

مولکول آسیب کلیوی-۱ (KIM-1) یک بیومارکر احتمالی برای تشخیص زود هنگام AKI در نوزادان



● پارمیس زند
کارشناس علوم آزمایشگاهی، گروه علوم
آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی،
دانشگاه علوم پزشکی تهران



● ترنج شریف پور
کارشناس علوم آزمایشگاهی، گروه علوم
آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی،
دانشگاه علوم پزشکی تهران



● دکتر فریبا نباتچیان
دکترای بیوشیمی بالینی، دانشیار گروه علوم
آزمایشگاهی، دانشکده علوم پیراپزشکی،
دانشگاه علوم پزشکی تهران
fnabatchian@yahoo.com



● عسل ترقی خواه
کارشناس علوم آزمایشگاهی، گروه علوم
آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه
علوم پزشکی تهران

خلاصه

مقدمه و هدف: آسیب حاد کلیوی (AKI) یک وضعیت جدی در نوزادان بدحال است که با کاهش ناگهانی عملکرد کلیه مشخص می‌شود. به طور معمول، این بیماری با استفاده از سطح کراتینین سرم تشخیص داده می‌شود، اما کراتینین حساسیت کافی برای تشخیص زودهنگام را ندارد. این موضوع نشان دهنده نیاز فوری به بیومارکرهای قابل اطمینان تر است. این مطالعه مولکول آسیب کلیوی-۱ (KIM-1) را به عنوان یک بیومارکر احتمالی برای تشخیص زودهنگام AKI در نوزادانی که تحت مراقبت‌های ویژه قرار دارند، بررسی می‌کند.

روش کار: این مرور سیستماتیک و متاآنالیز مطابق با دستورالعمل‌های PRISMA و Cochrane انجام شده است. یک جستجوی سیستماتیک در پایگاه‌های داده‌ای از جمله PubMed، Scopus و Web of Science، همراه با Google Scholar، با استفاده از کلمات کلیدی و اصطلاحات MeSH مرتبط با "KIM-1"، "نوزادان" و "AKI" صورت گرفت. دو نویسنده مستقل فرآیند

جستجو و استخراج داده‌ها را انجام دادند و اختلاف نظرها را با کمک نویسنده سوم حل کردند. معیارهای ورود شامل مطالعات مشاهده‌ای بود که KIM-1 را برای تشخیص AKI در نوزادان بدحال ارزیابی کرده بودند، درحالی‌که مطالعات مروری، مطالعات حیوانی، مقالات کنفرانس، فصول کتاب، نامه‌ها، کارآزمایی‌ها، مطالعات بدون گروه کنترل و مطالعات مربوط به بزرگسالان از بررسی خارج شدند. کیفیت مطالعات با استفاده از مقیاس نیوکاسل-اتاوا ارزیابی شد و ناهمگونی با استفاده از شاخص I^2 تعیین گردید. یافته‌ها به صورت تفاوت میانگین وزنی (WMD) و مساحت تجمعی زیر منحنی (AUC) با فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI) گزارش شدند. تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار Stata نسخه ۱۴.۲ انجام شد.

یافته‌ها: از میان ۲۰۱ مطالعه، ۱۸۶ مورد حذف شدند (۱۱۴ مورد تکراری، ۷۲ مورد نامرتبط). در نهایت، ۱۴ مطالعه (۱۰ مطالعه مورد-شاهدی و ۴ مطالعه کوهورت) معیارهای ورود را داشتند. در مجموع، ۶۷۵ نوزاد با بیماری زمینه‌ای در این مطالعات بررسی شدند که از این تعداد،



۲۸۳ نفر (۴۲٪) مبتلا به AKI و ۳۹۲ نفر (۵۸٪) در گروه کنترل قرار داشتند. سطح KIM-1 در نوزادان مبتلا به AKI به طور معناداری بالاتر از نوزادان بدون AKI بود ($P = 0.038$; $Z = 2.07$; $P = 95.7\%$; $CI = 0.05 - 1.77$; $WMD = 0.91$). مقدار AUC برابر ۰.۷۲ ($CI = 0.64 - 0.80$)، $P = 95\%$ بود که نشان دهنده توانایی متوسط KIM-1 در تمایز بین موارد AKI و غیر AKI است.

نتیجه گیری: این یافته‌ها نشان می‌دهد که KIM-1 می‌تواند یک نشانگر زیستی امیدوارکننده برای تشخیص زودهنگام AKI در نوزادان بدحال باشد و نسبت به روش‌های تشخیصی سنتی، بهبود بالقوه‌ای ارائه دهد.

کلیدواژه‌ها: KIM-1، نوزاد، AKI، بدحال

مقدمه

آسیب حاد کلیوی (AKI)، به کاهش حاد و ناگهانی عملکرد کلیه اشاره دارد که پیامد آن اختلال در هموستاز مایعات و الکترولیت‌ها در بدن است [۱]. دلایل متنوعی از جمله مسمومیت کلیوی (nephrotoxicity)، هیپوکسی، بیماری قلبی مادرزادی و ... می‌توانند منجر به آسیب حاد کلیوی در نوزادان شوند. نارسایی حاد کلیوی (AKI) نه تنها تعادل مایعات و الکترولیت‌ها را مختل می‌کند، بلکه ممکن است در فرآیندهای تنظیم پاسخ‌های التهابی سیستمیک نیز اختلال ایجاد کند. کلیه‌های آسیب دیده ممکن است نقش کلیدی در اختلال سیستمیک موجود در نارسایی چند ارگانی ایفا کنند [۲]. AKI در نوزادان بیمار یک مشکل جدی و شایع تلقی می‌شود و نرخ بروز آن در نوزادان بیمار بین ۸ تا ۲۴ درصد تخمین زده شده است [۳]. به علاوه AKI به طور قابل توجهی میزان مرگ و میر را در نوزادان بد حال افزایش داده و همچنین در صورت عدم تشخیص زود هنگام آسیب کلیوی در نوزادان می‌تواند منجر به بیماری‌های مزمن و بلند مدت کلیه در بزرگسالی شود [۲،۴].

در جهت تشخیص AKI در نوزادان، چندین راهنمای تشخیصی از جمله، طبقه بندی اصلاح شده بیماری کلیوی (mKDIGO)، نارسایی حاد کلیه اصلاح شده (mAKI) و طبقه بندی RIFLE (خطر، آسیب، نارسایی، از دست دادن و نارسایی کلیه در مرحله پایانی) وجود دارد.

راهنماهای تشخیصی موجود بر پایه افزایش کراتینین سرم و کاهش حجم ادرار استوار هستند [۵]. بر اساس راهنمای تشخیصی KDIGO معیار برای تشخیص AKI در نوزادان، افزایش ناگهانی کراتینین سرم به میزان حداقل 0.3 mg/dL در ۴۸ ساعت و یا افزایش مداوم کراتینین سرم تا 1.7 mg/dL در ۳ روز متوالی است. با این وجود تشخیص AKI در نوزادان بر طبق راهنماهای تشخیصی ذکر شده با چالش‌هایی مواجه است. اولین چالش تشخیصی براساس معیارهای گفته شده مربوط به اندازه گیری حجم ادرار است؛ به خروجی ادرار کمتر از ۱ میلی لیتر در کیلوگرم در ساعت اولیگوری گفته می‌شود. با این حال، اولیگوری معیار حساس و دقیقی برای تشخیص نارسایی کلیوی نیست زیرا در ۵۰ درصد نوزادان مبتلا به AKI دیده نمی‌شود [۶]. همچنین نوزادان ممکن است در روزهای اول زندگی اساساً اولیگوریک باشند، که این امر می‌تواند تشخیص AKI را دشوار کند و بر پیچیدگی‌های آن بیفزاید. به انضمام اینکه افزایش کراتینین سرم در نوزادان تا ۴۸ ساعت بعد از تولد، تابعی از کراتینین مادر است در واقع در نوزادان، کراتینین سرم پس از تولد برابر با سطح کراتینین سرم مادر است و پس از یک پیک در روز چهارم، در طول هفته‌های اول زندگی به مرور کاهش می‌یابد تا زمانی که به سطح پایه برسد [۷]. همچنین کراتینین سرم منعکس کننده عملکرد کلیه است و مارکری اختصاصی برای آسیب کلیه در نظر گرفته نمی‌شود زیرا این مارکر زمانی افزایش معنا داری پیدا می‌کند که حداقل ۵۰٪ میزان (glomerular filtration rate) GFR کاهش یابد، [۳،۶] این موضوع بدین معناست که کراتینین سرم نمی‌تواند در تشخیص زود هنگام AKI نقش موثری ایفا کند، چرا که افزایش آن به دنبال آسیب وسیع کلیه و از دست رفتن نیمی از عملکرد کلیه اتفاق می‌افتد، به عبارتی کراتینین سرم یک نشانگر عملکردی دیر هنگام از آسیب کلیوی است و به طور مستقیم آسیب کلیه را منعکس نمی‌کند [۸]. به علاوه در GFR پایین غلظت کراتینین سرم به دلیل ترشح توبولی کراتینین عملکرد کلیه را به صورت کاذب بیش از حد نشان می‌دهد. از دیگر محدودیت‌های کراتینین سرم می‌توان به غیر اختصاصی بودن آن برای افتراق بین ازتمی پیش کلیوی (prerenal) که با کاهش گذرا و برگشت پذیر میزان GFR



همراه است و آسیب حقیقی کلیه اشاره کرد همچنین این مارکر برای تمایز بین انواع مختلف AKI (نفروتوکسیک، مرتبط با سپسیس یا هیپوکسیک/ایسکمی) از اختصاصیت کافی برخوردار نمی‌باشد. در کنار موارد ذکر شده باید اشاره شود که اندازه گیری کراتینین سرم برای ارزیابی عملکرد کلیه در حین دیالیز بیمار قابل اعتماد نمی‌باشد [۲].

به علاوه افزایش کاذب کراتینین سرم در شرایطی به غیر از آسیب کلیوی، مانند هیپرگلیسمی، همولیز و افزایش پروتئین توتال نیز دیده می‌شود [۵]. همچنین عواملی از جمله سن بارداری، توده عضلانی و وضعیت هیدراتاسیون در مقدار نهایی کراتینین سرم گزارش شده مؤثر است [۸]. لذا با توجه به محدودیت‌های ذکر شده در خصوص اندازه‌گیری، کراتینین سرم به عنوان استاندارد طلایی به دلیل تأخیر در تشخیص زودهنگام AKI در نوزادان، کارآمد نبوده و همین امر سبب یک نیاز مبرم جهت یافتن و به کارگیری بیومارکری دقیق‌تر و اختصاصی‌تر برای تشخیص زود هنگام آسیب حاد کلیوی در نوزادان می‌باشد. با وجود اینکه بیماری‌های کلیوی به طور کامل درمان نمی‌شوند، با این حال مطالعات نشان داده‌اند که نوزادان نارس‌تر غلظت‌های بالاتری از بیومارکرهای کلیوی را در ادرار خود دارند که افزایش آن‌ها با پیشرفت مستمر بیماری کلیوی مرتبط است [۹]. بیومارکرهای پیشنهادی و جایگزین باید به راحتی در نمونه‌های بیولوژیک (مانند ادرار) در دسترس و قابل اندازه‌گیری باشند، از حساسیت و اختصاصیت کافی برای تشخیص اختلالات خفیف کلیوی برخوردار باشند و علاوه بر این و برای ارزیابی نارسایی حاد کلیه به شکل خاص و مستقل از میزان فیلتراسیون گلومرولی عمل کند. [۱۰]. در حال حاضر بیومارکرهای ادراری جدید باید قابلیت تشخیص زود هنگام، تشخیص افتراقی و ارزیابی پیش‌آگهی AKI را شامل شوند [۷].

بیومارکرهای جدیدی از جمله، مولکول آسیب کلیه-۱ (KIM-1)، میکروگلوبولین بتا-۲ ($\beta 2M$)، لیپوکالین و وابسته به ژلاتیناز نوتروفیل ها (NGAL)، سیستاتین C، کلسترولین، استئوپوننتین، استئوکتیوین، آلبومین و فاکتور رشد اندوتلیالی عروقی اورومودولین و اینترلوکین ۱۸، معرفی شده‌اند [۲، ۵، ۸] که در نوزادان مبتلا به آسیب حاد

کلیه (AKI) مورد بررسی قرار می‌گیرند. KIM-1 به عنوان یک بیومارکر حساس و اختصاصی برای شناسایی آسیب کلیوی، زودتر از نشانگرهای معمولی مانند کراتینین سرم یا نیتروژن اوره خون به کار گرفته می‌شود [۴]. سیستاتین C (Cys-C) توسط تمام سلول‌های هسته دار ترشح می‌شود، یک بازدارنده کاتیونی پروتئاز سیستئینی است. مشخص شده است که Cys-C به طور نامحدود توسط گلومرول فیلتر شده و به طور کامل در توبول‌های پروگزیمال باز جذب می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که کاهش نرخ فیلتراسیون گلومرولی (GFR) با افزایش سطح سیستاتین C سرمی (sCys-C) مرتبط است. لیپوکالین مرتبط با ژلاتیناز نوتروفیل (NGAL) متعلق به خانواده لیپوکالین‌ها است که توسط انواع مختلفی از بافت‌های انسانی از جمله کلیه ترشح می‌شود. NGAL یکی از پروتئین‌های اصلی تولید شده پس از آسیب ایسکمیک یا نفروتوکسیک توسط کلیه است. علاوه بر این، NGAL پتانسیل پیش‌بینی آسیب حاد کلیوی (AKI) را به طور قابل توجهی زودتر از کراتینین سرم دارد [۹].

KIM-1 یک پروتئین چسبنده به سلول‌های اپی تلیال است و دارای یک انتهای متصل شونده به ایمونوگلوبولین می‌باشد. این مولکول یک پروتئین غشایی نوع ۱ است که در لوله‌های پروگسیمال کلیه قرار گرفته است. KIM-1 نقش مهمی در فرآیندهای التهابی و ترمیم بافتی ایفا می‌کند. این پروتئین به جذب سلول‌های ایمنی کمک کرده و ممکن است از آسیب بیشتر جلوگیری کند [۹]. سطح mRNA و پروتئین KIM-1 در کلیه طبیعی پایین است، اما در آسیب کلیوی افزایش چشمگیری پیدا می‌کند [۱۱]. پس از آسیب کلیه، KIM-1 به سرعت از سطح سلول‌های آسیب دیده جدا می‌شود و به داخل لومن لوله‌های کلیوی وارد می‌شود، که منجر به افزایش سطح KIM-1 در ادرار می‌گردد. افزایش KIM-1 در ادرار با آسیب‌های حاد کلیوی، به ویژه نکرز توبولی ایسکمیک، ارتباط قوی دارد [۹] به این معنا که می‌تواند نکرز حاد توبولی واقعی را از سایر آسیب‌های کلیوی تمیز دهد [۶]. ارزش تشخیصی KIM-1 ادراری بیشتر از KIM-1 سرمی است؛ این برتری به این دلیل است که اولاً اندازه



مولکولی KIM-1 (۹۰ کیلو دالتون) مانع از باز جذب آن توسط توپول های کلیوی آسیب دیده می شود [۶] و همچنین اندازه گیری KIM-1 در ادرار یک روش غیر تهاجمی (non-invasive) است و برای نوزادان در مقایسه با نمونه خون مناسب تر تلقی می شود. هدف از انجام این مطالعه مروری، بررسی و آنالیز نقش KIM-1 در تشخیص دقیق و زودهنگام AKI در نوزادان بیمار است.

روش کار

استراتژی جستجو

این مطالعه سیستماتیک و متاآنالیز بر اساس بیانیه و PRISMA Cochrane تنظیم شده است. پایگاه های داده از جمله PubMed، Scopus، Web Of Science، Google Scholar و به عنوان یک موتور جستجو برای پیدا کردن مقالات انتشار نیافته (gray literature)، به صورت نظام مند تا آگوست ۲۰۲۴ توسط دو نویسنده به طور مستقل جستجو شده اند. همچنین منابع ذکر شده در تمامی مقالات نیز در جهت افزایش تعداد مقالات مرتبط مورد بررسی قرار گرفته اند. در این مطالعه نظام مند کلید واژه های

kidney injury molecule-1

KIM-1

Acute Kidney injury

Acute renal failure

neonate

neonatal

با استفاده از عملگرهای OR، AND و * در پایگاه های

داده جستجو شده اند.

انتخاب مطالعات

معیارهای جستجو بر اساس سرواژه PICO (P=population C=control, I=intervention, O=outcome) برای این مطالعه تعریف شده است. بر این اساس جمعیت مورد بررسی شامل نوزادان بیمار می باشد. بیومارکر KIM-1 در ادرار این افراد (intervention or exposure)

اندازه گیری شده و با گروه شاهد (control) که شامل نوزادانی بدون بروز AKI هستند، مقایسه می شود. به این ترتیب، می توان دقت و کارایی KIM-1 را در تشخیص آن دسته از نوزادان بیمار که به AKI (outcome) مبتلا شده اند، سنجید. معیارهای ورود مقالات به این مرور سیستماتیک، شامل تمامی مطالعات مورد-شاهدی، مقطعی، مشاهده ای و آینده نگری که نقش بیومارکر KIM-1 را در تشخیص AKI مورد بررسی قرار داده اند، می شوند. معیارهایی که برای خروج مقالات از این مطالعه لحاظ شده اند شامل، مطالعات مروری، حیوانی، کنفرانس ها، فصلنامه کتاب ها، کارآزمایی های بالینی، مطالعات فاقد گروه شاهد و همچنین مطالعاتی که بزرگسالان را بررسی کرده اند، می باشند. دو نویسنده، به طور مستقل با استفاده از نرم افزار مدیریت منابع EndNote مقالات را جمع آوری نموده اند. در ابتدا مقالات تکراری استخراج شده از پایگاه های اطلاعاتی حذف شده و سپس باقی مقالات بر اساس عنوان و چکیده مورد بررسی اولیه قرار گرفته اند. با رعایت معیارهای ذکر شده تعدادی از این مقالات برای بررسی متن کامل انتخاب شده و با توافق نظر دو نویسنده پس از بررسی کامل، در نهایت به این مطالعه سیستماتیک وارد شده اند. هر گونه عدم تفاهم نظر، با نویسنده سوم برطرف شده است.

استخراج و ارزیابی داده ها

داده های استخراج شده از مطالعات وارد شده شامل: نویسنده اول، سال انتشار مقاله، کشور، نوع مطالعه، مشخصات بیمار (از قبیل؛ سن بارداری، حد پایه کراتینین سرم نوزاد، وزن نوزاد هنگام تولد)، معیار تعریف AKI، واحد اندازه گیری KIM-1، نمونه مورد استفاده (سرم یا ادرار)، روش آزمایشگاهی اندازه گیری KIM-1، زمان اندازه گیری KIM-1، شرایط زمینه ای جمعیت مورد بررسی (این شرایط شامل، نوزادانی با وزن پایین در هنگام تولد، نوزدان مبتلا به آسفیکسی (کمبود و اختلال در اکسیژن رسانی در نوزادان) و RDS (respiratory distress syndrome)، نوزادان تحت درمان با داروهای نفروتوکسیک، نوزادان با CHD، نوزادان دچار انسفالوپاتی هیپوکسیک-ایسکمیک و نوزادان بیمار)،



یافته‌ها

نتایج جستجو

نتایج به دست آمده از جستجوی اولیه در پایگاه‌های داده شامل ۲۰۱ مقاله شد که به تفکیک ۶۸ مقاله از پایگاه اطلاعاتی PubMed، ۸۲ مقاله از Scopus و ۵۱ مقاله نیز از Web Of Science استخراج شدند. نتایج جستجوی پایگاه‌های اطلاعاتی با استفاده از نرم افزار EndNote جمع آوری و ادغام شده و ۱۱۴ مطالعه مشابه و تکراری حذف شدند. در مرحله بررسی مقالات، ۴۱ مقاله بر اساس عنوان و چکیده نامرتب شناسایی و ۲۸ مقاله نیز بعد از مطالعه متن کامل حذف گردید. از بین مقالات کنار گذاشته شده، ۵ مقاله گروه هدفی غیر از نوزادان داشتند، ۲۰ مقاله از نظر سنجش KIM-1 در تشخیص AKI نامرتب بودند، ۴ مقاله تکراری ارزیابی شد و دسترسی به متن کامل ۳ مقاله نیز امکان پذیر نبود. در نهایت ۱۴ مقاله واجد شرایط و مطابق با معیارها، برای مرور سیستماتیک و آنالیز آماری انتخاب شدند.

مشخصات مطالعات وارد شده

۱۴ مقاله برای ورود به این مرور سیستماتیک و متا آنالیز واجد شرایط شناسایی شد. مشخصات هر مطالعه از جمله سال انتشار، کشور منتشر کننده، نوع طراحی مطالعه در جدول (۱) نمایش داده شده است. بازه زمانی انتشار این مقالات از سال ۲۰۱۱ و آخرین مقاله در سال ۲۰۲۱ بوده است. تعاریف AKI در مطالعات برگرفته شده از راهنماهای تشخیصی متفاوتی بوده است اما با این حال تفاوتی در نتایج به دست آمده ایجاد نموده است. بازه حجم نمونه از ۱۳ تا ۱۱۱ بیمار متغیر است. مجموعاً تعداد شرکت کنندگان در گروه‌های آزمایش و کنترل ۶۷۵ نفر بوده است که ۲۳۸ نفر در گروه مبتلا به AKI (۴۲٪ از کل افراد شرکت کننده) قرار گرفته و ۳۹۲ نفر گروه کنترل (۵۸٪ از کل افراد شرکت کننده) را تشکیل می‌دهند. ۸ مطالعه مورد-شاهدی، ۳ مطالعه آینده نگر و ۳ مطالعه مشاهده‌ای می‌باشند. مطالعات وارد شده شامل، ۸ مطالعه مورد-شاهدی، ۳ مطالعه آینده‌نگر و ۳ مطالعه مشاهده‌ای می‌باشد. ۳ مطالعه بر نوزادان دچار آسفیکیسمی تمرکز داشته است. ۳ مطالعه نوزادان مبتلا به AKI پس از مصرف داروهای نفروتوکسیک و جنتامایسین

را مورد بررسی قرار داده است. ۲ مطالعه به نوزادان مبتلا به AKI با وزن بسیار پایین در هنگام تولد پرداخته‌اند و یک مطالعه به طور خاص بر نوزادان مبتلا به AKI با وزن پایین در هنگام تولد که تحت درمان با ایندومتاسین جهت درمان مجرای شریانی باز یا patent ductus arteriosus تمرکز نموده است. یک مطالعه بر نوزادان مبتلا به CHD (Congenital heart disease) که AKI را بروز داده‌اند، تمرکز داشته است. یک مطالعه به نوزادان مبتلا به AKI با عارضه انسفالوپاتی هیپوکسیک-ایسکمیک (Hypoxic-ischemic encephalopathy or HIE) را مورد بررسی قرار داده است. هدف یک مطالعه نیز بررسی نوزادان مبتلا به RDS (Respiratory Distress Syndrome) است و همچنین ۲ مطالعه صرفاً بر نوزادان بیمار تمرکز کرده‌اند. تمامی نمونه‌های گرفته شده از افراد برای سنجش KIM-1، نمونه ادرار بوده است به استثنای یک مطالعه (Uygun /2021) که علاوه بر نمونه ادرار از نمونه سرم نیز استفاده نموده بود. در ۱۲ مطالعه وارد شده، روش آزمایشگاهی به کار گرفته شده برای سنجش KIM-1 در ادرار ELISA بوده است و در مقالات Ashkenazi در سال‌های ۲۰۱۲ و ۲۰۱۶ به ترتیب از کیت‌های Meso Scale Discovery Human KIM-1 و MSD Human Kidney Injury Panel 3 برای سنجش KIM-1 ادراری بهره گرفته شده است. نمونه‌های ادرار ۲۴ الی ۴۸ ساعت پس از تولد نوزادان، جمع آوری شده و پس از سانتریفیوژ، supernatant جدا و aliquoted شده و در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند.

خطر سوگیری انتشار مطالعات

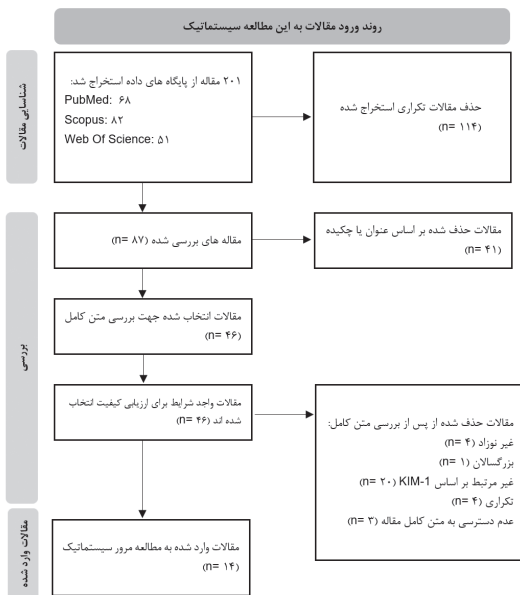
نمودار کیفی برای سوگیری انتشار مقالات در شکل ۱ ارائه شده است. نقاط روی نمودار هرچه نسبت به خط وسط متقارن‌تر باشند، نشان دهنده سوگیری کمتر در انتشار مقالات ارائه شده است. نتایج به دست آمده بر طبق این نمودار نشان دهنده توزیع نامتقارن نقاط و در نتیجه سوگیری نسبی در انتشار این مقالات است. به همین منظور برای ارزیابی دقیق‌تر از آزمون Egger در کنار آن استفاده شد. در این تست $p\text{-Value} = 0.296$ گزارش شده است که



۹۵٪ برای KIM-1 ادراری گزارش شده است. تحلیل ترکیبی این شاخص نشان می‌دهد که AUC اندازه‌گیری شده برای KIM-1 ادراری ۰٫۷۲ (CI; 0.64-0.8) می‌باشد.

نشان دهنده عدم وجود سوگیری در مطالعات است. عدم تطبیق نتیجه این تست و فائل پلات می‌تواند به علت حجم نمونه کم و تفاوت در روش انجام مطالعه باشد.

شکل ۲: دیاگرام مراحل ورود و گزینش مطالعات



مقایسه میانگین سطح KIM-1 ادراری در گروه مبتلا به AKI و گروه شاهد

۱۰ مطالعه با مجموع ۵۱۹ شرکت کننده سطح KIM-1 آن‌ها در ادرار برحسب ng/ml اندازه گرفته شده است. با مقایسه اختلاف میانگین سطح KIM-1 اندازه گرفته شده در ادرار نوزادان مبتلا به AKI و نوزادان گروه شاهد، مشخص شد که سطح KIM-1 ادراری در نوزادان مبتلا به AKI بالاتر است. (WMDs=0.91; 95% CI:0.05 to 1.77;p=0.038) از آن جایی که مقدار p-Value کوچک‌تر از ۰٫۰۵ است، نشان می‌دهد که تفاوت موجود در نتایج مطالعات تصادفی نبوده و از نظر آماری معنا دار است. مقدار عدد هتروژنیته طبق محاسبه I^2 ، ۹۵/۷٪ گزارش شده است که نشان دهنده تنوع و ناهمگنی بالا بین نتایج مطالعات در متآنالیز است.

مقایسه میانگین سطح KIM-1 ادراری بر حسب کراتینین در گروه مبتلا به AKI و گروه شاهد

۳ مطالعه با مجموع ۹۲ شرکت کننده سطح KIM-1 آن‌ها در ادرار بر حسب کراتینین ng/ml Cr اندازه گرفته شده است. مقایسه اختلاف میانگین سطح KIM-1 اندازه گرفته شده در ادرار بر حسب کراتینین در نوزادان مبتلا به AKI و گروه شاهد، تفاوت معنا داری مشاهده نشد.

(WMDs = 0.88; 95% CI: -0.94 to 2.69; p=0.343) از آن جایی که p-Value مقداری بزرگ‌تر از ۰٫۰۵ است، بیانگر این است که نتایج مطالعات از نظر آماری معنا دار نیست. مقدار عددی هتروژنیته طبق محاسبه I^2 ، ۷۴/۴٪ گزارش شده است.

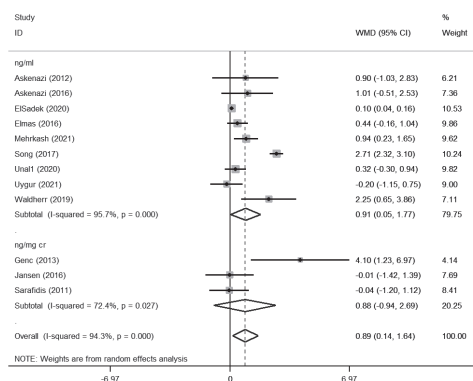
اندازه‌گیری شاخص AUC برای KIM-1 ادراری در تشخیص AKI

در ۹ مطالعه، شاخص AUC همراه با فاصله اطمینان

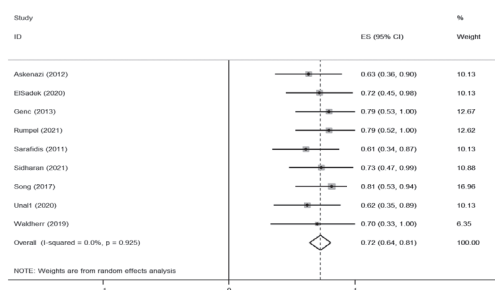
جدول ۳: مقایسه اختلاف میانگین وزنی در گروه مورد آزمایش و شاهد، بررسی نقش KIM-1 در تشخیص AKI با شاخص AUC

مقاله اصل	حجم نمونه ساله AKI	حجم گروه شاهد	مطابق اندازه گروه	نوع نمودار استفاده	پیش‌آزمایشی پیش‌آزمایشی	پیش‌آزمایشی پیش‌آزمایشی	پیش‌آزمایشی پیش‌آزمایشی	پیش‌آزمایشی پیش‌آزمایشی	پیش‌آزمایشی پیش‌آزمایشی	پیش‌آزمایشی پیش‌آزمایشی	پیش‌آزمایشی پیش‌آزمایشی	پیش‌آزمایشی پیش‌آزمایشی	پیش‌آزمایشی پیش‌آزمایشی
Abdelmalik 2017	۱۰۱	۲۲	۱۱	ng/ml	گزارش	۰.۵۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱
Abdelmalik 2017	۲۰۱	۲۱	۱۱	ng/ml	گزارش	۰.۵۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱
Elmas 2011	۱۳	۱۱	۱۱	ng/ml	گزارش	۰.۵۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱
Eladak 2010	۲۱	۲۱	۲۱	ng/ml	گزارش	۰.۵۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱
Genç 2017	۱۵	۱۵	۱۵	ng/ml	گزارش	۰.۵۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱
James 2011	۱۱	۱۱	۱۱	ng/ml	گزارش	۰.۵۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱
Mehlich 2011	۱۱	۱۱	۱۱	ng/ml	گزارش	۰.۵۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱
Sevdalis 2011	۳	۳	۳	ng/ml	گزارش	۰.۵۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱
Siddiqui 2011	۱۱	۱۱	۱۱	ng/ml	گزارش	۰.۵۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱
Song 2011	۱۵	۱۵	۱۵	ng/ml	گزارش	۰.۵۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱
Uppur 2011	۱۱	۱۱	۱۱	ng/ml	گزارش	۰.۵۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱
Ural 2011	۱	۱	۱	ng/ml	گزارش	۰.۵۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱
Wahedi 2011	۱۱	۱۱	۱۱	ng/ml	گزارش	۰.۵۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱
Debyward 2011	۱	۱	۱	ng/ml	گزارش	۰.۵۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱	۰.۳۱

شکل ۳: نمودار جنگلی (forest plot) برای اختلاف میانگین وزنی KIM-1 ادراری بین دو گروه نوزادان مبتلا به AKI و گروه کنترل



شکل ۴: نمودار جنگلی (forest plot) برای AUC در بررسی نقش تشخیصی KIM-1 در نوزادان مبتلا به AKI



بحث

تشخیص آسیب حاد کلیوی (AKI) بر اساس سطح کراتینین سرم (SCr) و میزان دفع ادرار انجام می‌شود. از آنجایی که نوزادان اغلب دچار نارسایی کلیوی بدون کاهش حجم ادرار هستند، میزان دفع ادرار شاخص حساسی برای AKI محسوب نمی‌شود. سطح کراتینین سرم در روزهای اول پس از تولد، بازتابی از سطح کراتینین سرم مادر است. بنابراین، سطح کراتینین سرم نیز به ویژه در نوزادان، آزمایش قابل اعتمادی برای تشخیص AKI محسوب نمی‌شود [۱۱]. براساس تعریف فعلی آسیب حاد کلیوی در

بزرگسالان و کودکان، در مطالعاتی که تشخیص را براساس افزایش سطح کراتینین سرمی (SCr) قرار داده‌اند، تعداد قابل توجهی از نوزادانی که از AKI رنج می‌برند، نادیده گرفته شده‌اند. لذا برای تشخیص دقیق و زودهنگام AKI در نوزادان، بیومارکرهای جدیدی معرفی شده‌اند که امکان پیشگیری و مدیریت اولیه بیماری را فراهم آورند. از جمله این بیومارکرها می‌توان به لیبوکائین مرتبط با ژلاتیناز نوتروفیلی ادراری (NGAL)، سیستاتین C و مولکول آسیب کلیوی-۱ (KIM-1) اشاره کرد [۶].

به عنوان یک بیومارکر امیدوارکننده برای تشخیص زود هنگام AKI در نوزادان پدیدار شده است این مولکول یک گلیکوپروتئین غشایی است که عمدتاً در سلول‌های لوله پروگزیمال در هنگام آسیب کلیوی بیان می‌شود و آن را به یک نشانگر ایده آل برای آسیب کلیوی تبدیل می‌کند [۸].

در این مطالعه، مرور سیستماتیک و متا آنالیز ۱۴ مقاله با مجموع ۶۷۵ نوزاد با بیماری زمینه‌ای مورد بررسی قرار گرفتند. ۳۹۲ نفر از این نوزادان به AKI مبتلا نشده‌اند و به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. سطح KIM-1 در ادرار این نوزادان پس از تولد اندازه‌گیری شده و با گروهی از نوزادان که دچار AKI شدند، مقایسه شده است. نتیجه کلی این مقایسه به شکل اختلاف میانگین وزنی (WMDs) با عدد ۰/۸۹ با فاصله اطمینان (۰/۱۴-۱/۶۴) گزارش شده است. در ۳ مطالعه وارد شده سطح KIM-1 ادراری بر حسب کراتینین اندازه‌گیری شده است. برای کاهش ناهمگونی، دسته بندی صورت گرفته و این مقالات به شکل جداگانه مورد بررسی و آنالیز قرار گرفته‌اند. اختلاف میانگین سطح KIM-1 ادراری بر حسب کراتینین بین گروه نوزادان مبتلا به AKI و گروه شاهد، (WMDs = 0.88 و p=0.343) از نظر آماری معنا دار نبوده است. در ادامه، نتایج آنالیز داده‌های مقالاتی که سطح KIM-1 در ادرار به شکل مستقل اندازه‌گیری شده است (WMDs=0.91 و p=0.038) از نظر آماری معنا دار است و نمی‌تواند ناشی از شانس باشد. از مقایسه‌های صورت گرفته می‌توان نتیجه‌گیری کرد که KIM-1 ادراری به شکل معنی داری در نوزادان مبتلا به AKI افزایش داشته و نسبت به کراتینین دقت بیشتری



استفاده از آنالیزهای آماری متعدد جهت بررسی اثر گذاری بیومارکر KIM-1 در تشخیص زودهنگام AKI، مشخص شد که KIM-1 یک بیومارکر مناسب جهت پیش بینی ابتلا به AKI می‌باشد؛ همچنین این بیومارکر در تشخیص زود هنگام نارسایی حاد کلیوی در نوزادان بد حال بسیار کارآمد می‌باشد. که این امر به کاهش بار بیماری و جلوگیری از ابتلا به بیماری‌های بلند مدت و مزمن کلیوی در بزرگسالی، کمک می‌کند. علاوه بر این، با تشخیص به موقع آسیب کلیوی در نوزادان می‌توان مقدار خسارت مالی وارده به خانواده‌ها را نیز کاهش داد. در مطالعاتی که KIM-1 را بر حسب کراتینین سرم اندازه گرفته‌اند، تفاوت معناداری بین نوزادان مبتلا به AKI و گروه شاهد مشاهده نشده است. اما در مطالعاتی که KIM-1 به صورت مستقل اندازه گرفته شده است، تفاوت معناداری بین گروه نوزادان مبتلا به AKI و گروه شاهد مشاهده شده است. با این حال انجام تحقیقات و مطالعات تکمیلی کارآزمایی بالینی جهت تأیید بیشتر نتایج به دست آمده، ضروری است. در آینده انتظار می‌رود که بتوان از بیومارکر KIM-1 در تشخیص بالینی، پیگیری درمان و همچنین پیشگیری استفاده کرد.

در شناسایی آسیب‌های اولیه کلیوی دارد. در این مطالعه شاخص AUC برابر ۰/۷۲ است که نشان دهنده توانایی قابل قبول این بیومارکر در تمایز نوزادان مبتلا به AKI از گروه کنترل است.

شاخص هتروژنیته با استفاده از مدل random effect معادل ۹۴/۳٪ گزارش شده است که نشان دهنده ناهمگونی بالا بین مطالعات است. دلایل احتمالی ایجاد کننده این ناهمگونی عبارتند از؛ (۱) تنوع در طراحی مطالعات که برخی از آن‌ها به شکل کوهورت و برخی دیگر به شکل مورد شاهدی انجام شده‌اند. (۲) روش‌های متفاوت اندازه گیری KIM-1 که شامل واحدهای اندازه گیری مختلف (ng/ml یا ng/mlCr)، دستگاه‌ها و کیت‌های مختلف برای اندازه گیری و شرایط بالینی متفاوت (جدول ۱ و ۳).

(۳) حجم نمونه کم می‌تواند منجر به تفاوت در نتایج شود. به طور کلی مطالعه انجام شده با محدودیت‌هایی مواجه بود که از جمله آن‌ها می‌توان به تعداد کم مطالعات انجام شده با گروه هدف نوزادان، ناهمگونی بالا، عدم دسترسی به متن کامل برخی از مقالات با موضوع مورد نظر و وجود سوگیری انتشار اشاره نمود.

نتیجه گیری

بر اساس نتایج به دست آمده از این مطالعات و

References:

- 1- Mehrkesh, M., et al. "Serum KIM-1 and Cystatin Levels as the Predictors of Acute Kidney Injury in Asphyxiated Neonates."
- 2- Askenazi, D. J., et al. (2012). "Urine biomarkers predict acute kidney injury in newborns." *J Pediatr* 161(2): 270-275.e271.
- 3- Jansen, D., et al. (2016). "Tubular Injury Biomarkers to Detect Gentamicin-Induced Acute Kidney Injury in the Neonatal Intensive Care Unit." *Am J Perinatol* 33(2): 180-187.
- 4- Dwijayanti, A., et al. "Positive correlation between kidney injury molecule-1 and gentamicin trough level in neonates with infection."
- 5- Sridharan, K., et al. (2021). "Biomarkers in neonates receiving potential nephrotoxic drugs." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 25(22): 7078-7088.
- 6- ElSadek, A. E., et al. (2020). "Kidney injury molecule-1/creatinine as a urinary biomarker of acute kidney injury in critically ill neonates." *J Pediatr Urol* 16(5): 688.e681-688.e689.
- 7- Waldherr, S., et al. (2019). "Urinary acute kidney injury biomarkers in very low-birth-weight infants on indomethacin for patent ductus arteriosus." *Pediatr Res* 85(5): 678-686.
- 8- Genc, G., et al. (2013). "Kidney injury molecule-1 as a promising biomarker for acute kidney injury in premature babies." *Am J Perinatol* 30(3): 245-252.
- 9- Elmas, A. T., et al. (2017). "Analysis of urine biomarkers for early determination of acute kidney injury in non-septic and non-asphyxiated critically ill preterm neonates." *J Matern Fetal Neonatal Med* 30(3): 302-308.
- 10- Uygur, Ö., et al. (2021). "Can urinary biomarkers predict acute kidney injury in newborns with critical congenital heart disease?" *Turk J Med Sci* 51(1): 175-180.
- 11- Unal, E. T., et al. (2020). "Value of urinary kidney injury molecule-1 levels in predicting acute kidney injury in very low birth weight preterm infants." *J Int Med Res* 48(12): 300060520977442.
- 12- Rumpel, J., et al. (2022). "Urine Biomarkers for the Assessment of Acute Kidney Injury in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy Receiving Therapeutic Hypothermia." *J Pediatr* 241: 133-140.e133.
- 13- Song, Y., et al. (2017). "Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for renal injury in asphyxiated preterm infants." *Exp Ther Med* 13(4): 1245-1248.
- 14- Sarafidis K, Tsepkenzi E, Agakidou E, Diamanti E, Taparkou A, Soubasi V, Papachristou F, Drossou V. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates. *Pediatr Nephrol*. 2012 Sep;27(9):1575-82. doi: 10.1007/s00467-012-2162-4. Epub 2012 Apr 25. PMID: 22532328.