

بررسی اثرات کوتاه مدت و بلند مدت کارکرد دیررس کلیه پیوندی (DGF) بر بقای پیوند در کودکان تحت پیوند کلیه

چکیده

زمینه و هدف: کارکرد دیررس کلیه پیوندی یا (DGF) Delayed Graft Function، به طور کلی با اولیگوری یا نیاز به دیالیز در هفته اول بعد از پیوند مشخص می‌شود. این پدیده، می‌تواند پیامدهای زودرس و یا دیررس برای بقای پیوند آلوگرافت داشته باشد. تاکنون، مطالعات محدودی در مورد عملکرد دیررس کلیه پیوندی (DGF) و عوارض آن در پیوند کلیه کودکان انجام شده‌است که اکثر این مطالعات، تاثیر DGF را تنها بر کارکرد کوتاه مدت کلیه پیوندی قابل توجه دانسته‌اند. از این رو، این مطالعه با هدف بررسی اثرات کوتاه مدت و بلند مدت کارکرد دیررس کلیه پیوندی (DGF) بر بقای پیوند در کودکان تحت پیوند کلیه انجام گرفت.

روش بررسی: این مطالعه، به روش هم‌گروهی تاریخی (historical cohort) بر روی ۲۳۰ کودک که بین سال‌های ۱۳۶۴ تا ۱۳۸۴ در بیمارستان لیبافی‌نژاد شهر تهران تحت پیوند کلیه قرار گرفتند، انجام شد. بیماران به ۲ گروه تقسیم شدند: گروه A یا «مورد» شامل ۴۷ کودک که دارای کارکرد دیررس کلیه پیوندی (DGF) بودند و گروه B یا «شاهد» شامل ۱۸۳ کودک بدون کارکرد دیررس کلیه پیوندی (DGF). در این مطالعه، عوامل خطر DGF و اثرات آن روی عملکرد کلیه در طی یک سال اول، بقای طولانی مدت پیوند و عوارض پس از پیوند مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. در آنالیز تحلیلی داده‌ها از Kaplan-Meier و مدل Logistic regression استفاده شد.

یافته‌ها: شیوع از دست رفتن کلیه پیوندی در انتهای این مطالعه، به طور واضحی در گروه DGF (دارای کارکرد دیررس کلیه پیوندی) شایعتر است (۵۳/۲٪ در برابر ۲۲/۴٪ و $P < 0.001$). میانگین مدت بقاء پیوند (SEM=۱۲/۴۱) در گروه A (دارای DGF) و (SEM=۶/۱۷) در گروه B (بدون DGF) می‌باشد ($P < 0.001$). همچنین، میزان بقای پیوند در کودکان بدون DGF، ۹۴/۹٪ در سال اول، ۹۱/۹٪ در سال سوم، ۸۳/۹٪ در سال پنجم، ۷۹/۲٪ در سال هفتم و ۷۲٪ در سال دوازدهم بعد از پیوند بوده است. در حالی که در بیماران دارای DGF، ۷۵/۶٪ در سال اول، ۵۳/۲٪ در سال سوم، ۴۷/۲٪ در سال پنجم و ۳۱/۹٪ در سال هشتم بعد از پیوند بوده است. دیالیز قبل از پیوند ($P = 0.029$)، رد پیوند حاد ($P < 0.001$)، پروتکل تضعیف سیستم ایمنی فاقد Celcept ($P < 0.001$) و وجود DGF ($P < 0.001$) عوامل خطر بارز برای از دست رفتن کلیه پیوندی در آینده شناخته شدند. نتیجه‌گیری: نتیجه مطالعه حاضر نشان می‌دهد که کارکرد دیررس کلیه پیوندی به طور مشخص و مستقل روی بقای پیوند اثر سوء می‌گذارد و نتایج کوتاه مدت و بلند مدت پیوند را بدتر می‌کند. از این رو، به نظر می‌رسد جلوگیری از بروز کارکرد دیررس کلیه پیوندی (DGF) یکی از مهمترین فاکتورها در پیشرفت بقای پیوند کلیه است.

کلیدواژه‌ها: ۱- کارکرد دیررس کلیه پیوندی ۲- پیوند کلیه ۳- کودکان ۴- بقاء پیوند

تاریخ دریافت: ۸۶/۵/۲۱، تاریخ پذیرش: ۸۶/۶/۱۲

مقدمه

نارسایی کلیوی که بعد از پیوند کلیه باقی می‌ماند، کارکرد دیررس کلیه پیوندی یا (DGF) Delayed Graft Function خوانده می‌شود. تعریف DGF در مطالعات مختلف متفاوت

- استادیار و متخصص کودکان، فوق تخصص نفرولوژی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.
- متخصص کودکان، فلوشیپ نفرولوژی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.
- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، کمیته پژوهشی دانشجویی، اتوبان همت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (*مؤلف مسؤول).
- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.
- استادیار و متخصص اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

از این رو، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر کارکرد دیررس کلیه پیوندی بر روی نتیجه کلیه پیوند شده آلوگرافت در کودکان به انجام رسید. ضمناً، از آنجایی که عملکرد کلیه پیوندی در سال اول و همچنین رد پیوند به صورت حاد، عوامل تأثیرگذار مهمی برای نتیجه دیررس پیوند هستند^(۱۰-۱۲)، لذا در این مطالعه تأثیر DGF بر از دست رفتن پیوند، پیش آگهی طولانی مدت و بقای پیوند به طور مستقل نیز مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

این مطالعه، به روش هم‌گروهی تاریخی (historical cohort) بر روی ۲۳۰ کودک که بین سال‌های ۱۳۶۴ تا ۱۳۸۴ در بیمارستان لبافی‌نژاد شهر تهران برای اولین بار تحت پیوند کلیه قرار گرفتند، انجام شد.

همه کلیه‌های پیوندی از اهداءکنندگان زنده بود. کلیه‌ها، براساس معیارهای جور بودن و اختصاصی بودن در کودکان نیازمند کلیه، مورد استفاده قرار گرفتند و همه جراحی‌ها توسط گروه اورولوژیست مشابهی انجام شد. لازم به ذکر است که تا قبل از سال ۱۳۷۹، نفرکتومی باز در دهندگان انجام شد. در حالی که این عمل بعد از سال ۱۳۷۹ تبدیل به نفرکتومی لاپاروسکوپیک شد.

متغیرهای دموگرافیک شامل سن و جنس دهنده، انجام دیالیز قبل از پیوند و مدت آن، سن و جنس گیرنده و نسبت دهنده با گیرنده، در تمامی کودکان قبل از جراحی در فرم‌های جمع آوری اطلاعات ثبت گردید.

بعد از جراحی در دوره مراقبت بعد از عمل، بیماران توسط نفرولوژیست‌های کودکان مشابهی در کلینیک بیماران سرپایی ارزیابی شدند و متغیرهای مختلف شامل کارکرد دیررس کلیه پیوندی (DGF)، ربحاد پیوند، تعداد رد حاد پیوند، نارسایی پیوند، کراتینین پایه سرم، کراتینین ماهانه سرم تا ۶ ماه و سپس کراتینین سالانه سرم تا پایان پیگیری مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین، عوامل خطر DGF و تأثیر آن بر روی عملکرد کلیه پیوندی در سال اول بعد از پیوند، بقای پیوند و عوارض بعد از پیوند نیز ثبت گردید. میانگین

کلیه پیوندی می‌تواند پیامدهای زودرس و همچنین طولانی مدتی روی بقای پیوند بگذارد. کارکرد دیررس کلیه پیوندی (DGF)، به صورت افزایش کراتینین سرم یا عدم تغییر در کراتینین سرم و یا کاهش کمتر از ۱۰٪ در روز کراتینین بعد از عمل جراحی، در طی ۳ روز متوالی برای بیشتر از یک هفته تعریف می‌شود.

در پیوند کلیه، DGF اغلب بین ۵۰-۱۰٪ موارد اتفاق می‌افتد که پیگیری و مراقبت‌های بیمار را پیچیده‌تر می‌سازد. همچنین، تشخیص رد پیوند را مشکل‌تر، بستری در بیمارستان را طولانی‌تر، هزینه مالی پیوند را بیشتر و میزان بقای پیوند را کاهش می‌دهد؛ به طوری که تخمین زده می‌شود بقای پیوند در افراد دارای DGF، ۲۵٪-۱۵٪ کمتر است.^(۳ و ۲)

مهمترین علل DGF، که تأثیر زیادی روی بقای پیوند دارد شامل نکروز توبولی حاد (ATN)، رد پیوند حاد و فوق حاد وابسته به آنتی‌بادی (AMR)، رد پیوند تشدید شده که روی ATN ایسکمیک سوار شده و انسداد مجرای ادراری ناشی از نکروز پیشابراه با نشئت ادراری یا ناشی از هماتوم، آمبولی، ترومبوز شریان یا ورید کلیوی می‌باشد.^(۴ و ۵)

در مطالعات بسیاری، نشان داده شده که DGF با بقای یک ساله پیوند آلوگرافت و آسیب ابتدایی به پیوند ارتباط دارد.^(۶ و ۷) به علاوه، بعضی مطالعات نشان داده‌اند که کارکرد دیررس کلیه پیوندی فقط تأثیر منفی بر روی بقای پیوند بیمارانی دارد که رد پیوند حاد را تجربه کرده‌اند.^(۸) درحالی که برخی دیگر از مطالعات، تأثیر منفی عملکرد دیررس کلیه پیوندی (DGF) را به مکانیسم‌هایی مربوط دانسته‌اند که شامل رد حاد پیوند نمی‌شود.^(۹)

بنابراین، به نظر می‌رسد انجام مطالعاتی به منظور توضیح و بررسی بهتر تأثیر مستقل کارکرد دیررس کلیه پیوندی بر روی بقای پیوند، به خصوص بقای طولانی مدت پیوند، لازم است. از سوی دیگر، مطالعاتی که بروز و تأثیر DGF را به خصوص در طولانی مدت در کودکان پیوند شده ارزیابی کرده باشد، بسیار کم است.

شد. به علاوه، شدت عوامل خطر به صورت (OR) odds ratio با ۹۵٪ CI نشان داده شد و به منظور دستیابی به مدل پیشگویی کننده از دست رفتن کلیه پیوندی از مدل Logistic regression استفاده شد.

اثر مستقل DGF بر از دست رفتن پیوند و سایر موارد نیز توسط آزمون‌های آماری Two-Way ANOVA و Mantel-Haenszel مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در تمامی آزمون‌های آماری، سطح معنی‌داری معادل ۹۵٪ در نظر گرفته شد.

اطلاعات افراد مورد بررسی نزد پژوهشگران محفوظ بوده و محققین در تمامی مراحل این پژوهش به اصول عهدنامه‌ی هلسینکی پایبند بودند.

یافته‌ها

شیوع کلی DGF در این مطالعه (۴۷ نفر از ۲۳۰ بیمار) ۲۰/۴٪ بود. شیوع DGF در کودکانی که قبل از سال ۱۳۷۲ تحت پیوند قرار گرفتند، معادل ۲۶/۳٪، در بیمارانی که در فاصله زمانی ۱۳۷۲-۱۳۷۹ تحت پیوند قرار گرفتند، معادل ۱۹/۷٪ و در کودکانی پیوند شده از سال ۱۳۷۹ به بعد، ۱۷/۷٪ گزارش شد؛ که این اختلافات از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P > 0/05$).

متغیرهای دموگرافیک به تفکیک دو گروه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

همان‌طور که مشاهده می‌شود میانگین سنی بیماران دارای DGF برابر ($SD = 3/34$) ۱۱ سال و بیماران بدون DGF برابر ($SD = 3/14$) ۱۱/۹۲ سال می‌باشد.

بروز DGF تنها با پروتوکل تضعیف ایمنی ارتباط معنی‌داری دارد ($P = 0/003$). بروز رد پیوند حاد در گروه A از گروه B بیشتر است هرچند این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نیست (۶۸/۴٪ در مقابل ۵۶/۶٪، $P > 0/05$)؛ در حالی که بروز از دست رفتن کلیه پیوندی در انتهای پیگیری به‌طور معنی‌داری در کودکان دارای DGF بیشتر است (۵۳/۲٪ در مقابل ۲۲/۴٪، $P < 0/001$).

زمان پیگیری بیماران ($SD = 40/46$) ۶۰/۹۶ ماه بود که در محدوده ۱ ماه تا ۱۸۰ ماه قرار داشت.

بر اساس بروز و یا عدم بروز DGF، بیماران به ۲ گروه تقسیم شدند: گروه A یا «مورد» شامل ۴۷ کودک که دارای کارکرد دیررس کلیه پیوندی (DGF) بودند و گروه B یا «شاهد» که شامل ۱۸۳ کودک بدون کارکرد دیررس کلیه پیوندی (DGF) بود. کلیه متغیرهای دموگرافیک و اصلی بیماران - که بیشتر بدان اشاره شد - در دو گروه با یکدیگر مقایسه و مورد تحلیل و بررسی قرار گرفتند.

در زمان پیگیری، کلیه بیماران در دو گروه تحت درمان با پروتوکل تضعیف ایمنی یکسانی شامل پردنیزولون، سیکلوسپورین و آزاتیوپورین قرار گرفتند؛ ضمن آن‌که از سال ۱۳۷۶ به بعد، مایکوفنولات موفتیل (Celcept) به‌جای آزاتیوپورین مورد استفاده قرار گرفت.

تشخیص رد حاد پیوند براساس موارد کلینیکی پایه است و حملات رد حاد پیوند به صورت افزایش سریع کراتینین سرم، در حالی که علل دیگر برای افزایش کراتینین سرم رد شده باشد، مطرح می‌شود.^(۱۱)

از دست رفتن کلیه پیوندی یا Graft Failure نیز به صورت نیاز، به دیالیز یا مرگ بیمار ناشی از عوارض کلیوی تعریف می‌شود. به علاوه، از دست دادن زودرس پیوند زمانی است که پیوند در یکسال اول پس از پیوند از دست برود.^(۱۱)

نهایتاً، اطلاعات جمع‌آوری شده توسط نرم افزار آماری SPSS v.13 مورد آنالیز قرار گرفت. در آنالیز توصیفی، شاخص‌های مرکزی مانند درصد فراوانی، میانگین و نیز شاخص‌های پراکندگی، از قبیل انحراف از معیار (SD) و انحراف از میانگین (SEM) گزارش گردید.

در آنالیز تحلیلی داده‌ها، از آزمون‌های آماری Mann-Whitney U-test, Independent T-test, Chi² استفاده شد. همچنین، جهت بررسی بقای کلیه پیوندی از آنالیز Kaplan-Meier و آزمون Log rank و جهت تعیین عوامل موثر بر بقا نیز، از مدل Cox's regression استفاده

جدول شماره ۱- متغیرهای دموگرافیک و نتایج پیگیری بیماران پیوند

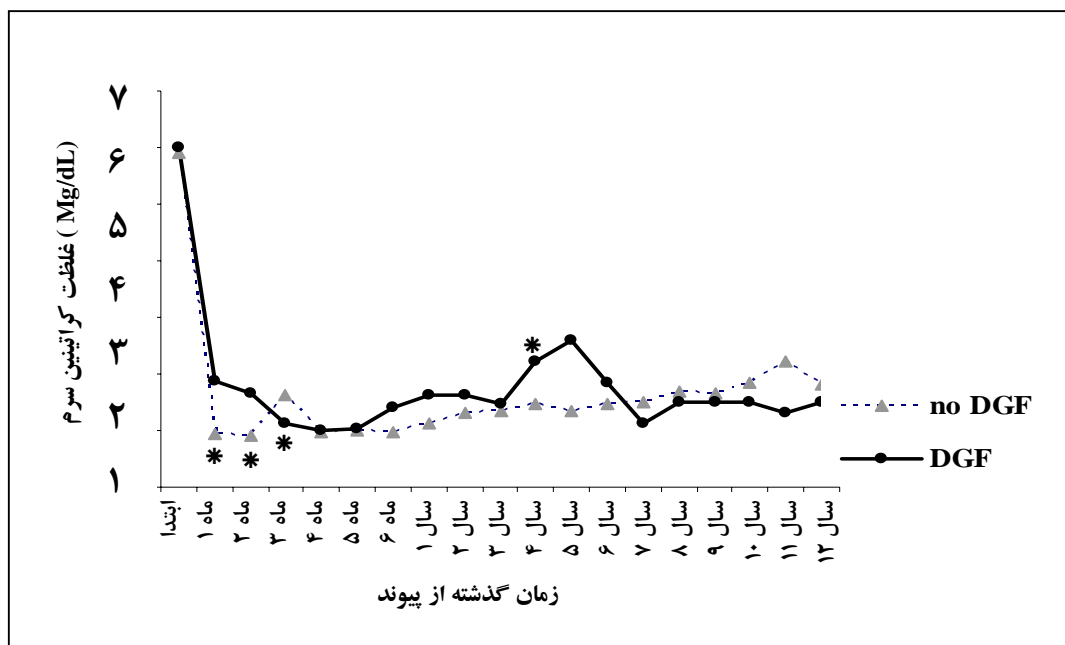
| P-value | DGF | | متغیر |
|---------|--------------|-------------------|------------------------------------|
| | DGF (۴۷ نفر) | Non-DGF (۱۸۳ نفر) | |
| ۰/۰۹۱ | ۱۱± | ۱۱/۹۲± | سن زمان پیوند(سال) |
| | ۳/۳۴ | ۳/۱۴ | میانگین ± SD |
| ۰/۹۴۵ | ۲۷/۳۲± | ۲۷/۳۴± | سن اهداکننده کلیه(سال) |
| | ۷/۲۷ | ۵/۱۴ | میانگین ± SD |
| ۰/۸۵۵ | ۳۸/۳ | ۴۰/۴ | نسبت جنسیتی (% دختران) |
| ۰/۱۵۶ | ۱۲/۸ | ۱۹/۷ | نسبت جنسیتی اهداکننده کلیه(% زنان) |
| ۰/۸۴۸ | ۴/۴ | ۵/۱ | نسبت فامیلی اهداکننده کلیه(%) |
| ۰/۱۲۱ | ۷۴/۵ | ۵۹/۶ | دیالیز شدن قبل از پیوند(%) |
| ۰/۲۲۲ | ۱۲/۱۴± | ۸/۷۹± | زمان دیالیز(ماه) |
| | ۱۹/۹۲ | ۱۰/۸۹ | میانگین ± SD |
| ۰/۹۳۷ | ۶۴/۱ | ۶۱/۸ | فشارخون بالا پس از پیوند(%) |
| | | | پروتوکل تضعیف ایمنی(%) |
| *۰/۰۳۰ | ۳۱/۷ | ۵۲/۱ | ساندیمون + پردنیزولون + سلسپیت |
| | ۶۸/۳ | ۴۷/۹ | ساندیمون + پردنیزولون |
| ۰/۰۶۱ | ۲۰/۲۲± | ۳۱/۵۴± | مدت زمان مصرف Celcept (ماه) |
| | ۲۲/۹۷ | ۲۴/۹۳ | میانگین ± SD |
| ۰/۲۴۵ | ۶۸/۴ | ۵۶/۶ | رد پیوند حاد(%) |
| ۰/۷۸۲ | ۰/۹۷± | ۰/۹۹± | دفعات رد پیوند حاد |
| | ۰/۹۴ | ۱/۱۰ | میانگین ± SD |
| *۰/۰۰۱ | ۵۳/۲ | ۲۲/۴ | شکست پیوند(%) |

*متغیر معنی دار آماری

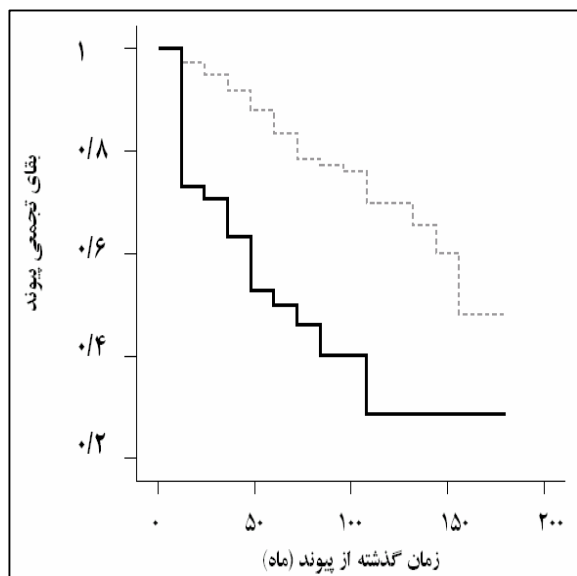
تغییرات کراتینین سرم در طی ۱۲ سال پیگیری در نمودار ۱ نشان داده شده است. در بیماران دارای DGF، میانگین کراتینین سرم به طور معنی داری در ۲ ماه اول و نیز سال چهارم پیگیری بیشتر است ($P < 0.05$). ضمن آن که میانگین کراتینین سرم در ماه ششم و نیز در پایان سال اول بعد از پیوند نیز، در کودکان دارای DGF بیشتر می باشد.

در طی پیگیری بیماران در دو گروه، ۶۶ پیوند (۲۸/۷٪) نارسا شدند و همان گونه که در جدول ۲ نشان داده شده است، انجام دیالیز قبل از پیوند ($P = 0.039$)، رد حاد پیوند ($P < 0.001$)، پروتوکل تضعیف ایمنی فاقد Celcept ($P < 0.001$) و نیز حضور DGF ($P < 0.001$) به عنوان عوامل خطر معنی دار جهت از دست رفتن کلیه پیوندی شناخته شدند.

استفاده از مدل Logistic regression نیز عوامل خطر معنی دار در پیشگویی بروز نارسایی کلیه پیوندی را در جدول ۳ نشان می دهد. علاوه بر این، نتایج آزمون Mantel-Haenszel بیانگر تاثیر مستقل DGF بر بروز نارسایی کلیه پیوندی بود ($P = 0.035$).



نمودار شماره ۱- تغییرات میانگین کراتینین سرم در طی ۱۲ سال پیگیری بیماران با و بدون DGF ($P < 0.05$; *)



نمودار شماره ۲- مقایسه بقای کلیه پیوندی در بیماران با (خط ممتد مشکی) و بدون (خط نقطه چین خاکستری) DGF. نتایج آزمون Log rank بیانگر وجود اختلاف آماری معنی‌دار در بقای پیوند بین دو گروه است ($P < 0.001$).

از آنجایی که برخی از محققان عقیده دارند که تاثیر اصلی DGF بر روی بقای پیوند، تنها در طی سال اول پس از پیوند اتفاق می‌افتد^(۷)، بقای پیوند در کسانی که پیوند آن‌ها زیر یک سال و نیز در کسانی که پیوند آن‌ها بیش از یک سال بقا داشته است، به تفکیک وجود و یا عدم وجود DGF، مقایسه شد.

در بیمارانی که کلیه پیوندی آن‌ها زیر یک سال از بین رفت، بقا پیوند به‌طور معنی‌داری در گروه دارای DGF کمتر بود [SEM=۱/۱۸) (SEM=۳/۰۴ در مقابل (SEM=۰/۹۸) (SEM=۹/۶۶ ماه، $P=0.001$]. با حذف کودکانی که پیوندشان قبل از یکسال نارسا شد، بازهم بقای کلیه پیوندی در گروه دارای DGF از بیماران بدون DGF کمتر بود [SEM=۱۴/۳۲) (SEM=۱۰۷/۰۱ در مقابل (SEM=۶/۰۷) (SEM=۱۴۱/۰۵ ماه، $P=0.008$].

مطالعات گذشته ما در ایران نشان می‌دهد که بقای کلیه پیوندی بعد از سال ۱۳۷۶ با بکارگیری Celcept، روش‌های نوین جراحی و بهبود مراقبت‌های پزشکی به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است.^{(۴) (۱۳)} از این رو، تاثیر DGF بر بقای پیوند

جدول شماره ۲- عوامل خطر نارسایی پیوند در طی زمان پیگیری

| متغیر | Odds Ratio | حوزه اطمینان ۹۵٪ | P-value |
|---------------------------|------------|------------------|------------|
| رد پیوند حاد | ۴/۸۶ | ۲/۲۹-۱۰/۳۰ | * <0.001 |
| عدم دریافت Celcept | ۵/۲۶ | ۲/۵۷-۱۰/۷۶ | * <0.001 |
| عملکرد تاخیری پیوند | ۳/۹۴ | ۲/۰۱-۷/۶۹ | * <0.001 |
| انجام دیالیز قبل از پیوند | ۲/۰۶ | ۱/۰۸-۳/۹۴ | * 0.039 |

*متغیر معنی‌دار آماری

جدول شماره ۳- مدل رگرسیون لجستیک در پیشگویی شکست پیوند

در طی زمان پیگیری ($R^2=0.25$)

| متغیر | B | S.E | Wald | Exp(B) | P-value |
|---------------------|-------|------|-------|--------|------------|
| رد پیوند حاد | ۱/۰۶ | ۰/۴۵ | ۵/۵۰ | ۲/۹۰ | * 0.019 |
| عدم دریافت Celcept | ۱/۵۷ | ۰/۴۵ | ۱۲/۰۳ | ۴/۷۹ | * 0.001 |
| عملکرد تاخیری پیوند | ۰/۹۷۵ | ۰/۴۷ | ۴/۲۹ | ۲/۶۵ | * 0.038 |
| عدد ثابت | -۳/۳۶ | ۰/۷۴ | ۲۰/۶۰ | ۰/۰۳۵ | * <0.001 |

میانگین بقای کلی در بیماران مورد مطالعه

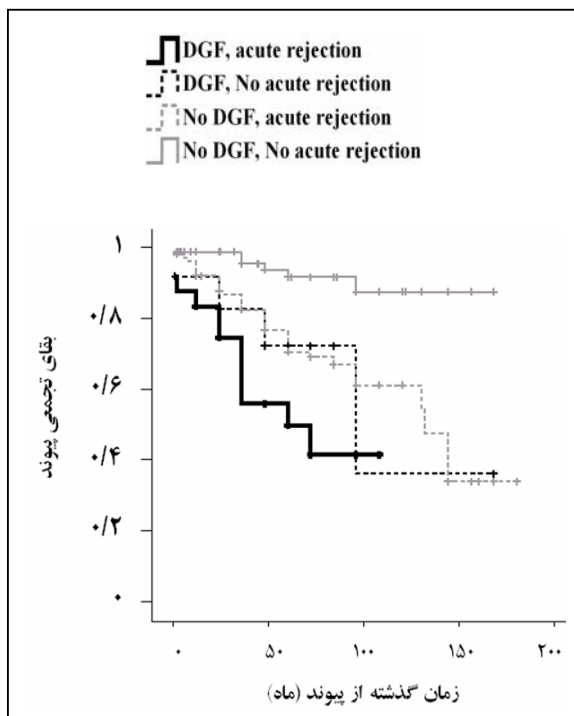
Cox regression مدل نتایج ماه بود و نتایج مدل Cox regression نشان می‌دهد که رد پیوند حاد [$Exp(B)=2/77, P=0.034$] و DGF [$Exp(B)=2/66, P=0.001$] عوامل موثر بر بقای کلیه پیوندی هستند و نتایج آنالیز Two way ANOVA، بیانگر اثر مستقل DGF بر بقای پیوند است ($P=0.030$).

میانگین مدت زمان بقای پیوند، (SEM=۱۲/۴۱) (SEM=۷۶/۵۲ ماه در گروه A و (SEM=۶/۱۷) (SEM=۱۳۴/۲ ماه در گروه B می‌باشد. همچنین میزان بقای پیوند در کودکان بدون DGF، ۹۴/۹٪ در سال اول، ۹۱/۹٪ در سال سوم، ۸۳/۹٪ در سال پنجم، ۷۹/۲٪ در سال هفتم و ۷۲٪ در سال دوازدهم بعد از پیوند بوده است در حالی که در بیماران دارای DGF، ۷۵/۶٪ در سال اول، ۵۳/۲٪ در سال سوم، ۴۷/۲٪ در سال پنجم و ۳۱/۹٪ در سال هشتم بعد از پیوند بوده است.

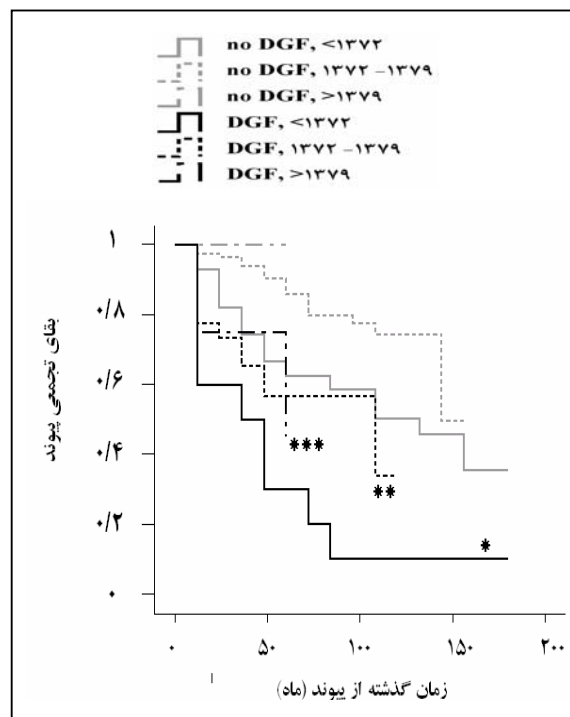
همان‌طور که در نمودار ۲ دیده می‌شود، تفاوت بقای کلیه پیوندی در دو گروه با یکدیگر از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.001$).

در دوره‌های زمانی مختلف مورد بررسی قرار گرفت (نمودار شماره ۳).

همان‌طور که مشاهده می‌شود نتایج آزمون Log rank نشان می‌دهد که مدت زمان بقای کلیه پیوندی در هر سه دوره زمانی، در کودکان دارای DGF در مقایسه با بیماران فاقد DGF به‌طور معنی‌داری کمتر است ($P < 0.05$).



نمودار شماره ۴ - مقایسه بقای کلیه پیوندی در بیماران با و بدون DGF و با و بدون رد پیوند حاد. نتایج آزمون Log rank بیانگر وجود اختلاف آماری معنی‌دار در بقای پیوند بین گروه‌های مختلف است ($P < 0.001$).



نمودار شماره ۳ - مقایسه بقای کلیه پیوندی در بیماران با و بدون DGF که در فواصل زمانی مختلف تحت پیوند قرار گرفته‌اند. نتایج آزمون Log rank بیانگر وجود اختلاف آماری معنی‌دار در بقای پیوند بین دو گروه در هر یک از فواصل زمانی است.
 $[>1379 (***) P = 0.001, 1372-1379 (***) P < 0.001, <1372 (*) P = 0.012]$

بحث

شایعترین مشکل زودرس بعد از پیوند، کارکرد دیررس کلیه پیوندی (DGF) است. شیوع DGF به‌طور مشخصی در دریافت‌کنندگان پیوند از کاداور (اجساد) زیادتز از دریافت‌کنندگان پیوند از دهنده‌ی زنده است (۲۵-۲۰٪ در مقابل ۵٪).^(۱۵)

نتایج مطالعه NAPRTCA در سال ۱۹۹۶ نشان می‌دهد که DGF ۵٪ دریافت‌کنندگان پیوند از فرد زنده و ۱۹٪ از دریافت‌کنندگان پیوند از کاداور (اجساد) اتفاق می‌افتد. در این گزارش، ۵۲۷۲ پیوند آنالیز شدند که ۲۴۸۶ تا از آنها متعلق به دهنده زنده و ۲۷۸۶ تا متعلق به اجساد بودند.^(۱۶)

در مطالعات بالغین، شیوع DGF در دنیا بسیار متفاوت است. این تفاوت‌ها از اختلاف در گزارش‌های کشورهای

نمودار شماره ۴ نیز به مقایسه بقای پیوند با توجه به حضور و یا عدم حضور DGF و نیز رد پیوند حاد پرداخته است.

همان‌طور که مشاهده می‌شود بالاترین زمان بقای پیوند در گروه فاقد DGF و فاقد رد پیوند حاد [SEM=۵/۴۲ (ماه ۱۵۱/۱۰)] و پایین‌ترین زمان بقای کلیه پیوندی در بیمارانی دیده شد که هم DGF و هم رد پیوند حاد داشتند [SEM=۸/۹۲ (ماه ۶۳/۹۱)].

با یک یا بیشتر از یک حمله رد پیوند حاد عارضه دار همراه شده باشد.^(۲۱)

نتایج مطالعه حاضر مشابه یافته‌های UNOS registry، اثر واضحی از DGF بر بقای پیوند را مستقل از رد حاد پیوند نشان می‌داد. اگر چه، بدترین بقای پیوند در کودکانی دیده شد که هم DGF داشتند و هم رد پیوند حاد.

در مطالعه Tejani و همکارانش، میزان بقای دو ساله کلیه پیوندی در بیماران بدون DGF دریافت‌کننده از افراد زنده معادل ۸۹/۶٪ و در افراد دارای DGF برابر ۴۱/۶٪ به دست آمد ($P < 0/001$)؛ در حالی که در دریافت‌کنندگان پیوند از اجساد که فاقد DGF بودند، این میزان معادل ۸۰/۲٪ و در افراد دارای DGF برابر ۴۹/۵٪ گزارش شد ($P < 0/001$).^(۱۸)

در مطالعه حاضر، میزان بقای دو ساله پیوند ۹۲/۵٪ در کودکان بدون DGF و ۶۳/۹٪ در بیماران با DGF بوده است.

بعضی محققان معتقدند که اثر مهم DGF روی از بین رفتن پیوند، در همان سال اول اتفاق می‌افتد و بعد از سال اول و بویژه با گذشت ۶ سال، هیچ تاثیری بر عملکرد کلیه پیوندی ندارد.^(۷) Tejani و همکارانش بیان کردند که وقتی بیمارانی که پیوند آن‌ها در طی سال اول رد شده، از مطالعه حذف گردیدند، در بقای پیوند افراد دارای DGF و بدون DGF، چه در گروه دریافت‌کنندگان از اجساد و چه افراد زنده، تفاوت معنی‌داری وجود ندارد.^(۱۸)

در دیگر مطالعات که به بررسی فاکتورهای خطر موثر بر بقاء پیوند بعد از سال اول پرداخته‌اند، سن دهنده، عملکرد پیوند در ماه ۶ یا ۱۲، وجود پروتئینوری و فشار خون بالا در ماه ششم بعد از پیوند، عوامل موثر شناخته شدند و میان عملکرد بعد از یک سال کلیه پیوندی با DGF ارتباطی یافت نشد.^(۲۲) Boom و همکارانش نیز در مطالعه‌ای دیگر، ارتباط واضحی بین DGF و پیشرفت به سمت نارسایی مزمن پیوند گزارش نکردند.^(۷)

برخلاف مطالعات Tejani و همکارانش و نیز Boom و همکارانش، مطالعه حاضر تأثیر معنی‌دار و قابل توجهی از DGF را بر بدتر شدن بقای پیوند در عملکرد کوتاه مدت و بلند مدت کلیه پیوندی نشان می‌دهد. در مطالعه حاضر، از یک

مختلف و ادارات بین‌المللی ثبت پیوند که دهندگان زنده یا غیرزنده را شامل می‌شوند، ناشی می‌شود.^(۱۷)

در مطالعه حاضر، شیوع DGF ۲۰/۴٪ بود. اکثر بیماران مطالعه حاضر، کلیه را از دهنده زنده غیر فامیل دریافت کرده بودند. اگر چه شیوع DGF در مطالعه حاضر، از آنچه توسط NAPRTCA گزارش شد بیشتر بود اما این اختلاف می‌تواند ناشی از تفاوت در تعریف ATN (نکروز حاد توبولی) در مطالعه NAPRTCA باشد که به صورت نیاز به دیالیز در هفته اول بعد از پیوند می‌باشد و می‌تواند شیوع را کمتر از مقدار واقعی نشان دهد.

در طی ۳۰ سال گذشته، فاکتورهای دیگری نیز که با کارکرد ابتدایی ضعیف پیوند همراه بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. DGF، تقریباً در ۴۰٪ از بیمارانی که دهنده بالای ۵۵ سال داشته‌اند، اتفاق می‌افتد.

به بیان دیگر، دهندگان پیرتر تمایل بیشتری برای ایجاد کارکرد دیررس کلیه پیوندی دارند که می‌تواند به افزایش نیاز به دیالیز اورژانس منجر شود.^(۱)

Tejani و همکارانش، فاکتورهای پیش‌بینی‌کننده DGF را در دهندگان مرده شامل نژاد آفریقایی آمریکایی (۲۵٪)، ایسکمی سرد طولانی مدت (۲۴٪)، عدم درمان T-cell induction antibody، عدم هماهنگی HLA-DR و استفاده بیش از ۵ بار ترانسفیوژن دانست.^(۱۸)

در مطالعه حاضر، فاکتورهای متعددی به منظور شناخت ارتباط با کارکرد دیررس کلیه پیوندی، مورد ارزیابی قرار گرفت. اگر چه، تفاوت مشخصی بین بیماران دارای DGF و بدون DGF از نظر میانگین سنی، توزیع جنسی گیرنده‌ها و دهنده‌ها یافت نشد، لیکن در مطالعه حاضر سن هیچ دهنده‌ای بالای ۵۰ سال نبود. امروزه، در رابطه با تأثیر DGF بر روی نتایج دراز مدت کلیه پیوندی تفاوت نظر وجود دارد. در مطالعه UNOS registry، کارکرد دیررس کلیه پیوندی با نیاز به دیالیز در هفته اول بعد از پیوند، که تأثیر مشخصی روی نیمه عمر پیوند مستقل از رد حاد پیوند می‌گذاشت، تعریف شد.^(۲۰، ۱۹) در حالی که نتایج برخی دیگر از مطالعات، حاکی از تأثیر مخرب DGF روی بقای پیوند تنها در زمانی بود که

2- Sanfilippo F, Vaughn WK, Spees EK, Lucas BA. The detrimental effects of delayed graft function in cadaver donor renal transplantation. *Transplantation* 1984; 38: 643-648.

3- Rosenthal JT, Danovitch GM, Wilkinson A, Ettenger RB. The high cost of delayed graft function in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 1115-1118.

4- Lim EC, Terasaki PI. Early graft function. In: Terasaki PI, Cecka JM, editors. *Clinical transplants*. 1st ed. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1991. p. 401.

5- Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, Owen AB. Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2967-2974.

6- Lehtonen SR, Isoniemi HM, Salmela KT, Taskinen EI, Von Willebrand EO, Ahonen JP. Long-term graft outcome is not necessarily affected by delayed onset of graft function and early acute rejection. *Transplantation* 1997; 15(64): 103-107.

7- Boom H, Mallat MJK, De Fijter JW, Zwinderman AH, Paul LC. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int* 2000; 58: 859-866.

8- Troppmann C, Gillingham KJ, Gruessner RWG, Dunn DL, Payne WD, Najarian JS, et al. Delayed graft function in the absence of rejection has no long-term impact. *Transplantation* 1996; 61: 1331-1337.

9- Feldman HI, Gayner R, Berlin JA, Roth DA, Silibovsky R, Kushner S. Delayed graft function reduces renal allograft survival independent of acute rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1306-1313.

10- Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; 62: 311-318.

11- 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: 692-699.

12- Sund S, Reisaeter AV, Fauchald P, Bental O, Hall KS, Hovig T. Living donor kidney transplants: A biopsy study 1 year after transplantation, compared with baseline changes and correlation to kidney function at 1 and 3 years. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2445-2454.

تعریف عملکردی برای DGF استفاده شد که مجزا از نیاز به دیالیز پس از پیوند کلیه در کودکان بود و اثر DGF را بر عملکرد پیوند و بقا به طور مجزا بررسی می‌کرد.

شیوع DGF، ۲۶/۳٪ در بیمارانی که قبل از سال ۱۳۷۲، ۱۹/۷٪ در فاصله زمانی ۱۳۷۲-۱۳۷۹ و ۱۷/۷٪ در افرادی که بعد از سال ۱۳۷۹ پیوند شده بودند، به دست آمد که این تفاوت از نظر آماری بارز نیست؛ هر چند در مطالعات گذشته نشان داده بودیم که میزان بقا پیوند به طور ثابتی از سال ۱۳۶۴ در بیمارستان لبافی‌نژاد تهران افزایش یافته^(۱۳ و ۱۴) و این بهبود نتایج در طی سال‌های اخیر ناشی از بهتر شدن تجربه پزشکی و جراحی، استفاده از داروهای جدید تضعیف کننده سیستم ایمنی و ظرفیت بهتر بیماران می‌باشد.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که بقای پیوند به طور واضحی در بیماران DGF پایین‌تر است و این بقای پایین‌تر در همه‌ی دوره‌های زمانی دیده می‌شود. به علاوه، تأثیر DGF بر بدتر کردن بقای پیوند در هر دو پیگیری کوتاه مدت و بلند مدت بارز بود و این نتیجه برخلاف مطالعاتی است که معتقد به تأثیر DGF تنها بر بقای کوتاه مدت پیوند بوده‌اند. در مطالعه حاضر، وقتی بیمارانی که پیوند آن‌ها در طی سال اول پس از پیوند از بین رفته بود حذف شدند، همچنان تفاوت واضحی در بقای پیوند بیماران با و بدون DGF دیده شد. از این رو به نظر می‌رسد که جلوگیری از DGF، یکی از مهمترین فاکتورها در پیشرفت بقای پیوند است و لازم است توجهات ویژه‌ای به مشکل کارکرد دیررس کلیه پیوندی به منظور بهبود عملکرد پیوند معطوف شود.

فهرست منابع

1- Moreso F, Serón D, Gil-Vernet S, Riera L, Fulladosa X, Ramos R et al. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 930-935.

13- Otukesh H, Basiri A, Simfrosh N, Hoseini R, Sharifian M, Sadigh N, et al. Outcome of pediatric renal transplantation in Labafi Nejad Hospital, Tehran, Iran. *Pediatr Nephrol* 2006;21: 1459-1463.

14- Otukesh H, Basiri A, Simfrosh N, Hoseini R, Sharifian M, Sadigh N, et al. Mycophenolate Mofetil in Pediatric Renal Transplantation. *Transplan Proceed* 2005; 37: 3012-3015.

15- Knechtle SJ, Pirsch JD: Early course of the patient with a kidney transplant. In: Morris PJ, editors. *Kidney Transplantation: Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 207-216.

16- Feld LG, Stablein D, Fivush B, Harmon W, Tejani A. Renal transplantation in children from 1987-1996: the 1996 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 1997; 1(2): 146-162.

17- Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2001; 364(9447): 1814-1827.

18- Tejani AH, Sullivan EK, Alexander SR, Fine RN, Harmon WE, Kohaut EC. Predictive factors for delayed graft function (DGF) and its impact on renal graft survival in children: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 1999; 3(4): 293-300.

19- Giral-Classe M, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, Blanco G, Daquin P. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. *Kidney Int* 1998; 54: 972-978.

20- Shoskes DA, Cecka JM. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation* 1998; 66: 1697-1701.

21- Troppmann C, Gillingham KJ, Benedetti E, Almond PS, Gruessner RW, Najarian JS et al. Delayed graft function, acute rejection and outcome after cadaver renal transplantation. The multivariate analysis. *Transplantation* 1995; 59: 962-968.

22- Sijpkens YW, Zwinderman AH, Mallat MJK, Boom H, De Fijter JW, Paul LC. Intercept and slope analysis of risk factors in chronic allograft nephropathy. *Graft* 2002; 5: 108-113.

Short-Term and Long-Term Effects of Delayed Graft Function (DGF) on Graft Survival in Pediatric Renal Transplantation

H. Otoukesh, MD^I R. Hosseini, MD^{II} *S.M. Fereshtehnejad^{III}
 Sh. Faramarzi^{IV} A. Basiri, MD^V N. Simforoosh, MD^{VI} M. Chalian, MD^{VI}
 S. Jazayeri, MD^{VI} H. Chalian, MD^{VI} M. Sharifian, MD^V

Abstract

Background & Aim: Delayed graft function(DGF) generally refers to oliguria or the requirement for dialysis in the first week post-transplantation. It is the earliest and most frequent post-transplantation complication that can occur. DGF is an extremely important post-transplantation complication because its occurrence has short-term or long-term consequences for allograft survival. However, limited studies have been conducted on DGF and its complications in pediatric renal transplantation. Therefore, the aim of the present study was to determine short-term and long-term effects of DGF on allograft outcome in kidney transplanted children.

Patients and Method: In this historical cohort study, 230 children who received kidney transplants between 1985 and 2005 in Labafi Nejad Hospital in Tehran were assessed through a mean follow-up period of 60.96(SD=40.46) months (ranging from 1 to 180 months). The children were divided into two groups: 183 children in group B(no DGF) as the control group and 47 patients in group A (DGF) as the case group. Risk factors of DGF and the impact of DGF on renal function within the first year, long-term graft survival, and post-transplantation complications were investigated and compared using Logistic regression model and Kaplan–Meier survival analysis.

Results: The incidence of graft failure at the end of follow-up period was significantly higher in DGF group(53.2% vs. 22.4%, $P<0.001$). The mean graft survival length was 134.2(SEM=6.17) months in group B and 76.52(SEM=12.41) months in group A($P<0.001$). The graft survival rate was 94.9%, 91.9%, 83.9%, 79.2% and 72% at 1, 3, 5, 7 and 12 years after transplantation in children without DGF versus 75.6%, 53.2%, 47.2%, 31.9% at 1, 3, 5 and 8 years after transplantation in patients with DGF. Dialysis before transplantation($P=0.039$), acute rejection($P<0.001$), immunosuppressive protocol without celcept($P<0.001$) and the presence of DGF($P<0.001$) were found as the significant risk factors for the occurrence of graft failure in the future.

Conclusion: The results of our study showed that delayed graft function could remarkably and independently affect graft survival and worsen both short-term and long-term transplantation outcomes. This result is in contrast with the studies that only believe in the effect of DGF on short-term graft survival. However, in our study when patients whose grafts had failed during the first year after transplantation were censored, still significant differences were noted in graft survival between patients with and without DGF. Thus, the prevention of DGF is one of the most important issues in graft survival improvement.

Key Words: 1) Delayed Graft Function(DGF) 2) Renal Transplantation 3) Children
 4) Graft Survival

^I) Assistant Professor of Pediatric Nephrology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

^{II}) Pediatricist. Fellowship of Pediatric Nephrology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

^{III}) Medical Student. Member of Medical Students' Research Committee. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)

^{IV}) Medical Student.

^V) Assistant Professor of Urology. Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

^{VI}) General Practitioner.