

## مقایسه پارامترهای سونوگرافی داپلر در بیماران کلیه پیوندی با شرایط پایدار در زمان قبل و بعد از حداکثر مقدار سرمی سیکلوسپورین آ

نویسندگان:

احمد انحصاری<sup>۱</sup>، سریر ناظمی<sup>۱</sup>، زهره مکی<sup>۱\*</sup>، جلال آزمندیان<sup>۲</sup>، سعید مردپور<sup>۱</sup>

۱- گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲- گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol. 13, No.1, Spring 2015

### چکیده:

**مقدمه:** سونوگرافی داپلر بهترین وسیله برای ارزیابی وضعیت عروقی کلیه پیوندی است. از سوی دیگر، سیکلوسپورین آ که به صورت گسترده برای ممانعت از رد پیوند استفاده می‌شود، دارای اثرات انقباض عروقی است که پارامترهای داپلر را تحت تأثیر قرار می‌دهد. تا به امروز، اتفاق نظر اندکی در مورد این اثر وجود دارد. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر احتمالی سیکلوسپورین آ روی پارامترهای سونوگرافی داپلر انجام شد.

**روش کار:** مطالعه به صورت مقطعی روی ۳۱ بیمار با شرایط پایدار، در فاصله زمانی ۶ تا ۱۸ ماه بعد از پیوند کلیه انجام گرفت. پارامترهای داپلر شامل شاخص مقاومت، شاخص پالستایل، حداکثر سرعت سیستولیک، سرعت انتهای دیاستولیک در شریان اینترلوبار قبل و دو ساعت بعد (پیک سرمی) از مصرف خوراکی سیکلوسپورین در نظر گرفته شد. داده‌ها توسط نرم‌افزار آماری SPSS تحلیل شدند تا تأثیر احتمالی سیکلوسپورین آ روی پارامترهای داپلر مشخص شود.

**یافته‌ها:** مقایسه پارامترهای سونوگرافی داپلر قبل و دو ساعت بعد از مصرف سیکلوسپورین آ در بیماران کلیه پیوندی با متوسط کراتینین سرمی ۱٫۳ نشان‌دهنده ثابت ماندن مقادیر بود.

**نتیجه‌گیری:** نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داده مصرف سیکلوسپورین آ باعث افزایش حاد مقادیر پارامترهای سونوگرافی نمی‌شود.

**واژگان کلیدی:** کلیه، سونوگرافی، مطالعه مقطعی، سیکلوسپورین آ

Par J Med Sci 2015; 13(1):57-62

### مقدمه:

اکوژنیسیته کورتکس کلیه پیوندی ممکن است از اکوژنیسیته کورتکس کلیه‌های خود بیمار بیشتر باشد.

کلیه پیوندی معمولاً در طی دوره چندماهه بعد از پیوند بزرگمی شود که نباید با شرایط پس زدن اشتباه شود.

هیدرونفروزیس خفیف در کلیه پیوندی طبیعی است [۱].

موقعیت سطحی باعث می‌شود که در بررسی کلیه پیوندی، سونوگرافی بدون نیاز به مواد کنتراست داخل وریدی به روش تشخیصی انتخابی تبدیل شود [۲].

تشخیص سریع و دقیق این عوارض کلید درمان موفق و مؤثر آن‌ها است. امروزه با پیشرفت روش‌های تصویربرداری به‌مچون

از زمان اولین پیوند موفقیت‌آمیز کلیه در سال ۱۹۵۶ روی دوقلوهای همسان، زمان زیادی گذشته است. امروزه پیوند کلیه به یک روش ارجح برای درمان نارسایی مزمن و پیش‌رونده کلیه تبدیل شده و استفاده از آن به‌عنوان روش درمانی رو به افزایش است. کلیه پیوندی در فوسای ایلیاک راست و به‌ندرت در فوسای ایلیاک چپ قرار می‌گیرد و بدین ترتیب کاملاً سطحی است. ظاهر سونوگرافیک کلیه پیوندی مشابه کلیه اصلی با چند تفاوت جزئی است:

آناتومی کلیه پیوندی به خاطر موقعیت سطحی واضح‌تر از کلیه خود بیمار قابل بررسی است.

\* نویسنده مسئول، نشانی: کرمان، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی افضلی پور، گروه رادیولوژی

پست الکترونیک: mackei\_zohreh@yahoo.com

تلفن تماس: ۰۹۱۲۲۶۸۴۹۲۸

پذیرش: ۱۳۹۴/۳/۲

اصلاح: ۱۳۹۳/۱۲/۱۰

دریافت: ۱۳۹۳/۱۰/۱۳

تمام بیماران وارد شده به طرح توسط دستگاه سونوگرافی مدیسون (ACCUVIX V10, MEDISON Co. LTD, Korea) یک فرد مسئول بررسی شدند.

از بین مراجعین، بیمارانی که فاکتورهای سونوگرافیک غیرطبیعی داشتند و همچنین پارامترهای داپلر کلیه طبیعی نداشته و یا هیدرونفروز، علائم انسدادی و تجمع مایع اطراف کلیه پیوندی داشتند از مطالعه کنار گذاشته شدند. با توجه به متابولیسم کبدی سیکلوسپورین، بیمارانی که داروهایی با اثر تداخلی بر متابولیسم سیکلوسپورین مصرف می‌کردند نیز از مطالعه حذف شدند.

در شروع مطالعه، پارامترهای داپلر شامل شاخص مقاومت، شاخص پالستایل، حداکثر سرعت سیستولیک، سرعت انتهایی دیاستولیک در شریان اینترلوپار ثبت شدند [۵].

بر اساس مطالعات انجام شده روی فارماکودینامیکو فارماکوکینتیک سیکلوسپورین، مشخص شده است که دو ساعت بعد از مصرف این دارو، میزان آن به اوج رسیده و سطح سیتوکاین ها از جمله اینترلوکین دو و اینترفرون گاما کاهش می‌یابد. در نتیجه، بیماران دوز داروی خود را دریافت کرده و دو ساعت بعد بار دیگر میزان پارامترهای سونوگرافیک فوق بررسی شدند [۵].

در انتها، پارامترهای سونوگرافی داپلر تمام بیماران قبل و بعد از حداکثر مقدار سرمی سیکلوسپورین آجاگانه محاسبه شدند. داده‌ها توسط نرم‌افزار آماری SPSS (version ۱۹) مورد مقایسه و تحلیل قرار گرفتند. برای توصیف داده‌ها از میانگین و انحراف معیار و برای تحلیل داده‌ها از آزمون آماری مقایسه دو میانگین وابسته استفاده شد. در تحلیل نتایج، P-value کوچک‌تر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها:

از بین مراجعه‌کنندگان، تعداد ۳۱ بیمار واجد شرایط ورود به مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. ۲۲ نفر (۷۱ درصد) مرد و ۹ نفر (۲۹ درصد) زن بودند. میانگین سنی افراد  $۳۷.۷ \pm ۱۳.۰۹$  بود. میزان شاخص مقاومت از فرمول PSV/EDV (PSV-EDV) محاسبه شد که میانگین آن در کلیه پیوندی قبل از مصرف سیکلوسپورین  $۰.۶۰ \pm ۰.۰۶۱$  و دو ساعت بعد مصرف آن معادل  $۰.۶۹ \pm ۰.۰۶۱$  بود. ارتباط معناداری بین مقادیر شاخص مقاومت به دست آمده قبل از مصرف سیکلوسپورین آ (RI1) و مقادیر دو ساعت بعد از مصرف آن (RI2) با P-value معادل ۰.۴ دیده نشد (نمودار ۱ و جدول ۱).

سی‌تی‌اسکن مولتی دکتور، ام آر آی و سونوگرافی این امر ممکن شده است.

سونوگرافی داپلر به‌عنوان یک وسیله غیرتهاجمی، امروزه روش ارجح در بررسی کلیه پیوندی است. اگرچه در ابتدا سونوگرافی داپلر شریان‌های داخل کلیوی جهت غربالگری بیماری‌های عروق کلیه در کلیه‌های خود بیمار به کار برده می‌شد، ولی اخیراً معیارهای داپلر به خوبی برای بررسی عملکرد کلیه‌های پیوندی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

با توجه به این که ۷۷ درصد از موارد پس زدن و ۶۶ درصد از موارد از دست دادن کلیه پیوندی و ۲۲ درصد از موارد مرگ در فاصله زمانی بین یک تا شش ماه بعد از پیوند رخ می‌دهد این زمان بسیار حائز اهمیت است [۲-۳]. داروهای ایمونوساپرسیو از قبیل سیکلوسپورین آ برای جلوگیری از رد حاد پیوند به صورت گسترده‌ای استفاده می‌شوند [۳].

سیکلوسپورین آ علاوه بر سازوکار ایمونوساپرسیو، از طریق اثر منقبض‌کنندگی عروق ممکن است روی مقادیر پارامترهای داپلر از جمله شاخص پالستایل و شاخص مقاومت تأثیرگذار باشد. در صورت تأیید این فرضیه نقش سونوگرافی داپلر در تشخیص عوارض ایجاد شده در کلیه پیوندی در بیمارانی که این دارو را مصرف می‌کنند، کم‌رنگ شده و یا حتی زیر سؤال می‌رود. اتفاق نظر در مورد تأثیر سیکلوسپورین بر یافته‌های سونوگرافی داپلر وجود ندارد. هدف این مطالعه بررسی تأثیر احتمالی سیکلوسپورین بر پارامترهای سونوگرافی داپلر می‌باشد.

### روش کار:

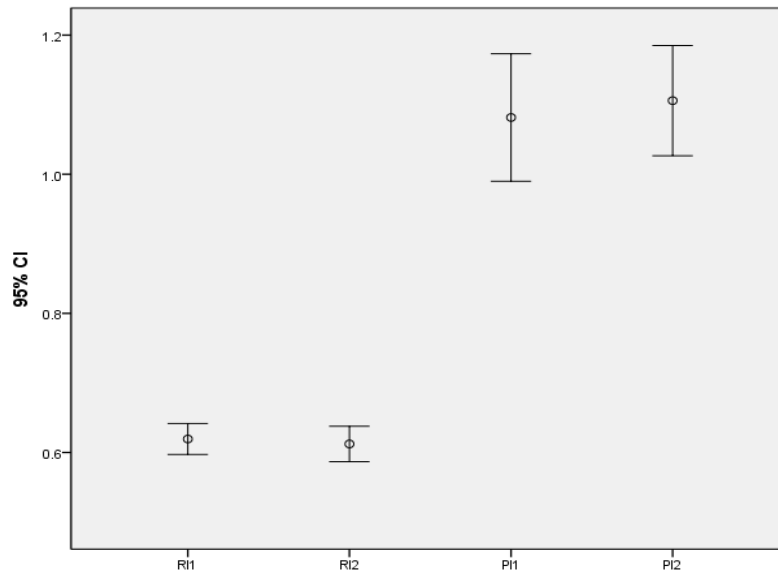
مطالعه حاضر به صورت مقطعی با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام گرفت.

از بین بیمارانی که در فاصله زمانی بیشتر از ۶ ماه و کمتر از ۱۸ ماه گذشته در بیمارستان افضل پور کرمان تحت پیوند کلیه قرار گرفته و با وضع عمومی خوب مرخص شده بودند و در حال حاضر شرایط پایدار داشتند، ۳۱ بیمار به صورت تصادفی از روی پرونده‌های موجود انتخاب شدند. علت انتخاب این بازه زمانی، از یک طرف رسیدن شرایط پایدار و از طرف دیگر حذف اثر مقاومت گیرنده دارو بود که ممکن است چند سال بعد از پیوند ایجاد شود.

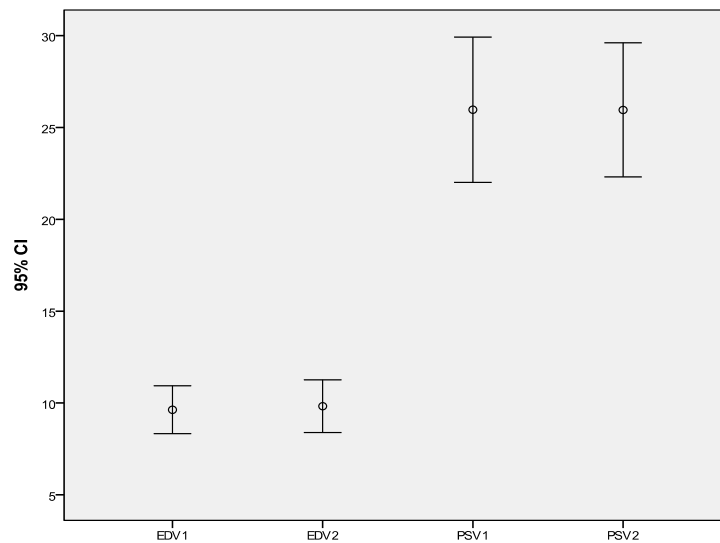
بیماری پایدار به صورت میزان کراتینین سرمی  $۱.۴ \pm ۰.۳$  و نداشتن سابقه حاد نارسایی کلیوی در ۶ ماه گذشته تعریف شد [۴]. تمام بیماران داوطلبانه و با میل خود وارد مطالعه شدند.

جدول ۱: مقایسه RI (شاخص مقاومت)، PI (شاخص پالستایل)، PSV (حداکثر سرعت سیستولیک)، EDV (سرعت انتهای دیاستولیک) در بیماران کلیه پیوندی با شرایط پایدار در زمان قبل و بعد از حداکثر مقدار سرمی سیکلوسپورین آ

	میانگین	انحراف معیار	P value
RI <sub>1</sub>	۰.۶۱	۰.۰۶۰	۰.۰۴
RI <sub>2</sub>	۰.۶۱	۰.۰۶۹	
PI <sub>1</sub>	۱.۰۸	۰.۲۴۹	۰.۰۳۶
PI <sub>2</sub>	۱.۱۰	۰.۲۱۶	
EDV <sub>1</sub>	۹.۶۲	۳.۵۵	۰.۰۷۴
EDV <sub>2</sub>	۹.۸۲	۳.۹۰	
PSV <sub>1</sub>	۲۵.۹۶	۱۰.۷۸	۰.۰۹۹
PSV <sub>2</sub>	۲۵.۹۵	۹.۹۵	



نمودار ۱: مقایسه میانگین RI (شاخص مقاومت) و PI (شاخص پالستایل) در زمان قبل و بعد از حداکثر مقدار سرمی سیکلوسپورین آ



نمودار ۲: مقایسه میانگین EDV (حداکثر سرعت سیستولیک) و PSV (سرعت انتهای دیاستولیک) در زمان قبل و بعد از حداکثر مقدار سرمی سیکلوسپورین آ

در برخی از مطالعات از جمله مطالعه دیپالوو همکاران سیکلوسپورین آ به دلیل اثر منقبض کنندگی عروق عامل افزایش پارامترهای داپلر سونوگرافی به خصوص شاخص مقاومت اعلام شده است [۸].

در مقابل، یافته‌های مطالعاتی همچون مطالعه رادراخر و همکاران وجود دارد که نشان دهنده ارتباط بین میزان شاخص مقاومت و میزان سیکلوسپورین آ می باشد [۹-۱۰]. از طرف دیگر، در مطالعاتی از جمله مطالعات نظامی، هینی، باکیو مطالعه اردلانو همکاران اشاره شده است که هیچ ارتباطی بین میزان سیکلوسپورین آ و مقادیر شاخص مقاومتو شاخص پاستایلدنر کلیه پیوندی وجود ندارد [۱۱-۱۴].

### نتیجه گیری:

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داده سیکلوسپورین آ روی هیچ یک از فاکتورهای سونوگرافیک مورد بررسی شامل شاخص مقاومت، شاخص پالستایل، حداکثر سرعت سیستولیک، سرعت انتهای دیاستولیک تأثیر ندارد. در نتیجه با اطمینان بالا می توان از سونوگرافی داپلر برای بررسی عوارض ایجاد شده در کلیه پیوندی استفاده کرد و سیکلوسپورین آ بر فاکتورهای سونوگرافی داپلر تأثیر گذار نیست.

### تشکر و قدر دانی:

همکاران این تحقیق از سرکار خانم دکتر فهیمی مدیر گروه رادیولوژی کرمان به پاس راهنمایی و مساعدتشان کمال تشکر را دارند.

### تعارض منافع:

تمامی همکاران این مطالعه اذعان دارند که هیچ تعارض منافی در انجام این تحقیق نداشته اند.

میزان شاخص پالستایل از فرمول (Mean Sys. Vel. / PSV-) (EDV) محاسبه شد که میانگین آن در کلیه پیوندی قبل از مصرف سیکلوسپورین آ معادل  $1,08 \pm 0,249$  و دو ساعت بعد از مصرف برابر با  $0,216 \pm 0,1$  بود. ارتباط معناداری بین مقادیر شاخص پالستایل به دست آمده قبل از مصرف سیکلوسپورین آ (PI1) و مقادیر دو ساعت بعد از مصرف (PI2) با P-value معادل  $0,36$  وجود نداشت (نمودار ۱ و جدول ۱).

فاکتور دیگر میزان سرعت انتهای دیاستولیک بود که از طریق ردیابی موج داپلر شریانی به دست آمد. مقدار میانگین آن در کلیه پیوندی قبل از مصرف سیکلوسپورین آ معادل  $3,55 \pm 0,962$  و دو ساعت بعد از مصرف برابر با  $3,90 \pm 0,82$  بود. ارتباط معناداری بین مقادیر سرعت انتهای دیاستولیک قبل از مصرف سیکلوسپورین آ (EDV1) و دو ساعت بعد از مصرف آن (EDV2) با P-value معادل  $0,74$  دیده نشد (نمودار ۱ و جدول ۲).

حداکثر سرعت سیستولیک نیز از طریق ردیابی موج داپلر شریانی تعیین شد. مقدار میانگین آن در کلیه پیوندی قبل از مصرف سیکلوسپورین آ برابر با  $10,78 \pm 2,96$  و دو ساعت بعد از مصرف معادل  $9,95 \pm 2,95$  بود. ارتباط معناداری بین مقادیر حداکثر سرعت سیستولیک قبل از مصرف سیکلوسپورین آ (PSV1) و مقادیر دو ساعت بعد از مصرف آن (PSV2) با P-value معادل  $0,99$  مشاهده نشد (نمودار ۱ و جدول ۲).

### بحث:

از سال ۱۹۸۸ به تدریج مدیریت درمان در بیماران دریافت کننده پیوند کلیه بهبود یافته است که این امر باعث عملکرد پایدار در تعداد بیش تری از بیماران در یک سال بعد از پیوند شده است. امروزه به منظور جلوگیری از رد پیوند داروی سیکلوسپورین آ به صورت گسترده ای مورد استفاده قرار می گیرد. در مطالعه فریدوالو همکاران نشان داده شد که سونوگرافی به خصوص داپلر رنگی، روش ارجح غربالگری و بررسی عوارض ایجاد شده در کلیه پیوندی است [۶-۷].

## References:

- Zwiebel WJ, Pellerito JS, Zwiebel W.J.I.t.v.u. Introduction to vascular ultrasonography. 5th ed. / [edited by] William J. Zwiebel, John S. Pellerito. ed. 2005, Philadelphia, Pa. ; [London]: Elsevier Saunders.
- Samih A. Evaluation of a transplanted kidney by Doppler ultrasound. Saudi j kidney Dis 2008; 19(5): 730-735.
- Sandhu JS, Sandhu P, Saggat K. Sonographic evaluation of renal allograft. J Assoc Phys India 2004; 52:568-72.
- Linkowski GD, Warvariv V, Filly RA, et al. Sonography in the diagnosis of acute renal allograft rejection and cyclosporine nephrotoxicity. AJR Am J Roentgenol 1987; 148(2): 291-5.
- Brunet M, Brunet M, Campistol JM, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic correlations of cyclosporine therapy in stable renal transplant

- patients: evaluation of long-term target C(2). *Int Immunopharmacol* 2003; 3(7): 987-99.
6. Enhesari A, Mardpour S, Makki Z, Early ultrasound assessment of renal transplantation as the valuable biomarker of long lasting graft survival: a cross-sectional study. *Iran J Radiol* 2014; 11(1): e11492.
  7. Friedewald SM, Molmenti, E. P., Friedewald, J. J. et al. Vascular and nonvascular complications of renal transplants: sonographic evaluation and correlation with other imaging modalities, surgery, and pathology. *J Clin Ultrasound* 2005; 33(3): 127-39.
  8. Di Palo FQ, Rivolta R, Elli A, et al. Effect of cyclosporin A on renal cortical resistances measured by color Doppler flowmetry on renal grafts. *Nephron* 1993. 65(2): 240-4.
  9. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 2003; 349(2): 115-24.
  10. Vallejos A, Alperovich G, Moreso F, et al. Resistive index and chronic allograft nephropathy evaluated in protocol biopsies as predictors of graft outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(11): 2511-6.
  11. Nezami N, Tarzamni MK, Argani H, et al. Doppler ultrasonographic indexes in kidney transplant recipients: its relationship with kidney function. *Iran J Kidney Dis* 2007; 1(2): 82-7.
  12. Heine GH, Girndt M, Sester U, et al. No rise in renal Doppler resistance indices at peak serum levels of cyclosporin A in stable kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(8): 1639-43.
  13. Buckley AR, Cooperberg PL, Reeve CE, et al. The distinction between acute renal transplant rejection and cyclosporine nephrotoxicity: value of duplex sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149(3): 521-5.
  14. Ardalan MR, Nasri H, Ghabili K, et al. Acute tubular necrosis after renal allograft segmental infarction: the nephrotoxicity of necrotic material. *Exp Clin Transplant* 2008; 6(4): 312-4.

## Doppler Sonographic parameters before and after peak serum levels of Cyclosporine A in stable kidney transplant recipients

Enhesari Ahmad<sup>1</sup>, Nazemi Sarir<sup>1</sup>, Makki Zohreh<sup>1\*</sup>, Azmandian Jalil<sup>2</sup>, Mardpour Saeid<sup>1</sup>

Received: 1/3/2015

Revised: 3/1/2015

Accepted: 5/23/2015

1. Dept of Radiology, Afzalipourschool of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2. Dept of Nephrology, Afzalipourschool of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol. 13, No.1, Spring 2015

Par J Med Sci 2015;13(1):57-62

### Abstract

#### Introduction:

Doppler sonography provides the best tool for assessing a transplanted kidneys' vascular status. Cyclosporine A, a drug that is widely prescribed for preventing transplant rejection, has vasoconstriction effects that affect Doppler parameters. To date, there has been little agreement on this effect. The present study was conducted to examine the potential effects of cyclosporine A on Doppler sonographic parameters.

#### Materials and Methods:

The present cross-sectional study was conducted on 31 patients with stable conditions about 6 to 18 months after their kidney transplant. The Doppler sonographic parameters assessed included the renal arterial resistive index (RI), the pulsatility index, the end diastolic velocity (EDV) and the peak systolic velocity (PSV), measured at the interlobar artery before and 2 hours after the peak serum levels of oral cyclosporine A. The data obtained were analyzed in SPSS to identify the potential effects of cyclosporin A on Doppler sonographic parameters.

#### Results:

Comparing Doppler sonographic parameters before and 2 hours after the intake of cyclosporine A in patients with transplanted kidneys with a mean serum Creatinine level of 1.3 showed the parameter values to not have changed.

#### Conclusion:

The present study showed that the intake of cyclosporine A does not lead to a severe increase in Doppler sonographic parameters.

**Keywords:** kidney, sonography, cross-sectional study, Cyclosporine A