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



● دکتر فریبا نباتچیان

دکترای بیوشیمی بالینی، دانشیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

fnabatchian@yahoo.com



● پارمیس زند

کارشناس علوم آزمایشگاهی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران



● عسل ترقی خواه

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

❑ 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 Scopus، PubMed 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، کارآزمایی ها، 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 تجمیعی 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،

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-12]

۲۸۳ نفـر (۴۲٪) مبتلا به AKI و ۳۹۲ نفر (۵۸٪) در گروه کنترل قرار داشـتند. سـطح KIM-1 در نوزادان مبتلا به AKI به طـور معناداری بالاتر از نـوزادان بدون AKI بود (WMD = 0.91؛ 95% CI = 0.05 -1.77؛ I² = 95.7%؛ Z = 2.07؛ P = 0.038). مقـدار AUC برابر ۰.۷۲ (95% I²=0% ،CI=0.64 -0.80) بود که نشان دهنده توانایی متوسط KIM-1 در تمایز بین موارد AKI و غیر AKI است.

نتیجه گیری: این یافته‌ها نشـان می‌دهد که KIM-1 می‌تواند یک نشـانگر زیسـتی امیدوارکننده برای تشخیص زودهنـگام AKI در نـوزادان بدحال باشـد و نسـبت به روش‌های تشخیصی سنتی، بهبود بالقوه‌ای ارائه دهد.

کلیدواژه‌ها: KIM-1، نوزاد، AKI، بدحال

مقدمه

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

در جهت تشـخیص AKI در نوزادان، چندین راهنمای تشخیصی از جمله، طبقه بندی اصلاح شده بیماری کلیوی (mKDIGO)، نارسـایی حاد کلیه اصلاح شده (mAKI) و طبقه بندی RIFLE (خطر، آسـیب، نارسـایی، از دست دادن و نارسـایی کلیـه در مرحلـه پایانـی) وجـود دارد. راهنماهای تشـخیصی موجـود بر پایه افزایـش کراتینین سـرم و کاهش حجم ادرار استوار هسـتند [۵]. بر اساس راهنمای تشـخیصی 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 تشـخیصی 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 تشـخیص نارسایی کلیوی نیست زیرا در ۵۰ درصد نوزادان مبتلا به AKI دیده نمی‌شـود[۶]. همچنین نوزادان ممکن است در روزهای اول زندگی اساساً اولیگوریک باشـند، که این امر می‌تواند تشخیص AKI را دشوار کند و بر پیچیدگی‌هـای آن بیفزاید. به انضمـام 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 می افتد، به عبارتی کراتینین سرم یک نشانگر عملکردی دیر هنگام از آسیب کلیوی است و به طور مستقیم آسـیب کلیه را منعکس نمی‌کند [۸]. به علاوه در GFR پایین غلظت کراتینین سـرم به دلیل ترشح توبولی کراتینین عملکرد کلیه را به صورت کاذب بیش از حد نشان می‌دهد. از دیگر محدودیت‌های کراتینین سـرم می‌توان به غیر اختصاصی بودن آن برای افتراق بین ازتمی پیش کلیوی (prerenal) که با کاهش گذرا و برگشت پذیر میزان GFR

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-12]

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

به علاوه افزایش کاذب کراتینین ســرم در شرایطی به غیر از آسیب کلیوی، مانند هیپرگلیسمی، همولیز و افزایش پروتئین توتال نیز دیده می‌شــود [۵]. همچنین عواملی از جمله ســن بارداری، توده عضلانی و وضعیت هیدراتاسیون در مقدار نهایی کراتینین ســرم گزارش شــده مؤثر اســت [۸]. لذا با توجه به محدودیت‌های ذکر شــده در خصوص اندازه‌گیری، کراتینین ســرم به عنوان استاندارد طلایی به دلیل تأخیر در تشخیص زودهنگامAKI در نوزادان، کارآمد نبوده و همین امر ســبب یک نیاز مبــرم جهت یافتن و به کارگیری بیومارکری دقیق‌تر و اختصاصی‌تر برای تشخیص زود هنگام آســیب حاد کلیوی در نوزادان می‌باشد. با وجود اینکه بیماری‌های کلیوی به طور کامل درمان نمی‌شــوند، بــا این حال مطالعات نشــان داده‌اند که نــوزادان نارس‌تر غلظت‌هــای بالاتری از بیومارکرهای کلیوی را در ادرار خود دارند که افزایش آن‌ها با پیشــرفت مستمر بیماری کلیوی مرتبط اســت [۹]. بیومارکرهای پیشنهادی و جایگزین باید به راحتی در نمونه‌های بیولوژیک (مانند ادرار) در دسترس و قابل اندازه گیری باشند، از حساسیت و اختصاصیت کافی برای تشــخیص اختلالات خفیف کلیوی برخوردار باشند و علاوه بر این و برای ارزیابی نارســایی حاد کلیه به شــکل خاص و مســتقل از میزان فیلتراسیون گلومرولی عمل کند. [۱۰]. در حال حاضر بیومارکرهای ادراری جدید باید قابلیت تشخیص زود هنگام، تشخیص افتراقی و ارزیابی پیش آگهی AKI را شامل شوند [۷].

بیومارکــر هــای جدیــدی از جملــه، مولکول آســیب کلیه-۱ (KIM-1)، میکروگلوبولین بتا-۲ (β2M)، لیپوکالین وابســته به ژلاتیناز نوتروفیل ها (NGAL)، سیستاتین C، کلسترولین، استئوپونتین، استئوآکتیوین، آلبومین و فاکتور رشــد اندوتلیالی عروقــی اورومودولیــن 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 حســاس و اختصاصی برای شناسایی آسیب کلیوی، زودتر از نشــانگرهای معمولی مانند کراتینین سرم یا نیتروژن اوره خون به کار گرفته می‌شــود[۴]. سیستاتین C (Cys-C) توســط تمام ســلول‌های هســته دار ترشح می‌شــود، یک بازدارنده کاتیونی پروتئاز سیستئینی است. مشخص شــده اســت که Cys-C به طور نامحدود توسط گلومرول فیلتر شده و به طور کامل در توبول های پروگزیمال باز جذب می‌شــود. مطالعات نشــان داده‌اند که کاهش نرخ فیلتراسیون گلومرولی (GFR) با افزایش سطح سیستاتین C ســرمی (sCys-C) مرتبط اســت. لیپوکلین مرتبط با ژلاتیناز نوتروفیل (NGAL) متعلق به خانواده لیپوکلین ها است که توســط انواع مختلفی از بافت‌های انسانی از جمله کلیه ترشح می‌شــود. NGAL یکی از پروتئین‌های اصلی تولید شده پس از آسیب ایسکمیک یا نفروتوکسیک توسط کلیه اســت. علاوه بر این، NGAL پتانســیل پیش بینی آســیب حاد کلیوی (AKI) را به طور قابل توجهی زودتر از کراتینین سرم دارد [۹].

KIM-1 یک پروتئین چسبنده به سلول‌های اپی تلیال اســت و دارای یک انتهای متصل شونده به ایمونوگلوبولین می‌باشــد. این مولکول یک پروتئین غشــایی نوع ۱ اســت کــه در لوله‌هــای پروگســیمال کلیــه قرار گرفته اســت. KIM-1 نقــش مهمــی در فرآیندهای التهابــی و ترمیم بافتی ایفا می‌کند. این پروتئین به جذب ســلول‌های ایمنی کمک کرده و ممکن اســت از آسیب بیشتر جلوگیری کند [۹] ســطح mRNA و پروتئین KIM-1 در کلیه طبیعی پایین است، اما در آســیب کلیوی افزایش چشمگیری پیدا می‌کند [۱۱]. پس از آســیب کلیه، KIM-1 به سرعت از سطح سلول‌های آسیب دیده جدا می‌شود و به داخل لومن لوله‌های کلیوی وارد می‌شــود، که منجر به افزایش ســطح KIM-1 در ادرار می‌گــردد. افزایــش KIM-1 در ادرار با آســیب‌های حاد کلیوی، به ویژه نکروز توبولی ایسکمیک، ارتبــاط قوی دارد [۹] به این معنــا که می‌تواند نکروز حاد توبولی واقعی را از سایر آسیب‌های کلیوی تمیز دهد [۶].

ارزش تشــخیصی KIM-1 ادراری بیشــتر از KIM-1 ســرمی است؛ این برتری به این دلیل اســت که اولاً اندازه

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-12]

مولکولی KIM-1 (۹۰ کیلو دالتون) مانع از باز جذب آن توسط توبول های کلیوی آسیب دیده می‌شود [۶] و همچنین اندازه گیری KIM-1 در ادرار یک روش غیر تهاجمی (non-invasive) است و برای نوزادان در مقایسه با نمونه خون مناسب‌تر تلقی می‌شود.

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. پایگاه‌های داده از جمله Web Of Science، Scopus، PubMed و Google Scholar 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 شده‌اند. همچنین منابع ذکر شده در تمامی مقالات نیز در جهت افزایش تعداد مقالات مرتبط مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در این مطالعه نظام مند کلید واژه‌های

kidney injury molecule-1
KIM-1
Acute Kidney injury
Acute renal failure
neonate
neonatal

با استفاده از عملگرهای OR ، ANDو * در پایگاه‌های داده جستجو شده‌اند.

❑ 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 می‌باشد. 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 می‌شود. به این ترتیب، می‌توان دقت و کارایی KIM-1 را در تشخیص آن دسته از نوزادان بیمار که به AKI (outcome) مبتلا شده‌اند، سنجید. معیارهای ورود مقالات به این مرور سیستماتیک، شامل تمامی مطالعات مورد-شاهدی، مقطعی، مشاهده‌ای و آینده نگری که نقش بیومارکر KIM-1 را در تشخیص AKI مورد بررسی قرار داده‌اند، می‌شوند. معیارهایی که برای خروج مقالات از این مطالعه لحاظ شده‌اند شامل، مطالعات مروری، حیوانی، کنفرانس‌ها، فصلنامه کتاب‌ها، کارآزمایی های بالینی، مطالعات فاقد گروه شاهد و همچنین مطالعاتی که بزرگسالان را بررسی کرده‌اند، می‌باشند. دو نویسنده، به طور مستقل با استفاده از نرم افزار مدیریت منابع EndNote مقالات را جمع آوری نموده‌اند. در ابتدا مقالات تکراری استخراج شده از پایگاه‌های اطلاعاتی حذف شده و سپس باقی مقالات بر اساس عنوان و چکیده مورد بررسی اولیه قرار گرفته‌اند. 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 شده‌اند. هر گونه عدم تفاهم نظر، با نویسنده سوم برطرف شده است.

❑ استخراج و ارزیابی داده‌ها

داده‌های 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 اندازه‌گیری KIM-1، شرایط زمینه‌ای 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،

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-12]

حجم نمونه گروه‌های مورد آزمایش و شاهد، اختلاف میانگین (mean difference)، انحراف معیار (standard deviation)، شاخص (AUC)(Area under the curve) به‌همراه فاصله اطمینان ۹۵٪ (95% confidence intervals)، حساسیت و ویژگی، می‌باشند. تمامی داده‌ها در یک فایل اکسل جمع آوری شده‌اند. کیفیت مطالعات وارد شده، بر اساس معیار Newcastle-Ottawa Scale (NOS) ارزیابی شده است (جدول شماره ۲). در این معیار مقالات با امتیاز بیشتر از ۷ به عنوان مقالات با کیفیت بالا و مقالات با امتیاز کمتر از ۷ به عنوان مقالات با کیفیت پایین در نظر گرفته می‌شوند.

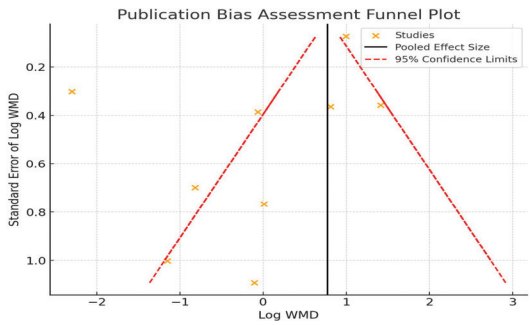
❑ آنالیز آماری داده‌ها

آنالیزهای آماری با نرم افزار StATA Ver. 14.2 انجام شده است. داده‌های استخراج شده به شکل اختلاف میانگین وزنی (Weighted Mean difference) و انحراف معیار (Standard deviation or SD)، شاخص AUC، حساسیت و ویژگی گزارش شده‌اند. در بعضی از مطالعات وارد شده، داده‌ها به شکل میانه و چارک (Median and interquartile or IQR) گزارش شده‌اند در نتیجه بر طبق روش Cochrane میانه و چارک به اختلاف میانگین و انحراف معیار تبدیل شدند. برای ارزیابی نقش KIM-1 در تشخیص زود هنگام AKI در نوزادان بیمار، از روش آماری اختلاف میانگین وزنی (WMDs) همراه با انحراف معیار (Standard deviation or SD) برای مقایسه داده‌های بین دو گروه نوزادان مبتلا به AKI و گروه شاهد استفاده می‌شود. از آن جایی که در تعدادی از مقالات KIM-1 ادراری بر حسب کراتینین اندازه گرفته شده است و با واحد اندازه گیری ng/ml Cr گزارش شده است، آنالیز آماری بر روی دو زیر گروه انجام شده است. گروه اول شامل مطالعاتی می‌شود که بیومارکر KIM-1 را به شکل مستقل سنجیده و بر اساس ng/ml گزارش کرده‌اند؛ گروه دوم مطالعاتی هستند که بیومارکر KIM-1 بر حسب کراتینین سنجش شده و با واحد ng/ml Cr گزارش شده است.

همچنین برای بررسی دقت و کارایی KIM-1 در پیش بینی و تشخیص زودهنگام AKI نیز شاخص AUC همراه با فاصله اطمینان ۹۵٪ به کار گرفته شده است.

ناهمگونی (Heterogeneity) بین مطالعات که به معنای تفاوت و تنوع در نتایج است، به کمک شاخص I^2 Statistics و Cochrane Q test ارزیابی شده است. پس از تأیید ناهمگونی در مطالعات وارد شده از مدل Random-effect استفاده شد. وجود سوگیری (Bias) در مطالعات نیز با استفاده از فانل پلات و آزمون Egger شناسایی شد. (شکل ۱)

نمودار ۱: فانل پلات ارائه شده برای سوگیری انتشار مقالات



جدول ۱ : مشخصات مطالعات وارد شده در مرور سیستماتیک



جدول ۲: کیفیت ارزیابی مطالعات براساس معیار NOS

شماره مطالعه	نویسنده اول	سال	ارزیابی نورش انتخاب (حداکثر ۴ امتیاز)				مقایسه پذیری (حداکثر ۲ امتیاز)		نتیجه گیری(حداکثر ۳ امتیاز)			امتیاز نهایی (حداکثر ۹ امتیاز)
			آیا تعریف مورد کافی است؟	نمایندگی موارد	انتخاب گروه شاهد	تعریف گروه شاهد	قابلیت مقایسه گروه موارد و شواهد بر اساس طراحی یا تحلیل		ارزیابی مواجهه	روش مشابه برای شناسایی گروه موارد و شواهد	نرخ عدم پاسخ	
			امتیاز	امتیاز	امتیاز	امتیاز	امتیاز	امتیاز	امتیاز	امتیاز	امتیاز	
1	Ashkenazi	2012	1	1	1	1	2	1	1	0	1	8
2	Ashkenazi	2016	1	1	1	0.5	2	1	1	0	1	8
3	ELmas	2016	1	1	1	1	2	1	1	1	1	9
4	Elsadek	2020	1	1	1	1	2	1	1	0	1	8
5	Genc	2013	1	1	1	1	2	1	0	1	1	8
6	Jansen	2016	1	1	1	1	2	1	0	1	1	8
7	Mehrkash	2021	1	1	1	1	2	1	0	1	1	8
8	Sarafidis	2011	1	1	1	1	2	1	0	1	1	8
9	Sidharan	2021	0	1	1	1	1	1	1	1	0	6
10	Song	2017	1	1	1	1	1	1	1	1	1	8
11	Uygur	2021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	8
12	Unal	2020	1	1	1	1	1	1	1	1	1	8
13	Walherr	2019	1	1	1	1	1	1	1	1	1	8
14	Dwijayanti	2017	1	0	1	1	1	1	0	0.5	0.5	5.5

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-12]

❑ 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 نامرتبط 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 نامرتبط 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 ننموده 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 آسفیکسی 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 نوزدان 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 نوزدان بیمار تمرکز کرده‌اند. تمامی نمونه‌های گرفته شده از افراد برای سنجش KIM-1، نمونه ادرار بوده است به استثنای یک مطالعه (Uygur /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 aliqoute شده و در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند.

❑ خطر سوگیری انتشار مطالعات

نمودار قیفی 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-Value= 0.296 گزارش شده است که

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-12]

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

❑ 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 هتروژنیتی طبق محاسبه I^2 ، ۹۵/۷٪ گزارش شده است که نشان دهنده تنوع و ناهمگنی بالا بین نتایج مطالعات در متاآنالیز است.

❑ مقایسه میانگین سطح KIM-1ادراری 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 بهAKI و گروه شاهد، تفاوت معنا داری مشاهده نشد.

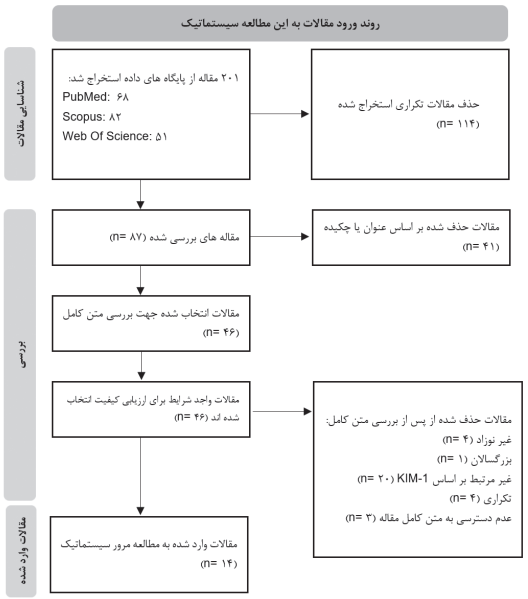
(WMDs = 0.88; 95% CI: -0.94 to 2.69; p=0.343).

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 هتروژنیتی طبق محاسبه I^2 ، ۷۴/۴ ٪ گزارش شده است.

❑ اندازه گیری شاخص AUC برای KIM-1 ادراری در تشخیص AKI

در ۹ مطالعه، شاخص AUC همراه با فاصله اطمینان ۹۵٪ برای KIM-1 ادراری گزارش شده است. تحلیل ترکیبی این شاخص نشان می‌دهد که AUC اندازه گیری شده برای KIM-1 ادراری ۰,۷۲ (CI; 0.64-0.8) می‌باشد.

شکل ۲: دیاگرام مراحل ورود و گزینش مطالعات

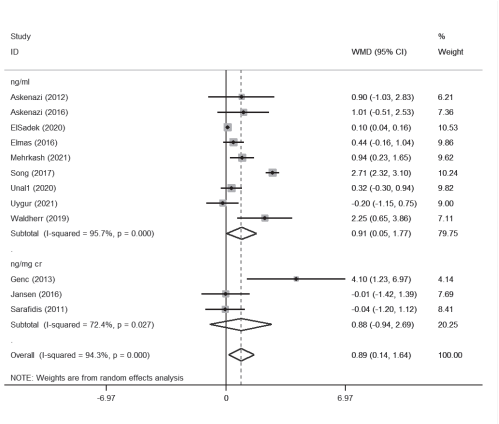


جدول ۳: مقایسه اختلاف میانگین وزنی در گروه مورد آزمایش و شاهد، بررسی نقش KIM-1 در تشخیص AKI با شاخص AUC

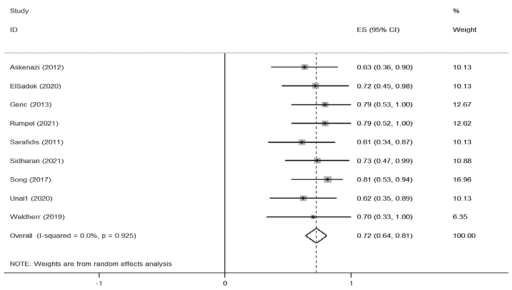
مطالعه / سال	حجم نمونه مبتلا به AKI	حجم گروه شاهد=non AKI	مقیاس اندازه گیری	نمونه مورد استفاده	روش آزمایشگاهی	زمان اندازه گیری	میانه (انحراف معیار) مبتلایان به AKI	میانگین (انحراف معیار) گروه شاهد	AUC (95% CI)	حساسیت	ویژگی
۲۰۱۲ / Ashkenazi	۹	۲۲	ng/ml	ادرار	کیت The Meso Scale Discovery Human KIM-1	۲ روز اول زندگی	۲٫۱۵۲±۱٫۱	۱٫۲۵±۱٫۶	(۰٫۶۸-۰٫۹۰)۰٫۳۴	NR	NR
۲۰۱۶ / Ashkenazi	۲۷	۸۲	ng/ml	ادرار	کیت MSD Human Kidney Injury Panel 3	۲ روز اول زندگی	۲٫۶۹۲±۲٫۵	۲٫۶۵±۲٫۵	NR	NR	NR
۲۰۱۶ / Elmas	۱۳	۵۱	ng/ml	ادرار	الایزا	۲ روز پس از زایمان	۱٫۲۱۵±۰٫۲۹	۰٫۲۶۵±۰٫۲۱	NR	NR	NR
۲۰۲۰ / Elsadek	۲۱	۱۱	ng/ml	ادرار	الایزا	۲ روز اول زندگی	۰٫۲۵±۰٫۰۱	۰٫۲۵±۰٫۰۱	(۰٫۶۵-۰٫۸۱)۰٫۳۲	۵۶٫۲	۹۰٫۹
۲۰۱۲ / Genc	۱۸	۱۵	ng/mg cr	ادرار	الایزا	روز اول تولد و هفتم زندگی	۴٫۵۴±۱٫۱	۲٫۸۵±۱٫۱	(۰٫۵۲-۱۱)۰٫۸	۷۲٫۲	۷۴٫۹
۲۰۱۶ / Janssen	۲۶	۲۰	ng/mg cr	ادرار	الایزا	هر دو ساعت	۲٫۲۲۶±۲٫۲۷۲	۲٫۵۰۶±۲٫۰۶۶	NR	NR	NR
۲۰۲۱ / Mehrkash	۲۲	۲۲	ng/ml	ادرار	الایزا	۸ ساعت پس از تولد و روز چهارم	۱٫۲۱±۱٫۶۲	۰٫۲۶۵±۰٫۲۲	NR	NR	NR
۲۰۱۱ / Sarafidis	۸	۵	ng/mg cr	ادرار	الایزا	هر ۴ ساعت یک بار	۱٫۱۱±۱٫۱۱	۱٫۱۵۵±۰٫۹۲	(۰٫۲۳۰-۰٫۶۲)۰٫۸	۸۰	۴۲٫۵
۲۰۲۱ / Sidharan	NR	NR	NR	ادرار	الایزا	روزانه	NR	NR	(۰٫۲۱۵-۰٫۵۱۲)۰٫۳۶۱	NR	NR
۲۰۱۷ / Song	۲۸	۲۵	ng/ml	ادرار	الایزا	۲۴ و ۴۸ ساعت پس از تولد	۲٫۲۴۱±۱٫۶۲	۰٫۲۴۵±۰٫۱۲	(۰٫۲۱۵-۰٫۵۱۲)۰٫۸۱۲	۷۱٫۴	۸۲٫۴
۲۰۲۱ / Uygur	۲۷	۱۶	ng/ml	ادرار صبح	الایزا	۲۴ و ۴۸ ساعت پس از تولد	۱٫۴۵±۱٫۶۶	۱٫۴۵±۱٫۶۶	NR	NR	NR
۲۰۲۰ / Unal	۹	۲۰	ng/ml	ادرار	الایزا	نمونه ادرار در ۲۴-۴۸ و ۷۲-۹۶ ساعت پس از زایمان کوتاه شده	۰٫۶۲۱±۰٫۸۸۸	۰٫۶۲۱±۰٫۶۱۸	(۰٫۲۵۴-۰٫۸۸۵)۰٫۶۴	۶۶	۵۶
۲۰۱۹ / Waldher	۲	۱۱	ng/ml	ادرار	الایزا	۴۸ساعته پس از تولد و طی ۱۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت	۲۰٫۹۱±۱۱٫۲۶±۲۶	۰٫۵۶۸±۰٫۲۵-۰٫۶۰±۰٫۶۲	(۰٫۲۲۰-۱۱)۰٫۶	NR	NR
۲۰۱۷ / Dwijayanti	۸	۹	ng/ml	ادرار	الایزا	NR	۲٫۸۵±۱٫۲۱	NR	NR	NR	NR

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-12]

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 نوزدان 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، بیومارکر های جدیدی معرفی شده‌اند که امکان پیشگیری و مدیریت اولیه بیماری را فراهم آورند. از جمله این بیومارکرها می‌توان به لیپوکانین مرتبط با ژلاتیناز نوتروفیلی ادراری (NGAL)، سیستاتین C و مولکول آسیب کلیوی-۱ (KIM-1) اشاره کرد [۶]. KIM-1 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 اندازه گیری شده و با گروهی از نوزادان که دچارAKI 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) ۰(۰,۱۴ -۱,۶۴) گزارش شده است.در ۳ مطالعه وارد شده سطح KIM-1 ادراری بر حسب کراتینین اندازه گیری 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 اندازه گیری 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 نتیجه گیری کرد که KIM-1 ادراری به شکل معنی داری در نوزادان مبتلا به AKI افزایش داشته و نسبت به کراتینین دقت بیشتری

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-12]

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 هتروژنیتی 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 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.

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- 71Waldherr, 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, Tsepkentzi 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.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-12]