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: باوجود پیشرفت‌های چشمگیر درزمینه‌ی 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 ازاین‌بین، سیستاتین سی سرمی بیشترین توجه را به خود جلب کرده است. این مطالعه با هدف ارزیابی عملکرد تشخیصی سیستاتین سی سرم 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 موردبررسی، 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 SCr ≤ ۱/۷۰ mg/dL در روز پنجم بعد از پیوند ب) گیرندگان با عملکرد خوب گرافت بدون نیاز به دیالیز و SCr > ۱/۷۰ mg/dL (GEGF: Good early graft function). اندازه‌گیری SCys با استفاده از کیت ایمنوتوربیدومتری با دستگاه اتوآنالیزر 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 ۱۳/۲±۴۱/۶ سال بود. توزیع تعداد گیرنده‌های مرد و زن به ترتیب برابر ۲۱ (۵۳/۸درصد) و ۱۸ (۴۶/۱درصد) نفر بود. بر اساس تعاریف، ۲۷ نفر (۶۹/۲درصد) از گیرنده‌ها در گروه GEGF درحالی‌که ۱۲ نفر باقی‌مانده (۳۰/۸درصد) در گروه PEGF قرار گرفتند. سیستاتین سی سرم در ۴۸ ساعت و ۴ روز بعد از پیوند بین دو گروه PEGF و GEGF تفاوت معنی‌دار داشت ($p<۰/۰۵$). سطح زیر منحنی (AUC; area under curve)، نقطه‌ی برش، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی برای سیتاتین سی سرمی ۴۸ ساعت بعد از پیوند به ترتیب برابر ۰/۷۵، ۲/۷۲ mg/l، ۶۶/۷، ۷۴/۱، ۵۳/۳ و ۸۳/۳ درصد و این مقادیر برای سیتاتین سی سرمی ۴ روز بعد از پیوند به ترتیب برابر ۰/۷، ۲/۶۴ mg/l، ۷۵، ۷۰، ۵۲/۹ و ۸۶/۴ 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 سرم با روش توربیدومتری قابل‌اجرا بر روی دستگاه‌های اتوآنالایزر امکان اندازه‌گیری سریع‌تر و نسبتاً ارزان را در قیاس با الایزا 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 گلومرولی

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] دانشیارگروه 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)

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-09-01]

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: Delyed 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، مارکر های نوین که خود به مارکرهای نشان‌دهنده عملکرد کلیه مانند سیستاتین C (SCys) و مارکر های نشان‌دهنده آسیب کلیه تقسیم می‌شوند. اخیراً با پیدایش روش‌های حساس آزمایشگاهی Immunoassayمانند نفلومتری، توربیدومتری و الایزا، SCys سرمی به‌عنوان جایگزینی برای ارزیابی فیلتراسیون گلومرولی (GFR: glomerular filtration rate) مطرح شده است (۵).

SCys، پروتئینی با ۱۲۲ اسیدآمینه و وزن مولکولی حدوداً ۱۳ کیلو دالتون یک مهارکننده سیستاتین پروتئیناز بوده که توسط سلول‌های هسته دار بدن به‌طور ثابت تولید و دراغلب مایعات بدن نظیر پلاسما، شیر و مایع مفصلی یافت می‌شود. SCys با وزن مولکولی پایین و بار مثبت از غشای گلومرولی آزادانه عبور می‌کند، و دراکثراً در توبول 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 توبولی ندارد بنابراین SCys C تنها مارکر اندوژنی است که به خوبی می‌تواند میزان فیلتراسیون گلورولی را منعکس کند (۶). مطالعه‌ی Gharaibeh و همکارانش نشان داد SCysسریع‌تر 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 با 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 پیوندانجام 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 دیلتیازیم 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 ≤۱/۷۰ mg/dL بود. گروه GEGF: گیرندگانی که بعد از پیوند تحت درمان با دیالیز قرار نگرفتند و SCr روز پنجم ≥ ۱/۷۰mg/dL بود.

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

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-09-01]

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 ساتریفیوژ 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 ۹۵درصد در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از کل ۳۹ نفر گیرنده پیوند، درمجموع ۲۱ نفر (۵۴درصد) مرد و ۱۸ نفر (۴۶درصد) زن بودند. میانگین سن دریافت کنندگان ۱۳/۲±۴۱/۶ سال و میانگین شاخص توده بدنی ۱۳/۸±۲۴/۱ و میانگین مدت‌زمان دیالیز ۲ سال بود. تعداد ۲۷ نفر (درصد۶۹) در گروه GEGF و ۱۲ نفر (درصد۳۱) در گروه PEGF قرار گرفتند. توزیع بیماری‌های زمینه‌ای مستعد کننده‌ی مرحله‌ی آخر نارسایی 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 (درصد۸) 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 ۵/۱±۹/۰۴ به ۲/۱±۲/۱mg/l و درگروه PEGF از مقدار mg/l ۵/۱±۷/۳ به ۱±۲/۵ 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 روزهفتم 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 بعداز 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 ($p<۰/۰۵$) (جدول ۱).

سطح زیر منحنی (AUC; Area under curve) برای تمام مقاطع زمانی به‌جز ۴۸ ساعت و ۴ روزبعد 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 ۲/۷۲، ۶۶/۷، ۷۴/۱، ۵۳/۳ و ۸۳/۳درصد و این مقادیر برای SCys ۴ روز بعد از پیوند به ترتیب برابر mg/l ۲/۶۴، ۷۵، ۷۰، ۵۲/، ۸۶/۴ درصد بود (جدول ۲).

جدول (۱): میانگین ± 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	گروه GEGF	گروه PEGF	p-value
روز قبل از پیوند	۵/۱±۹/۰۴	۵/۱±۷/۳	۰/۷

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-09-01]

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

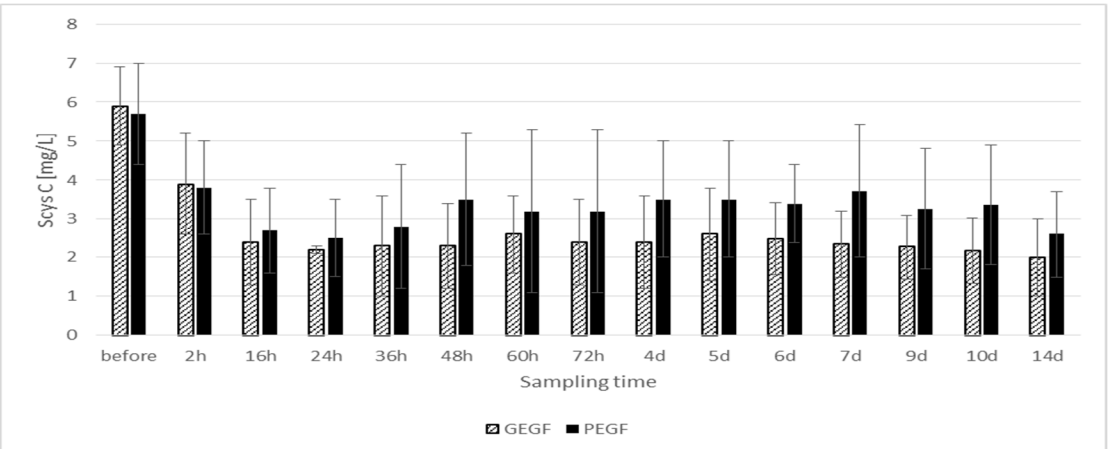
۱ Cut-off point

۲Area under curve (95% Confidence Interval)

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 سیستاتین سی در دو گروه مورد مطالعه در بازه‌ی زمانی روز قبل از پیوند تا ۱۴ روز بعد پیوند

بحث

اخیراً گسترش بیومارکرهای مختلف جهت بررسی عملکرد تاخیری کلیه پیوندی در مقایسه با روش‌های بیوشیمیائی روتین و یا تهاجمی مانند بیوپسی توجهات فراوانی را به خود جلب کرده است. به‌طور کلی بیومارکرها بیوشیمیائی در دو دسته‌ی کلاسیک و نوین قرار می‌گیرند. بیومارکرهای نوین شامل اینترلوکین ۱۸، NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)، LFABP (Liver fatty acid binding protein)، سیستاتین سی

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-09-01]

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). درمجموع مطالعات مختلف بیانگر این است که سیستاتین سی سرم با ارزش تشخیصی بهتری نسبت به کراتینین تغییرات میزان فیلتراسیون گلومرولی را در آسیب حاد کلیوی نشان می‌دهد (۱۶، ۱۷). با وجود مطالعات زیاد، اطلاعات در مورد ارزش تشخیصی سیستاتین سی سرم 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 سیستاتین سی سرم 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 اوتوآنالایزری داشت.

مطالعات اندکی روند سیستاتین سی سرم را در طول مدت‌زمان 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 دوهفته ی اول بعد از پیوند) و یا در گروه گیرندگان با رد پیوند حاد (تشخیص با بیوپسی) قرار گرفتند. در این مطالعه سیستاتین سی سرم در گیرندگان با عملکرد غیر DGFدر طول چهار روز اول بعد از پیوند به مقادیر پایه‌ای خود رسید و این کاهش سریع‌تر از کراتینین سرم صورت گرفت. درحالی‌که در گروه DGF تا روز هفدهم بعد از پیوند کاهشی در سیستاتین سی سرم مشاهده نشد با این وجود در گروه DGF در روز ۲۵ مطالعه ۳۵٪ کاهش در سیستاتین سی سرم نسبت به روز اولیه وجود داشت. در گیرندگان با رد پیوند حاد، سیستاتین سی سرم 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 اپی‌زودهای مختلف رد پیوند منجر به تغییر روند سیستاتین سی سرم می‌شود طوری که دربین روزهای پنجم تا هفتم سیستاتین سی سرم 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 ۶۴درصد مرد و ۳۶درصد 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 درحالی‌که ۱۰ نفر از گیرندگان رد پیوند حاد را نشان نشان دادند (۸ نفر با رد حاد سلولی، ۱ نفرد رد عروقی حاد (acute vascular type rejection) 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 سیستاتین سی سرمی روزهای دوم، ششم و چهاردهم نسبت به روز قبل از پیوند مشاهده نشد (۱۱).

در مطالعه‌ی حاضر، سیستاتین سی در هردو گروه مورد مطالعه در طول ۲۴ ساعت اولیه‌ی بعد از پیوند کاهش داشت به‌طوری که کاهش در گروه GEGF نسبت به گروه PEGF با سرعت بیشتری صورت گرفت. در گروه GEGF بعد از ۲۴ ساعت نوساناتی در سیستاتین سی سرمی مشاهده شد به‌طوریکه در بازه‌ی زمانی ۲۴ ساعت تا هفت روز بعد از پیوند روند افزایش نسبی وجود داشت سپس در روز دهم تا چهاردهم سیستاتین سی سرم در این گروه روند کاهشی داشت و به کم‌ترین مقدار خود در روز چهاردهم در طول مدت مطالعه رسید. در گروه PEGF نیز به‌طور مشابه‌ای کاهش سیستاتین سی سرم در ۲۴ ساعت اولیه روی داد. سیستاتین سی سرم 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 سیستاتی سی سرم مشاهده شد. به‌طور کلی روند سیستاتین سی سرمی در هر دو گروه PEGF و GEGF سه تفاوت عمده داشت ۱) سرعت کاهش کم سیستاتین سی سرم در گروه PEGF نسبت به GEGF در ۲۴ ساعت اولیه ۲) افزایش بیشتر سیستاتین سی سرم در گروه PEGF نسبت به GEGF در بازه‌ی زمانی دو تا ۷ روز بعد از پیوند ۳) کاهش بیشتر سیستاتین سی سرمی در گروه PEGF نسبت به GEGF در بازه‌ی زمانی هفت تا چهارده روز بعد از پیوند. علت کاهش کم سیستاتین سی سرمی در ۲۴ ساعت اولیه در گروه PEGF بدیهی است چراکه این گروه از بیماران با مشکل در عملکرد اولیه گرافت مواجه هستند و سیستاتین سی سرمی نیز تأیید کننده‌ی عملکرد ضعیف گرافت در این بیماران است. علت افزایش سیتاتین سی سرم در بازه‌ی زمانی ۲ تا هفت روز را می‌توان نشانگر تداوم اختلال در فیلتراسیون گلومرولی دانست که در گروه با عملکرد ضعیف گرافت مشهود بود. در نتیجه یافته‌های ما نشان داد سیستاتین سی سرم 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 function) در کنار افراد با عملکرد خوب گرافت طبقه بندی می‌شوند. به اذعان مطالعات مختلف SGF نیز همانند DGF عملکرد

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-09-01]

گرافت 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، سیستاتین 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 سیستاتین 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 و ۳) روش اندازه‌گیری سیستاتین سی. تقی‌زاده افشاری و همکارانش بیماران را براساس میزان فیلتراسیون گلومرولی تقسیم‌بندی (GFR<60 و GFR≥60) و قدرت پیش گویی سیستاتین 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 سیستاتین سی سرم نسبت به کراتینین سرم در روز سوم با حساسیت بهتری (۹۶ در برابر ۸۸/۵ درصد) می‌توانست پیش‌گویی کننده عملکرد کاهش یافته گرافت (GFR<60) باشد درحالی‌که در روز هشتم حساسیت کراتینین بیشتر از سیستاتین سی بود. در مطالعه‌ی تقی‌زاده افشاری و همکارانش از روش الایزا برای اندازه‌گیری سیستاتین 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 الایزا نسبت به روش‌های توربیدومتری گران‌تر و اجرای آن در بخش پیوند سخت می‌باشد لذا در مطالعه‌ی حاضر از روش‌های توربیدومتری استفاده شد که قابلیت پیاده‌سازی بر روی هر دستگاه اتوآنالایزری را داشت. در نتیجه استفاده ازاین‌روش 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 سیستاتین سی سرم در طول چهارده روز مطالعه در بین دو گروه PEGF و GEGF بود. علاوه بر این سیستاتین سی سرم توانایی افتراق بین دو گروه PEGF و را GEGF در روز دوم و چهارم بعد از پیوند با حساسیت و ویژگی خوبی داشت. اندازه‌گیری سیستاتین سی سرم با روش توربیدومتری قابل‌اجرا بر روی دستگاه‌های اتوآنالایزر امکان اندازه‌گیری سریع‌تر و نسبتاً ارزان را در قیاس با الایزا 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 سیستاتین سی سرم ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان نامه به شماره ثبت ۹۴-۰۱-۴۰-۱۹۶۴ که با حمایت‌های معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه صورت گرفته بود، استخراج گردید. علاوه بر این از زحمات تمام پزشکان، پرستاران و پرسنل خدمانی 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.

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

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-09-01]

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.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-09-01]

Original Article

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

Homayoun Ansari[1], Farid Javandoust Gharehbagh[2], Ali Taghizadeh Afshari[3], Hamid Reza Khalkhali[4], 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≥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±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%a. 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)

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-09-01]