
13. Mir Ahmadian M, Nikbin B, Rezai A. Serum beta-2-Microglobulin level: A parameter for early diagnosis of renal allograft rejection. Tehran Univ Med J 1994;52(3):1-12.
14. Mahdavi-Mazdeh M, Amerian M, Abdollahi A, Hatmi Z, Khatami M. Comparison of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with serum

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-05-20]

creatinine in prediction of kidney recovery after renal transplantation. Int J Organ Transplant Med 2012;3(4):176.

15. Salamzadeh J, Sahraee Z, Nafar M, Parvin M. Delayed graft function (DGF) after living donor kidney transplantation: a study of possible explanatory factors. Ann Transplant 2012;17(3):69-76.
16. Mojtahedzadeh M, Etezadi F, Motaharinia J, Abrandabadi AHN. Predictive values of urinary interleukin 18 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for delayed graft function diagnosis in kidney transplantation. Iran J pathol 2016;11(4):391.
17. Yokoyama I, Uchida K, Kobayashi T, Tominaga Y, Orihara A, Takagi H. Effect of prolonged delayed graft function on long-term graft outcome in cadaveric kidney transplantation. Clin Transplant 1994;8(2 Pt 1):101-6.
18. Matas AJ, Tellis VA, Quinn TA, Glicklich D, Soberman R, Veith FJ. Timing of cyclosporine administration in patients with delayed graft function. J Surg Res 1987;43(6):489-94.
19. Almond P, Troppmann C, Escobar F, Frey D, Matas AJ. Economic impact of delayed graft function. Transplant Proc 1991;23(1 Pt 2):1304.
20. Benvenisty AI, Cohen D, Stegall MD, Hardy MA. Improved results using OKT3 as induction immunosuppression in renal allograft recipients with delayed graft function. Transplantation 1990;49(2):321-7.
21. Johnston O, O'Kelly P, Spencer S, Donohoe J, Walshe JJ, Little DM, et al. Reduced graft function (with or without dialysis) vs immediate graft function—a comparison of long-term renal allograft survival. Nephrol Dial Transplant 2006;21(8):2270-4.
22. Cui L-Y, Zhu X, Yang S, Zhou J-S, Zhang H-X, Liu L, et al.. Prognostic value of levels of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 in patients with delayed graft function after kidney transplantation. Transplant Proc 2015 Dec;47(10):2846-51.
23. 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.
24. Sedighi O, Abediankenari S, Omranifar B. Association between plasma Beta-2 microglobulin level and cardiac performance in patients with chronic kidney disease. Nephrourol Mon 2015;7(1) :e23563.
25. Stanga Z, Nock S, Medina-Escobar P, Nydegger UE, Risch M, Risch L. Factors other than the glomerular filtration rate that determine the serum beta-2-microglobulin level. PloS one 2013;8(8):e72073.
26. Trailin AV, Pleten MV, Ostapenko TI, Iefimenko NF, Nikonenko OS. High serum level of β2-microglobulin in late posttransplant period predicts subsequent decline in kidney allograft function: a preliminary study. Dis Markers 2015;2015:562580.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-05-20]

Original Article

EVALUATION OF BETA2-MICROGLOBULIN AS AN INDICATOR OF EARLY GRAFT DYSFUNCTION IN KIDNEY RECIPIENTS FROM LIVING DONORS

Mahtab Bazdar[1], Farid Javandoust[2], Ali Taghizadeh Afshari[3], Mohammad Hassan Khadem Ansari[4], Jaffar Nourooz-Zadeh[5]*

Received: 05 October, 2020; Accepted: 22 January, 2021

Abstract

Background & Aims: Early detection of allograft dysfunction is important for the evaluation of postoperative outcome. The aim of this study was to evaluate the trend of changes in serum Creatinine (sCr) and Beta2-microglobulin (B2M) in kidney recipients (KRs) from living donors.

Materials & Methods: Blood samples were collected from KRs (n=39) at eight checkpoints starting at the day before transplantation. Based on serum creatinine (sCr; mg / dl) on the fifth day after transplantation (i.e. <1.70 or > 1.70), the KRs were classified into Good Early Graft Function (GEGF) and Poor Early Graft Function (PEGF) groups. Demographic and clinical indicators of the recipients were extracted from hospital database. The sCr was measured by Jaffe's and serum sB2M was measured by ELISA methods. The statistical population was described using the median index. The difference between the two groups was evaluated with a significance level of 0.05 and the Independent T-test and relevant graphs were drawn with Excel 2016.

Results: The distribution of GEGF and PEGF was 66.7% and 33.3%, respectively. In the GEGF, the sCr levels gradually decreased reaching a nadir at 36 hours after the surgery. In the PEGE, the slope for sCr elimination was slower than that of the GEGF patients. In the case of sB2M, the trend for GEGF patients reached a nadir at 72 hours after the surgery. For the PEGF group, no changes were recorded for B2M during the follow-up.

Conclusion: The present study is the first to explore the diagnostic value of serum B2M in KRs from living donors. This pilot study shows that B2M is capable of identifying KRs at high risk for reduced renal function. Further studies are required to evaluate the diagnostic performance of as biomarker of allograft dysfunction.

Keywords: Serum Beta2-microglobulin, Creatinine, Kidney transplantation, Good Early Graft Function; Poor Early Graft Function

Address: Nephrology and Kidney Transplant Research Center, Clinical Research Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
Tel: +984432780803
Email: jaffarnouroozzadeh@yahoo.co.uk

SOURCE: STUD MED SCI 2021: 32(1): 31 ISSN: 2717-008X

[1] Department of Clinical Biochemistry, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
[2] Department of Clinical Biochemistry, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
[3] Nephrology and Kidney Transplant Research Center, Clinical Research Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
[4] Nephrology and Kidney Transplant Research Center, Clinical Research Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
[5]Nephrology and Kidney Transplant Research Center, Clinical Research Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding author)

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-05-20]