

بررسی مقایسه‌ای ارزش تشخیصی سیستاتین C و کراتینین سرمی در ارزیابی

عملکرد کلیه پیوندی در بیماران گیرنده کلیه در دوران اولیه پس از پیوند

چکیده

زمینه و هدف: تشخیص زودهنگام کاهش میزان فیلتراسیون گلوبولین در روزهای نخست پس از پیوند کلیه، از اهمیت بالایی برخوردار است. پیش از این از کراتینین سرم به‌عنوان یکی از مارکرها برای این منظور استفاده می‌شده است ولی اخیراً برخی از مطالعات، سیستاتین C سرمی را نیز پیشنهاد کرده‌اند. از این‌رو، در این مطالعه، به‌طور آینده‌نگر ارزش تشخیصی سیستاتین C سرمی، در مقایسه با کراتینین در ارزیابی عملکرد کلیه پیوندی در بیماران گیرنده کلیه طی روزهای ابتدایی پس از عمل جراحی پیوند کلیه مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه آینده‌نگر، در فاصله زمانی بین مهرماه ۱۳۸۵ تا شهریور ۱۳۸۶، در ۷۸ بیمار گیرنده کلیه در روزهای سوم، هفتم و چهاردهم پس از عمل جراحی پیوند کلیه، میزان سیستاتین C و کراتینین سرمی اندازه‌گیری شد. میزان تصفیه گلوبولین (GFR) با جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته و محاسبه پاک شدگی خون از کراتینین (Creatinine Clearance) به‌عنوان استاندارد طلایی کارکرد کلیوی تعیین شد (در نقطه بحرانی ۸۰ سی‌سی بر دقیقه بر ۱/۷۳ مترمربع). متغیرهای جنس، سن، شاخص توده بدنی، بیماری زمینه‌ای مستعدکننده نارسایی کلیوی و مدت زمان دیالیز قبل از عمل، توسط پرسشنامه ثبت شدند. نتایج با استفاده از همبستگی آماری Spearman و Receiver operating curve (ROC) تحلیل شدند.

یافته‌ها: از مجموع ۷۸ بیمار گیرنده کلیه، ۵۱ بیمار (۶۵/۴٪) مرد و ۲۷ بیمار (۳۴/۶٪) زن بودند. میانگین سن بیماران ۳۶/۳۶±۱۳/۲۴ سال بود. میانگین شاخص توده بدنی ۲۲/۳۶±۲/۴۶ کیلوگرم بر متر مربع بود. بین سطح سرمی سیستاتین C و کراتینین در روزهای سوم، هفتم و چهاردهم پس از عمل جراحی پیوند کلیه، ارتباط معناداری وجود داشت ($p < 0.001$). منحنی‌های ROC نشان دادند که سیستاتین C سرمی نسبت به کراتینین نشانگر سرمی برتری در روز هفتم پس از عمل جراحی در تشخیص کاهش عملکرد کلیوی ($GFR < 80$) می‌باشد ($AUC = 0.794$) و در نقطه بحرانی ۲۲۴۶ نانوگرم بر سی‌سی، حساسیت و ویژگی بترتیب ۶۷/۷٪ و ۷۷/۹٪ دارد. ($P = 0.023$) و در نقطه بحرانی ۲۲۴۶ نانوگرم بر سی‌سی، حساسیت و ویژگی بترتیب ۶۷/۷٪ و ۷۷/۹٪ دارد. متغیرهای جنس، سن و شاخص توده بدنی بر میزان سیستاتین C سرمی تأثیری نداشتند ($p > 0.05$).

نتیجه‌گیری: سیستاتین C سرمی تست تشخیصی حساس‌تر و دقیق‌تری نسبت به کراتینین در ارزیابی کاهش عملکرد کلیه پیوندی در بیماران گیرنده کلیه در هفته اول پس از عمل جراحی پیوند کلیه می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: ۱- سیستاتین C ۲- کراتینین ۳- کلیه پیوندی

* دکتر محمدجواد سلیمانی I

دکتر محمدعلی زرگر شوشتری II

دکتر حسین شاهرخ III

دکتر حسین حبیب اخپاری IV

دکتر رضا کفاش نیری IV

دکتر سید محمد فرشته‌نژاد V

دکتر مژگان عسگری VI

تاریخ دریافت: ۸۷/۳/۲۷، تاریخ پذیرش: ۸۷/۸/۱۱

مقدمه

می‌دهد، ولی به مقدار زیادی با جنس، سن، وزن، توده غلظت کراتینین سرمی فقط وقتی که میزان تصفیه گلوبولین بیش از ۵۰٪ کاهش یافته است، افزایش

کراتینین سرمی، شایع‌ترین نشانگر برای ارزیابی عملکرد کلیه پیوندی می‌باشد و میزان غلظت سرمی آن معمولاً میزان تصفیه گلوبولین (Glomerular Filtration Rate) را نشان

این مطالعه با استفاده از حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران در قالب طرح تحقیقاتی انجام گردیده است. (I) استادیار و فوق تخصص کلیه و مجاری ادراری تناسلی، بیمارستان شهید هاشمی‌نژاد، میدان ونک، خیابان ولی‌عصر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران (* مؤلف مسؤول).

(II) دانشیار و فوق تخصص کلیه و مجاری ادراری تناسلی، بیمارستان شهید هاشمی‌نژاد، میدان ونک، خیابان ولی‌عصر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران.

(III) استادیار و فوق تخصص کلیه و مجاری ادراری تناسلی، بیمارستان شهید هاشمی‌نژاد، میدان ونک، خیابان ولی‌عصر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران.

(IV) دستیار کلیه و مجاری ادراری تناسلی، بیمارستان شهید هاشمی‌نژاد، میدان ونک، خیابان ولی‌عصر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران.

(V) پزشک عمومی، دانشجوی MPH، کمیته پژوهشی دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران.

(VI) استادیار و متخصص آسیب‌شناسی، بیمارستان شهید هاشمی‌نژاد، میدان ونک، خیابان ولی‌عصر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران.

بیماری‌های قلبی، ریوی و کبدی نبودند، تحت عمل جراحی پیوند کلیه قرار گرفتند. پس از عمل جراحی، بمدت ۲ هفته، در بخش پیوند بیمارستان شهید هاشمی‌نژاد بستری شدند و تحت بررسی قرار گرفتند.

متغیرهای سن، جنس، شاخص توده بدنی (Body Mass Index)، بیماری زمینه‌ای مستعدکننده نارسایی کلیوی و مدت زمان دیالیز قبل از عمل، توسط پرسشنامه ثبت شدند. از خون تمام بیماران در روزهای سوم، هفتم و چهاردهم پس از عمل جراحی پیوند کلیه نمونه‌گیری، انجام و میزان کراتینین سرمی اندازه‌گیری شد. سپس هر یک از نمونه‌های سرمی فوق در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. آنگاه با استفاده از دستگاه نفلومتر (Nephelometer) با روش Immunoassay، میزان سیستماتین C نمونه‌ها اندازه‌گیری شد. میزان تصفیه گومرولی با جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته و اندازه‌گیری میزان پاک‌شدگی خون از کراتینین (Creatinine Clearance) در روزهای سوم، هفتم و چهاردهم پس از عمل جراحی پیوند به‌عنوان استاندارد طلائی عملکرد کلیوی و با فرمول زیر محاسبه شد:

$$GFR = \frac{UrineCr \times 24hUrineVolume}{SerumCr \times 1440}$$

سطح سرمی سیستماتین C و کراتینین سرم با میزان تصفیه گومرولی در هر بیمار مقایسه شد. ضمناً نقطه بحرانی (cut off) تصفیه گومرولی ۸۰ سی‌سی بر دقیقه بر ۱/۷۳ مترمربع منظور شد و مقادیر کمتر از آن، مشکوک به حمله پس‌زدگی حاد کلیه پیوندی (acute graft rejection) تلقی شد.

رژیم دارویی سرکوبگر ایمنی نیز پس از عمل شامل موارد زیر بود:

۱- کورتیکواستروئید: آمپول وریدی Methylprednisolon

به میزان ۱ گرم طی ۳ روز اول پس از عمل جراحی تزریق شد همچنین قرص prednisolone به میزان ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن طی هفته اول پس از عمل

می‌یابد. همچنین ترشح یا بازجذب کراتینین در توبول عضلانی و عوامل تغذیه‌ای در ارتباط است، بعلاوه کلیوی، غیرقابل پیش‌بینی بوده و متاثر از برخی داروها و مواد اندوژن (Endogene) می‌باشد.

از هنگام پیدایش روش‌های حساس آزمایشگاهی مانند Automated Immunoassay و Eliza، سیستماتین C سرمی به‌عنوان نشانگر جایگزین کراتینین برای ارزیابی تصفیه گومرولی مطرح شده است.

سیستماتین C سرمی یک پروتئین با ۱۲۲ اسید آمینه و وزن ملکولی پایئن (۱۳ کیلودالتون) می‌باشد که آنزیم سیستماتین پروتئیناز را مهار می‌کند و در تمام سلولهای هسته دار بدن وجود دارد. میزان غلظت سرمی سیستماتین C در بالغین و کودکان بالای یکسال، یکسان است (تقریباً ۱۰۰۰ نانوگرم بر سی‌سی). سیستماتین C با داشتن وزن ملکولی پائین و بار مثبت از غشای گومرولی آزادانه عبور کرده و در توبول نزدیک بازجذب می‌گردد.^(۱) همچنین در یک فرد سالم تغییر قابل توجهی در سطح سرمی سیستماتین C طی شبانه روز دیده نمی‌شود ولی میزان متوسط اختلاف روز به روز آن به ۱۳٪ می‌رسد که بسیار بالاتر از کراتینین می‌باشد.^(۲) در بیماران گیرنده کلیه در مواردی که میزان تصفیه گومرولی به‌طور حاد کاهش یافته است، سیستماتین C در مقایسه با کراتینین سرمی به‌عنوان نشانگر حساس‌تری در تشخیص کاهش عملکرد کلیه پیوندی در روزهای اولیه پس از عمل جراحی پیوند کلیه مطرح شده است. این مطالعه آینده‌نگر با هدف مقایسه ارزش تشخیصی سیستماتین C سرمی در برابر کراتینین در ارزیابی عملکرد کلیه پیوندی در بیماران گیرنده کلیه طی روزهای ابتدایی پس از عمل جراحی پیوند کلیه انجام گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه آینده‌نگر از مهرماه ۱۳۸۵ تا شهریور ۱۳۸۶، ۷۸ بیمار با نارسایی کلیوی که مبتلا به

(۳۴/۶٪) زن بودند. میانگین سن بیماران $39/06 \pm 13/36$ سال و میانگین شاخص توده بدنی $22/36 \pm 3/48$ کیلوگرم بر متر مربع و میانگین مدت زمان دیالیز قبل از عمل $18/71 \pm 15/42$ ماه بود. ۶۵ بیمار (۸۳/۴٪)، بیماری زمینه‌ای مستعدکننده نارسایی کلیوی داشتند که عبارت بودند از:

- ۱- فشار خون بالا، ۳۱ بیمار (۴۰/۳٪)
 - ۲- بیماری‌های گلومرونفریت، ۱۵ بیمار (۱۹/۵٪)
 - ۳- دیابت شیرین، ۱۴ بیمار (۱۸/۲٪)
 - ۴- بیماری کلیه با کیست‌های متعدد بالغین، ۳ بیمار (۳/۹٪)
 - ۵- مئانه نوروژنیک، ۲ بیمار (۲/۵٪)
- میانگین مقادیر سرمی سیستماتین C و کراتینین در روزهای سوم، هفتم و چهاردهم پس از عمل جراحی پیوند کلیه در جدول شماره ۱ نوشته شده است.

جدول شماره ۱- میانگین سطح سرمی سیستماتین C و کراتینین و میزان تصفیه گومرولی در روزهای سوم، هفتم و چهاردهم پس از پیوند

سیستماتین C ۷۰۰-۱۵۰۰ نانوگرم بر سی‌سی)	کراتینین (۱/۵- ۰/۷ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) (سی‌سی)	میزان تصفیه گومرولی (GFR) ۸۰-۱۲۰ سی‌سی بر دقیقه بر ۱/۷۳ متر مربع
روز سوم	2492 ± 1680	$1/65 \pm 1/20$
روز هفتم	4144 ± 3101	$1/48 \pm 1/09$
روز چهاردهم	2560 ± 3790	$1/36 \pm 0/99$

در مجموع، مقادیر سرمی سیستماتین C با مقادیر سرمی کراتینین در روزهای سوم، هفتم و چهاردهم پس از عمل جراحی ارتباط معنادار داشت ($p < 0/001$) (نمودار شماره ۱).

در روزهای سوم، هفتم و چهاردهم به ترتیب (۹۱٪) ۷۱، (۸۳/۳٪) ۶۵ و (۸۵/۹٪) ۶۷ نفر از بیماران، $GFR < 80$ داشتند.

نتایج آزمون آماری Repeated Measurement ANOVA نشان داد که تغییرات سطح سرمی کراتینین ($P = 0/005$)

جراحی تجویز گردید و سپس به میزان ۵ میلی‌گرم هر هفته کاهش یافت.

۲- قرص Mycophenolate Mofetile (Cellcept): به میزان ۲ گرم روزانه تجویز شد. البته در صورت حساسیت به این دارو یا بروز اسهال، قرص Azathioprine به میزان ۵۰ میلی‌گرم روزانه جایگزین شد.

۳- قرص Cyclosporine (Sandimun) به میزان ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در صورتیکه کراتینین سرمی بیمار کمتر از ۲ بود تجویز شد.

بیماران گیرنده کلیه در صورتیکه هر یک از نشانه‌های تورم دردناک محل کلیه پیوندی، افزایش وزن، کاهش حجم ادرار، افزایش دفع پروتئین در ادرار یا تب را داشتند، مشکوک به حمله پس زدگی حاد کلیه پیوندی در نظر گرفته شدند.

نهایتاً اطلاعات جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار آماری SPSS v. 13 مورد آنالیز قرار گرفت. در آنالیز توصیفی،

شاخص‌های مرکزی مانند درصد فراوانی و میانگین و نیز شاخص‌های پراکنندگی از قبیل انحراف از معیار (Standard Deviation) و انحراف از میانگین (Standard Error of Mean) گزارش گردید. در این مطالعه همبستگی (Correlation) سیستماتین C سرمی با کراتینین سرمی، میزان تصفیه گومرولی، جنس، سن، شاخص توده بدنی و مدت زمان دیالیز قبل از عمل، با استفاده از روش آماری Spearman بررسی شد. حساسیت (Sensitivity) و ویژگی (Specificity) سیستماتین C و کراتینین سرمی در تشخیص کاهش تصفیه گومرولی ($GFR < 80$) در بیماران گیرنده کلیه با Receiver Operating Curve (ROC) تعیین شد. لازم به ذکر است در تمامی آزمون‌های آماری، سطح معنی‌داری معادل ۹۵٪ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

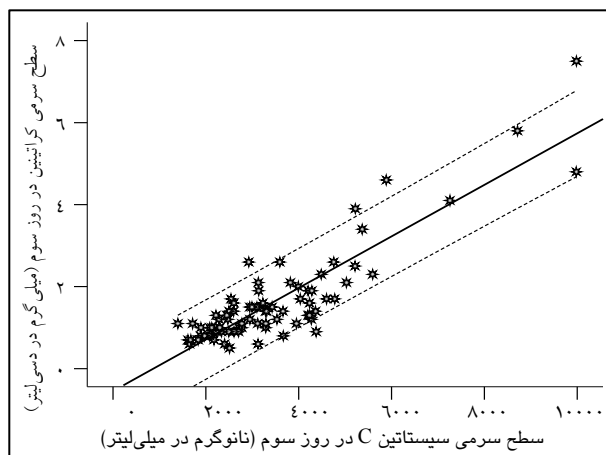
از مجموع ۷۸ بیمار با نارسایی کلیوی که تحت پیوند کلیه قرار گرفتند، ۵۱ بیمار (۶۵/۴٪) مرد و ۲۷ بیمار

در این سه روز و نیز سیستاتین C معنی‌دار می‌باشد ($P=0/026$). سطح سرمی سیستاتین C در بیماران گیرنده با کاهش عملکرد کلیه پیوندی ($GFR < 80$) در روز هفتم پس از عمل جراحی به‌طور معنادار بالاتر بود ($p=0/028$). در بررسی با منحنی‌های ROC (نمودار شماره ۲) مشخص شد که سیستاتین C نسبت به کراتینین، نشانگر سرمی بهتری در تشخیص موارد کاهش عملکرد کلیه پیوندی ($GFR < 80$) در روز هفتم پس از عمل جراحی در نقطه بحرانی ۲۲۴۶ نانوگرم بر سی‌سی با حساسیت و ویژگی به ترتیب ۶۷/۷٪ و ۷۷/۹٪ می‌باشد ($AUC = 0/694$ و $P = 0/028$) لیکن ارتباط مقادیر سیستاتین C سرمی با مقادیر کاهش یافته عملکرد کلیه پیوندی ($GFR < 80$) در روزهای سوم و چهاردهم پس از عمل جراحی معنادار نبود ($P = 0/126$ و $P = 0/057$) (نمودار شماره ۲). همچنین منحنی‌های ROC نشان دادند که کراتینین سرمی در تشخیص کاهش عملکرد کلیه پیوندی ($GFR < 80$) در روز چهاردهم پس از عمل جراحی نشانگر سرمی بهتری نسبت به سیستاتین C می‌باشد ($AUC = 0/707$ و $P = 0/02$) و در نقطه بحرانی ۱/۰۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر دارای حساسیت و ویژگی یکسان (۶۴٪) می‌باشد. (نمودار شماره ۲)

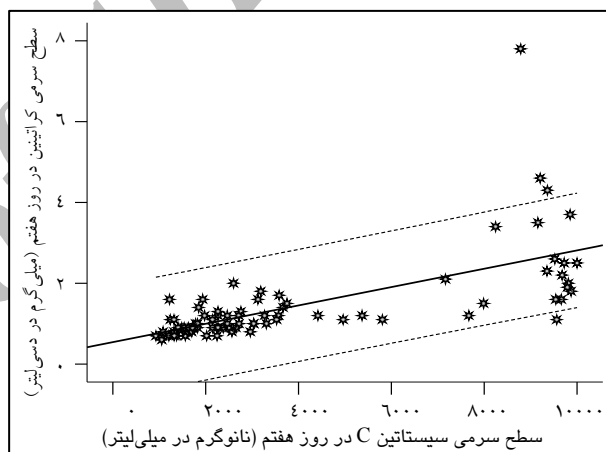
در طی دوره ۱۴ روزه پس از عمل جراحی در ۴ بیمار (۵٪) حمله پس‌زدگی حاد کلیه پیوندی در روزهای چهارم، ششم، هفتم و یازدهم پس از عمل اتفاق افتاد که با اسکن ایزوتوپ TC99- Diethylentriamine Pentaacetic Acid تأیید شدند. در ۲ مورد که حمله پس‌زدگی حاد در روزهای ۷ و ۱۱ تشخیص داده شد، میانگین مقادیر سیستاتین C سرمی (۶۵۴۲ نانوگرم بر سی‌سی) نسبت به کراتینین (۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) افزایش چشمگیری داشت.

هیچکدام از عوامل جنس، سن، شاخص توده بدنی و مدت زمان دیالیز قبل از عمل، با مقادیر سیستاتین C سرمی ارتباط معناداری نداشتند ($p > 0/05$).

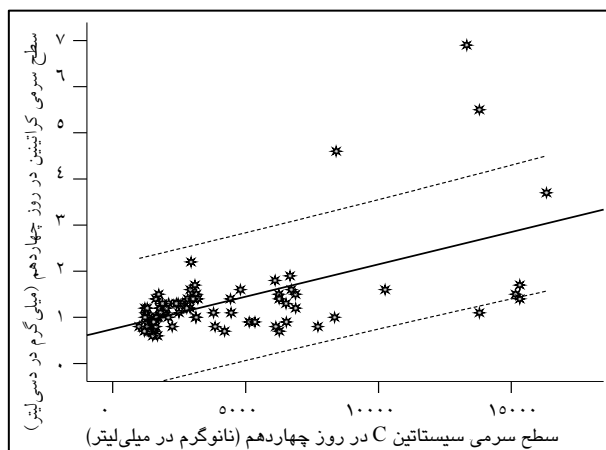
روز سوم



روز هفتم



روز چهاردهم



نمودار شماره ۱- همبستگی آماری معنادار بین سطوح سرمی سیستاتین C و کراتینین در روزهای سوم ($r=0/748$, $p < 0/001$)، هفتم ($r=0/706$, $p < 0/001$) و چهاردهم پس از عمل جراحی پیوند کلیه ($r=0/515$, $p < 0/001$)

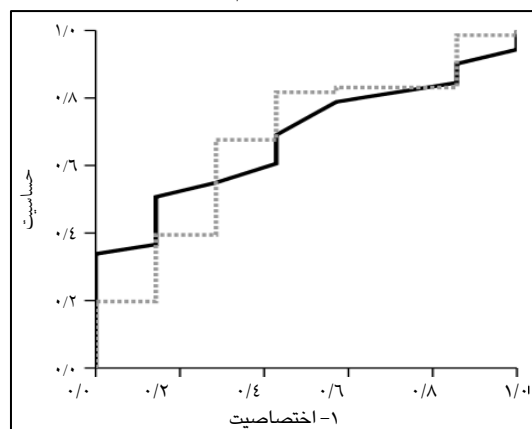
بحث

تشخیص بموقع تغییرات ایجاد شده در عملکرد کلیه پیوندی در روزهای اولیه پس از عمل جراحی پیوند کلیه از اهمیت زیاد برخوردار است زیرا هرگونه تأخیر در تشخیص، منجر به پس زدگی کلیه پیوندی و در نتیجه بروز مجدد نارسایی کلیوی و نیاز به دیالیز خواهد شد.

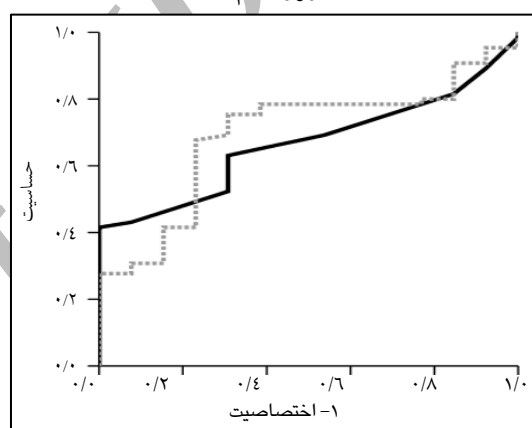
حمله پس زدگی حاد کلیه پیوندی (Acute Renal Graft Rejection) به‌طور عمده در ۶-۴ هفته اول پس از عمل جراحی اتفاق می‌افتد و معمولاً زودتر از روز پنجم ایجاد نمی‌شود ولی ممکن است در هر زمانی پس از عمل جراحی، بیمار را گرفتار سازد. این عارضه معمولاً با تورم دردناک محل کلیه پیوندی، افزایش وزن، تب، افزایش فشار خون و افزایش دفع پروتئین در ادرار تشخیص داده می‌شود. لیکن در بسیاری از موارد در بیمار گیرنده کلیه علامتی ندارد یا ممکن است در بیمارانی که داروهای سرکوبگر ایمنی مانند سیکلوسپورین دریافت می‌کنند، بدون علامت باشد. بنابراین وجود تست تشخیصی که بتواند هر گونه کاهش در عملکرد کلیه پیوندی را به‌طور سریع نشان دهد، لازم به نظر می‌رسد.

اخیراً مطالعات متعددی، سیستاتین C سرمی را به‌عنوان تست تشخیصی بهتری نسبت به کراتینین سرمی در پیشگویی تغییرات عملکرد کلیه پیوندی در دوران اولیه پس از عمل جراحی مطرح نموده‌اند.^(۳-۸) به‌طور نمونه، Herget-Rosenthal و همکارانش در مطالعه‌ای مشابه حساسیت سیستاتین C را در روزهای اول، دوم و سوم پس از عمل به‌ترتیب معادل ۵۰٪، ۷۰٪ و ۸۰٪ محاسبه کردند. در این مطالعه ویژگی سیستاتین C برابر ۱۰۰٪ گزارش شد.^(۱) ارقام بدست آمده در مورد حساسیت این مارکر، تقریباً مشابه حساسیت گزارش شده در روز هفتم برای سیستاتین C در مطالعه حاضر است (۶۷/۷٪). البته این ارقام در برخی از مطالعات، بالاتر نیز بوده است. در آخرین مطالعه Le Bricon و

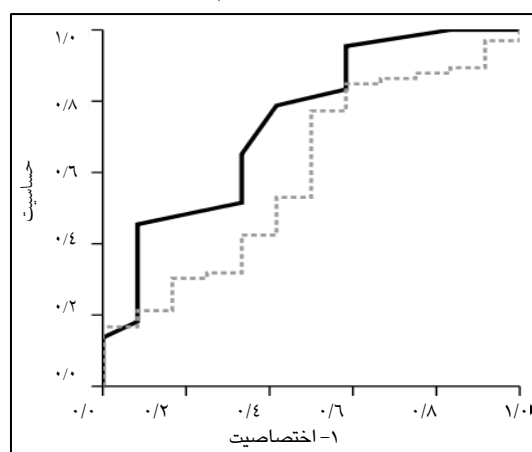
روز سوم



روز هفتم



روز چهاردهم



نمودار شماره ۲- منحنی ROC حساسیت و ویژگی سیستاتین C (نقطه چین خاکستری) و کراتینین سرمی (ممتد مشکی) در تشخیص کاهش عملکرد کلیوی (GFR < ۸۰) در روز سوم (AUC_{cr} = ۰/۶۷۹, p = ۰/۱۲۰), هفتم (AUC_{cr} = ۰/۶۷۹, p = ۰/۲۸), و روز چهاردهم پس از پیوند کلیه (AUC_{cr} = ۰/۶۶۵, p = ۰/۰۱۱) در مقابل (AUC_{cys} = ۰/۴۶۰, p = ۰/۰۵۷۰) در مقابل (AUC_{cys} = ۰/۷۰۷, p = ۰/۰۲۹).

این عوامل تأثیری بر سطح سیستاتین سرمی نداشتند. افزایش سطح سیستاتین C در بیماری‌های قلبی، کبدی، تیروئیدی و روماتولوژیک و مصرف کورتیکواستروئیدها نشان داده شده است.^(۱۷و۱۸)

با توجه به اینکه در مطالعه حاضر بیماران گیرنده کلیه حداکثر میزان کورتیکواستروئیدها را طی هفته اول پس از عمل جراحی دریافت می‌کردند، این تأثیرپذیری سیستاتین C از مصرف کورتیکواستروئید می‌تواند یکی از نقیصه‌های مطالعه حاضر باشد. از طرفی با توجه به آنکه هزینه اندازه‌گیری میزان سرمی سیستاتین C نسبت به کراتینین حدود ۱۵ برابر می‌باشد،^(۱۵) قطعاً نمی‌تواند به‌عنوان تست غربالگری برای بررسی عملکرد کلیوی باشد و همچنین کاربرد روزانه آن به‌عنوان تستی که کارکرد کلیوی را نشان دهد زیر سوال می‌رود. بنابراین اندازه‌گیری سیستاتین C سرمی می‌بایستی محدود به شرایط خاصی شود مثلاً بیماران گیرنده کلیه که خیلی چاق باشند یا حجم توده عضلانی کوچکی دارند و مشکوک به حمله پس زدگی حاد کلیه پیوندی طی هفته اول پس از عمل جراحی باشند.

نتیجه‌گیری

سیستاتین C سرمی تست تشخیصی حساس‌تر و دقیق‌تری نسبت به کراتینین در برآورد کاهش عملکرد کلیه پیوندی در بیماران گیرنده کلیه در هفته اول پس از عمل جراحی می‌باشد و می‌تواند حمله پس زدگی حاد کلیه پیوندی را زودتر تشخیص دهد. عوامل جنس، سن، شاخص توده بدنی و مدت زمان دیالیز قبل از عمل جراحی پیوند کلیه، بر سطح سیستاتین C سرمی تأثیری ندارند.

تقدیر و تشکر

محققین این طرح پژوهشی بر خود لازم می‌دانند از معاونت محترم تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی ایران که این طرح پژوهشی را تحت حمایت مالی و معنوی خود قرار دادند، تشکر و قدردانی نمایند.

همکارانش در این رابطه در سال ۲۰۰۵، مقادیر حساسیت و ویژگی سیستاتین C به ترتیب برابر ۸۸٪ و ۹۷٪ گزارش شد.^(۹)

از سوی دیگر این مطالعات بیانگر این مطلب هستند که متوسط میزان تغییرات سرمی روز به روز سیستاتین C حدود ۱۳٪ می‌باشد که خیلی بیشتر از کراتینین سرمی می‌باشد^(۳) و با داشتن این دامنه وسیع تغییرات، ارتباط بیشتری با میزان تصفیه گلوبولین نسبت به کراتینین دارد. همچنین وقتی میزان تصفیه گلوبولین کلیه پیوندی در روزهای ابتدایی پس از عمل جراحی به میزان چشمگیری کاهش می‌یابد (مثلاً از ۱۰۰ به ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه می‌رسد) و میزان کراتینین سرمی فقط افزایش اندکی نشان می‌دهد.

در چندین مطالعه بین سطح سرمی سیستاتین C با کراتینین در بیماران با نارسایی کلیوی، ارتباط قوی گزارش شده است، بویژه وقتی میزان تصفیه گلوبولین کمتر از ۸۰ میلی‌لیتر در دقیقه باشد.^(۱۱-۱۳) در بیماران بررسی شده در مطالعه حاضر نیز تغییرات سرمی سیستاتین C بموازات تغییرات سرمی کراتینین در روزهای سوم، هفتم و چهاردهم پس از عمل جراحی بود ($p < 0/001$). همچنین وقتی میزان عملکرد کلیه پیوندی کاهش می‌یافت ($GFR < 80$)، سیستاتین C با کراتینین در روزهای سوم و چهاردهم پس از عمل جراحی ارتباط معنی‌داری داشت ($p < 0/05$).

در مطالعه حاضر سیستاتین C سرمی حساسیت بیشتری در تشخیص کاهش عملکرد کلیه پیوندی ($GFR < 80$) در روز هفتم پس از عمل جراحی نسبت به کراتینین داشت که این یافته مشابه سایر مطالعات انجام شده می‌باشد که ارزش تشخیصی برتر سیستاتین C را نسبت به کراتینین در دوران اولیه پس از عمل جراحی پیوند کلیه نشان می‌دهد.^(۶-۷، ۱۴، ۱۵)

در مورد این موضوع که سیستاتین C تحت تأثیر عوامل غیرکلیوی مانند سن، جنس، وزن، توده عضلانی و نژاد قرار می‌گیرد، اتفاق نظر وجود ندارد،^(۱۶) ولی در مطالعه حاضر،

فهرست منابع

- 1- Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function- a review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 389.
- 2- Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998; 44: 1535-9.
- 3- Richard E, Shleibner S, Talbot D. The European Tacrolimus Multicenter renal study group. An exploratory analysis of prognostic factors for patient outcome during the first year following renal transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30(4):1386-8.
- 4- Risch L, Blumberg A, Huber AR. Assessment of renal function in renal transplant patients using cystatin C, A comparison to other renal function markers and estimates. *Ren Fail* 2001; 23(3-4):439-48.
- 5- Christensson A, Ekberg J, Grubb A, Ekberg H, Lindstrom V, Lilja H. Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than creatinine in renal transplantation. *Nephrom Physiol*, 2003; 94 (2): P 19- 27.
- 6- Herget-Rosenthal S, Pietruch F, Volbracht L, Philip T, Kribben A. Serum cystatin C- a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration rate after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol*, 2005 Jul ;64 (1): 41- 6.
- 7- White C, Akbari A, Hussain N, Diuh L, Fille G, Lepage N, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: A comparison between serum creatinine and cystatin C- base methods. *J Am Soc Nephrol* 2005 Dec; 16 (2): 3763- 70.
- 8- Kocak H, Oner Iyidogan Y, Gurdol F, Kocak T, Nanc I, Genc S. Cystatin- C and creatinine as indices of glomerular filtration rate in the immediate follow up of renal transplant patients. *Clin Exp Med* 2005 May; 5 (1): 14- 9.
- 9- Le Bricon T, Leblanc I, Benlakehal M, Gay-Bellile C, Erlich D, Boudaoud S. Evaluation of renal function in intensive care: plasma cystatin C vs. creatinine and derived glomerular filtration rate estimates. *Clin Chem Lab Med* 2005;43(9):953-7.
- 10- Nikson- Ehle P, Grubb A. New marker for determination of GFR, iohexol clearance and cystatin C serum concentration. *kidney int* 1994;46: 17-19.
- 11- Kyse- Andersen J, Schmidt C, Nordir G, Andersson B, Nilsson- Ehle P, Lindstorm V, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid automated particle- enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin chem* 1994; Uo:1921- 6.
- 12- Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al: Serum cystatin C: a replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR. *Kidney Int (suppl.)* 1994; 46: S 20-21.
- 13- Plebani M, Dall Amico R, Mussap M, Moutioni G, Ruzzante N, Marsilio R, et al. Is serum cystatin C a sensitive marker of glomerular filtration rate (GFR)? A preliminary study of renal transplant patients. *Renal fail* 1998;20: 303- 9.
- 14- Le Bricon T, Thevet E, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D. Changes in plasma cystatin C and renal transplantation and acute rejection in adults. *Clin Chem* 1999; 45 (12): 2243- 9.
- 15- Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem.* 2000; 46(8 Pt 1):1206-7.
- 16- Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al: Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kid Int* 2004; 65: 1416-21.
- 17- Mendiluce A, Bustamante J, Martin D, Santos M, Bustamante R, Pascual P, et al. Cystatin C as marker of renal function in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2005; 37 (9): 3844-7.
- 18- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta- analysis. *Am J Kidney Ds* 2002;40 (2): 221- 6.

Comparison Study of the Diagnostic Values of Serum Cystatin C and Creatinine in the Assessment of Renal Function in the Early Follow-up of Renal Transplant Patients

*M. J. Soleimani, MD^I M. A. Zargar Shoushtari, MD^{II}
 H. Shahrokh, MD^{III} H. Habib Akhyari, MD^{IV}
 R. Kaffash Nayyeri, MD^{IV} S. M. Fereshtehnejad, MD^V
 M. Asgari, MD^{VI}

Abstract

Background & Aim: Early detection of decreasing glomerular filtration rate (GFR) is critical to prevent graft rejection in post-transplantation period. Serum creatinine has several drawbacks as a marker of GFR, so serum cystatin C has been proposed as an alternative GFR marker. Thus, we prospectively evaluated the diagnostic value of cystatin C measurements compared with serum creatinine in the early postoperative phase.

Patients and Method: In 78 renal recipients, serum creatinine and cystatin C were measured on the 3rd, 7th and 14th days of post-transplantation period. GFR was established by creatinine clearance with the cut-off point of 80 ml/min/1.73 m². The correlation between serum creatinine and cystatin C with GFR was determined. Sensitivity and specificity of these markers were analyzed by ROC procedures.

Results: There were 78 renal recipients (51 males and 27 females) with the mean age of 34.56 ± 13.36 years and mean body mass index (BMI) of 22.36 ± 3.46 kg/m². Serum cystatin C was not influenced by gender, age and BMI. There was a significant correlation between serum creatinine and cystatin C levels with GFR on the 3rd, 7th, and 14th days (P < 0.001). Analysis with ROC procedures showed a decrease in GFR (GFR < 80 ml/min/1.73 m²) on the 7th day (P = 0.023, AUC = 0.694). Sensitivity and specificity of serum cystatin C were 67.7% and 77.9% respectively with the cut-off point of 2264 ng/ml.

Conclusion: Cystatin C has good sensitivity to estimate the renal function in the early post-transplantation period, but its value as a marker of GFR is decreased at the end of the first week.

Key Words: 1) Cystatin C 2) Creatinine 3) Transplanted Kidney

This study was conducted as a research plan under the financial support of Iran University of Medical Sciences and Health Services.

I) Assistant Professor of Nephrology. Shahid Hasheminejad Hospital. Vali-Asr Ave., Vanak Sq., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)

II) Associate Professor of Nephrology. Shahid Hasheminejad Hospital. Vali-Asr Ave., Vanak Sq., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

III) Assistant Professor of Nephrology. Shahid Hasheminejad Hospital. Vali-Asr Ave., Vanak Sq., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

IV) Resident of Nephrology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

V) General Practitioner. MPH Student. Member of Students' Research Committee. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

VI) Assistant Professor of Pathology. Shahid Hasheminejad Hospital. Vali-Asr Ave., Vanak Sq., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.