

عملکرد تأخیری گرافت و عوامل خطر مرتبط با آن در مرکز پیوند کلیه بیمارستان امام خمینی ارومیه

فرید جوان دوست قره‌باغ^۱، حمیدرضا خلخالی^۲، علی تقی‌زاده افشاری^۳، جعفر نوروززاده^۴

تاریخ دریافت ۱۳۹۷/۰۱/۲۳ تاریخ پذیرش ۱۳۹۷/۰۵/۰۲

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: عملکرد تأخیری کلیه (DGF; Delayed graft function) یکی از چالش‌های موجود در زمینه پیوند کلیه می‌باشد. وقوع DGF منجر به کاهش بقای یک‌ساله و پنج‌ساله گرافت می‌شود. کاهش بروز DGF از بار تحمیلی بر سیستم بهداشت کاسته و منجر به بهبود کیفیت زندگی گیرنده‌های پیوند می‌شود. با وجود اینکه تاکنون بیش از ۲۰۰۰ پیوند کلیه در مرکز پیوند ارومیه انجام شده است ولی تاکنون بروز DGF و عوامل خطر مربوط به آن گزارش نشده است. این مطالعه باهدف تعیین بروز DGF و عوامل خطر مربوط به آن در مرکز پیوند بیمارستان امام خمینی ارومیه اجرا شد.

مواد و روش کار: در این مطالعه آینده‌نگر ۳۹ نفر از افراد پیوند شده در بازه زمانی ۸ ماهه وارد مطالعه شدند. اطلاعات دموگرافیک بیمار اعم از شاخص توده‌ی بدنی، سن، جنس، نوع اهداکننده، مدت‌زمان ایسکمی سرد و گرم از پایگاه اطلاعاتی پیوند استخراج گردید. کراتینین، نیتروژن اوره سرم به ترتیب به روش ژافه و اوره آز اندازه‌گیری شد. بیماران بر اساس نیاز به دیالیز در هفته‌ی اول بعد از پیوند به دو دسته شامل DGF (مراجعه به دیالیز) و none-DGF تقسیم شدند. برای ارزیابی تفاوت‌های کمی بدون توزیع نرمال و با توزیع نرمال بین دو گروه مورد مطالعه به ترتیب از آزمون‌های من-ویتنی یو و independent T-test و برای مقایسه‌ی داده‌های کیفی بین دو گروه از Fisher's exact test استفاده شد. برای بررسی توانایی پیش‌گویی کنندگی متغیرهای کمی متفاوت بین دو گروه مورد مطالعه، آنالیز ROC (receiver operating characteristic) صورت گرفت.

یافته‌ها: میانگین و انحراف معیار سن گیرندگان کلیه $41/6 \pm 13/2$ سال بود (بازه‌ی سنی ۱۴ تا ۶۹ سال). توزیع تعداد گیرنده‌های مرد و زن به ترتیب برابر ۲۱ (۵۳/۸ درصد) و ۱۸ (۴۶/۲ درصد) نفر بود. پنج نفر (۱۲/۸ درصد) دارای DGF شدند. متغیرهای سن، جنس گیرنده و اهداکننده، سمت کلیه‌ی پیوندی، سابقه‌ی فشارخون، شاخص توده‌ی بدنی (BMI)، ایسکمی سرد و گرم، کراتینین و نیتروژن اوره خون (BUN) و میانگین برون‌ده ادراری در روز قبل از پیوند کلیه بین دو گروه مورد مطالعه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری را نداشتند. میزان برون‌ده ادراری در روز اول بعد از پیوند در گروه DGF نسبت به گروه none-DGF کم‌تر بود ($P=0/021$). مساحت زیر منحنی، نقطه‌ی برش، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری منفی و مثبت برای برون‌ده ادراری روز اول پیوند به ترتیب برابر ۰/۸۲، ۹۶۵۰ میلی‌لیتر، ۸۰ درصد، ۷۳/۵ درصد، ۷۳/۵ درصد، ۸۰ درصد بود.

بحث و نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه حاکی از آن است که بروز عملکرد تأخیری در مرکز پیوند کلیه در بین گیرنده‌های پیوند از اهداکننده‌های زنده و در بین کل گیرندگان پیوند (زنده+ غیرزنده) به ترتیب برابر ۸/۶ درصد و ۲/۸ درصد بود که در محدوده‌ی گزارش شده توسط سایر مطالعات قرار می‌گیرد. علاوه به این، مطالعه‌ی حاضر نشان داد میزان برون‌ده ادراری در ۲۴ ساعت اولیه‌ی بعد از پیوند می‌تواند شاخص پیش‌گویی مناسبی برای DGF باشد. مطالعات بیشتر با حجم نمونه‌ی بیشتر برای به دست آوردن تصویری بهتر از بروز DGF و عوامل خطر مرتبط با آن ضروری است.

کلمات کلیدی: پیوند کلیه، عملکرد تأخیری گرافت، عوامل خطر

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و نهم، شماره ششم، ص ۴۲۰-۴۱۱، شهریور ۱۳۹۷

آدرس مکاتبه: گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، تلفن: ۰۹۱۴۳۴۶۱۹۹۷

Email: jaffarnouroozadeh@yahoo.co.uk

^۱ کارشناس ارشد، بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۲ دانشیار، آمارزیستی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، مرکز تحقیقات نفرولوژی و پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۳ استاد، فلوشیپ پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه مرکز تحقیقات نفرولوژی و پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۴ استاد، بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه مرکز تحقیقات نفرولوژی و پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

مقدمه

در مراکز داخل کشور مطالعات محدودی بروز DGF را گزارش کرده‌اند. در مطالعه‌ای قدس و همکارانش و سلامزاده و همکارانش که تماماً از اهداکننده‌ی زنده صورت گرفت، بروز DGF به ترتیب ۷/۷ درصد و ۱۶/۲ درصد گزارش شد (۳، ۱۳). مجتهدزاده و همکارانش بروز DGF در گیرندگان پیوند کلیه از اهداکننده‌های مرگ مغزی را ۱۸/۹ درصد گزارش کردند (۱۵). مرکز پیوند کلیه‌ی ارومیه یکی از مراکز فعال در شمال غرب کشور می‌باشد که سالیانه نزدیک به یکصد پیوند کلیه در آن صورت می‌گیرد با وجود این، تاکنون آماری از وقوع DGF و عوامل خطر مرتبط با آن گزارش نشده است. در نتیجه این مطالعه باهدف تعیین بروز DGF و عوامل خطر آن در این مرکز صورت گرفت.

مواد و روش کار

این مطالعه‌ی آینده‌نگر- طولی در مرکز پیوند و نفرولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه واقع در بیمارستان امام خمینی این شهر در بازه‌ی زمانی بین نیمه‌ی دوم بهمن سال ۹۴ تا نیمه‌ی دوم شهریور ۹۵ (تعداد گیرندگان پیوند = ۴۰) صورت گرفت. با توجه به محدودیت زمانی و نظر به این که مطالعات مهدوی مزده، مجتهدزاده، سلامزاده و همکارانشان به ترتیب بر روی ۳۳، ۶۹، ۶۸ پیوند کلیه صورت گرفته بود لذا حجم نمونه در این مطالعه ۴۰ گیرنده پیوند انتخاب شد (۱۱، ۱۳، ۱۵). یک مورد از گیرندگان پیوند کلیه به علت سن کم (زیر ۷ سال) و رعایت مسائل اخلاقی از مطالعه خارج شد. این مطالعه به تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه رسید و از کلیه‌ی شرکت‌کننده در این طرح رضایت‌نامه آگاهانه دریافت گردید.

معیارهای ورود و خروج:

معیارهای ورود شامل (۱) گیرنده‌های پیوند از اهداکننده‌ی زنده یا مرگ مغزی و (۲) مقیم استان آذربایجان غربی ارومیه و معیارهای خروج شامل (۱) بیماری‌های خودایمنی مزمن (۲) عفونت‌های حاد و مزمن (۳) گیرندگان پیوند خردسال (۴) گیرندگان دریافت‌کننده‌ی داروهای مدر مانند لازیکس در ۲۴ ساعت اولیه‌ی بعد از پیوند (۵) گیرندگان با رد پیوند فوق حاد و حاد بود.

جمع‌آوری اطلاعات بالینی بیمار:

اطلاعات دموگرافیک مربوط به گیرندگان شامل سن، جنس، شاخص توده‌ی بدنی، سمت کلیه‌ی پیوندی، مدت‌زمان ایسکمی سرد و گرم و سابقه‌ی فشارخون گردآوری شد. میزان برون‌ده ادراری گیرندگان در روز قبل و در طول روز اول بعد از پیوند با استفاده از استوانه‌ی مدرج توسط پرستارهای بخش به‌طور دقیقی اندازه‌گیری شد. به‌طور مشابه اطلاعات مربوط به اهداکننده‌ها اعم از سن، جنس و نوع اهداکننده (زنده یا فوت‌شده) جمع‌آوری شد.

در سال‌های اخیر، با افزایش شیوع و بروز بیماری نارسائی مرحله‌ی آخر کلیوی، نیاز به درمان مطمئن و کارآمد بیش از گذشته مورد توجه واقع شده است (۱). در بین گزینه‌های درمانی برای این بیماری، پیوند کلیه بیش از همودیالیز و دیالیز صفاقی مورد توجه و مقبولیت قرار گرفته است. طبق مطالعات مختلف، پیوند کلیه منجر به کاهش خطر وقوع بیماری‌های قلبی عروقی و کاهش مرگ‌ومیر می‌شود (۲). همانند کشورهای دیگر، پیوند کلیه در ایران نیز به سرعت در حال گسترش بوده به‌طوری‌که ایران در بین ۵۰ کشور فعال در زمینه‌ی پیوند کلیه قرار گرفته است. تا انتهای سال ۲۰۱۲، ۳۴۱۶۶ پیوند کلیه در کشور ایران انجام گردید و ایران به‌عنوان کشور پیشرو در زمینه‌ی پیوند کلیه در خاورمیانه مطرح شد (۴، ۳). علی‌رغم پیشرفت‌های فراوان در زمینه‌های مختلف در فرآیند پیوند کلیه، ارتقای بقای گرافت و کاهش هزینه‌های تحمیلی بر سیستم بهداشتی همچنان به‌عنوان چالشی جدی مطرح می‌باشد (۵-۷). پیوند کلیه فرآیندی همراه با آسیب‌های ایسکمی/ریپرفیوژن است. ایسکمی سرد و گرم منجر به فعال‌سازی فرآیندهای پاتولوژیک مانند تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن، فعال‌سازی سلول‌های ایمنی، تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی و منجر به اختلال سلول‌های اندوتلیال می‌شود که همه‌ی این موارد آسیب حاد کلیوی و از دست رفتن عملکرد گرافت را میانجی‌گری می‌کنند (۸). یکی از چالش‌ها در زمینه‌ی پیوند کلیه، وقوع عملکرد تأخیری در هفته‌ی اول بعد پیوند از می‌باشد که منجر به کاهش بقای گرافت و افزایش احتمال رد پیوند در سال‌های آتی می‌شود (۷). بروز عملکرد تأخیری (DGF: Delayed graft function) در ایالات‌متحده‌ی آمریکا در حدود ۲۱/۳ درصد گزارش گردید که عدد قابل توجه و نسبتاً بزرگی می‌باشد (۶).

عوامل خطر گوناگونی برای وقوع DGF مطرح شده‌اند که شامل عوامل مربوط به گیرنده، عوامل مرتبط با اهداکننده، فن‌های جراحی و نگهداری ارگان می‌باشند (۶). در مطالعات مختلف شاخص توده‌ی بدنی گیرنده، سن اهداکننده و مدت‌زمان ایسکمی گرم و سرد به‌عنوان عوامل خطری برای وقوع DGF مطرح شدند (۹-۱۳). نظر به این که انجام دیالیز در هفته اول بعد از پیوند قویاً با کاهش بقای یک ساله و پنج‌ساله مرتبط است، هرگونه مطالعه‌ای که باعث کمک به شناخت بهتر اتیولوژی و عوامل خطر مربوطه می‌شود، ارزشمند خواهد بود (۷).

تعریف‌های مختلفی برای DGF وجود دارد که منجر به ناهماهنگی آمار گزارش شده توسط مراکز مختلف می‌شود (۷). مطالعات حاکی از آن است اکثریت مقالات نیاز به دیالیز در هفته‌ی اول بعد پیوند را به‌عنوان معیاری برای DGF مطرح نموده‌اند (۱۴).

نمونه‌گیری و آنالیزهای آزمایشگاهی:

مدت حداکثر یک ساعت در دمای اتاق باقی ماندند. لازم به ذکر است از فریز و دفریز کردن مکرر نمونه‌ها خودداری شد. برای انجام آزمایش کراتینین سرم از دستورالعمل کیت شرکت پارس آزمون و از روش پیکرات قلیایی (زافه) استفاده شد. اندازه‌گیری غلظت نیترژن اوره سرم نیز به روش آنزیماتیک اوره‌آز و دستورالعمل‌های موجود در کیت کارخانه سازنده (پارس آزمون) صورت گرفت. کاهش نسبی کراتینین و نیترژن اوره خون در طی ۲۴ ساعت بعد پیوند با استفاده از رابطه‌ی زیر محاسبه شد

روز قبل و ۲۴ ساعت بعد پیوند از هر بیمار مقدار ۵ میلی‌لیتر خون در لوله‌های ژل دار جمع‌آوری شد. نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق باقی ماندند تا فرایند لخته شدن صورت گیرد سپس در دور ۳۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد در نهایت سوپرناتانت (سرم) بلافاصله در میکروتیوب‌های ۱ میلی‌لیتری ذخیره و تا زمان انجام آزمایش‌ها در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای انجام آزمایش، نمونه‌ها از فریزر خارج شدند و جهت ذوب شدن به

$$100 * \frac{\text{سطح سرمی کراتینین یا } BUN \text{ 24 ساعت بعد از پیوند} - \text{سطح کراتینین یا } BUN \text{ روز قبل از پیوند}}{\text{سطح کراتینین یا } BUN \text{ روز قبل از پیوند}}$$

سطح کراتینین یا BUN روز قبل از پیوند

تعریف متغیر پیامد:

مرگ مغزی بود. میانگین و انحراف معیار شاخص توده بدنی (BMI: Body mass index) گیرنده‌ها در روز قبل از پیوند برابر $23/8 \pm 3/8 \text{ kg/m}^2$ که حداقل آن ۱۶/۴ و حداکثر آن ۳۳ بود. هشت نفر از بیماران (۲۰/۵ درصد) سابقه‌ی فشارخون داشتند. دو نفر از گیرنده‌ها دارای ریفلاکس سمت راست، سه نفر دارای ریفلاکس سمت چپ و مابقی بیماران فاقد ریفلاکس بودند. ۳۲ نفر از گیرنده‌ها (۸۲ درصد) استنت متصل و هفت نفر (۱۸ درصد) استنت غیرمتصل داشتند. تزریق خون قبل از جراحی برای هیچ‌یک از گیرنده‌ها صورت نگرفته بود و بعد از عمل پیوند فقط به یکی از گیرنده‌ها خون تزریق شد. مهم‌ترین علل ایجاد بیماری مرحله‌ی آخر کلیوی در جمعیت مورد مطالعه، پرفشاری خون (۵۶ درصد)، بیماری پلی‌کیستیک کلیه (۸ درصد)، سندرم نفروتیک (۸ درصد)، دیابت (۸ درصد) و علل ناشناخته (۲۰ درصد) بودند. میانگین مدت‌زمان دیالیز قبل از پیوند کلیه در ۳۸ نفر از گیرندگان ۲ سال بود و یکی از گیرندگان سابقه‌ی دیالیز نداشت. ۲۶ نفر (۶۶/۶ درصد) از گیرنده‌ها گروه خونی A+ و O+ و مابقی گیرنده‌ها (۳۳/۴ درصد) از گروه‌های خونی A-، B+ و AB+ بودند. در جامعه مورد مطالعه میانگین مدت‌زمان ایسکمی سرد برابر $70/6 \pm 19/3$ دقیقه و حداقل و حداکثر ایسکمی سرد در گیرنده‌ها به ترتیب برابر ۳۵ و ۷۵ دقیقه بود. میانگین مدت‌زمان ایسکمی گرم برابر $5/7 \pm 0/8$ دقیقه و حداقل و حداکثر برابر ۵ و ۱۰ دقیقه بود.

جمعیت اهداکننده:

میانگین و انحراف معیار سن اهداکننده‌ها $28/6 \pm 7/11$ سال، حداقل آن ۲۱ و حداکثر آن ۵۳ سال بود. ۲۹ نفر (۷۴/۳ درصد) از اهداکننده‌ها در بازه‌ی سنی ۲۰ تا ۳۰ سال قرار داشتند و سن دو نفر از اهداکننده‌ها بالاتر از ۴۰ سال بود. از نظر جنسیت ۳۵ نفر (۸۹/۷ درصد) اهداکننده‌ها مرد و ۴ نفر (۱۰/۳ درصد) آن‌ها زن

گیرندگان پیوند کلیه بر اساس نیاز به دیالیز در هفته‌ی اول بعد پیوند به دو دسته تقسیم شدند. گیرندگانی که در هفته اول پیوند به دیالیز مراجعه کردند در گروه DGF و سایر گیرندگان (بدون مراجعه به دیالیز) در گروه none-DGF قرار گرفتند. در روزهای اول و دوم بعد از عمل برای هر دو گروه مورد مطالعه از پروسه‌ی یکسانی برای سرکوب سیستم ایمنی استفاده شد. رژیم غذایی همه بیماران در طول زمان بستری در بخش مشابه بود. برای انجام آنالیز آماری از نرم‌افزار SPSS ورژن ۲۲ استفاده شد. متغیرهای دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی گیرنده و اهداکننده با استفاده از آمار توصیفی بیان گردید. برای بررسی تفاوت بین دو گروه مورد مطالعه در مورد متغیرهای کیفی از Exact Fisher's test و متغیرهای کمی با توزیع غیرنرمال و با توزیع نرمال به ترتیب از تست independent t-test و Man Whitney U استفاده شد. در صورت وجود تفاوت معنی‌دار بین دو گروه مورد مطالعه، جهت بررسی توانایی پیش‌گویی کنندگی از آنالیز ROC (receiver operating characteristic) استفاده شد. تعیین بهترین نقطه‌ی برش با روش شاخص Youden انجام شد (۱۶).

یافته‌ها

جمعیت گیرنده:

در این مطالعه تعداد ۳۹ گیرنده‌ی پیوند کلیه، در بازه‌ی سنی ۱۴ تا ۶۹ سال با میانگین و انحراف معیار سنی $41/6 \pm 13/2$ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. ۳۶ (۹۲ درصد) نفر از گیرنده‌ها در بین سنین ۲۰ تا ۶۰ سال بودند. یک نفر از بیماران سن کم‌تر از ۲۰ سال و دو نفر سن بالای ۶۰ سال داشتند. از نظر جنسیتی ۲۱ نفر (۵۳/۸ درصد) از گیرنده‌ها مرد و ۱۸ نفر (۴۶/۲ درصد) از آن‌ها زن بودند. تمامی پیوندها از اهداکننده‌ی غیر خویشاوند صورت گرفت که ۳۵ مورد از اهداکننده‌ی زنده و چهار مورد آن از اهداکننده‌ی

DGF برون‌ده ادراری کم‌تر از ۲۰۰ میلی‌لیتر در طی روز قبل از پیوند داشتند. درحالی‌که ۱۳ نفر از ۳۴ نفر از گیرندگان با عملکرد none-DGF میزان برون‌ده ادراری کم‌تر از ۲۰۰ میلی‌لیتر در طی ۲۴ ساعت روز قبل از پیوند داشتند. در روز اول بعد از پیوند تمامی گیرنده‌ها برون‌ده ادراری بیش از یک لیتر داشتند و همان‌طور که در جدول (۱) مشاهده می‌شود میزان برون‌ده ادراری ۲۴ ساعته در روز اول پیوند در گروه DGF به‌طور معنی‌داری از گروه none-DGF کم‌تر بود ($p=0/021$). به‌طور کلی ۴ مورد از کلیه‌های پیوند شده از اهداکننده‌ی مرگ مغزی صورت گرفت که ۲ مورد از گیرندگان کلیه‌ی پیوندی از این اهداکننده‌ها عملکرد DGF داشتند. به‌عبارت‌دیگر ۲ مورد از ۵ مورد گیرندگان در گروه DGF کلیه‌های پیوندی خود را از اهداکننده مرگ مغزی دریافت کردند (جدول ۲). به‌غیراز برون‌ده ادراری روز اول هیچ‌کدام از متغیرهای ذکرشده بین دو گروه مورد مطالعه از نظر آماری متفاوت نبودند.

برای ارزیابی قدرت پیشگویی‌کنندگی میزان برون‌ده ادراری در روز اول بعد پیوند منحنی ROC (receiver operating characteristic) رسم شد (نمودار ۱) و حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی گزارش گردید (جدول ۳).

بودند. ۲۹ (۷۴/۳ درصد) نفر از اهداکننده‌ها گروه خونی A+ و O+ و مابقی آن‌ها از گروه‌های خونی A-, B+, AB+ بودند.

تقسیم‌بندی گیرندگان بر اساس عملکرد گرافت:

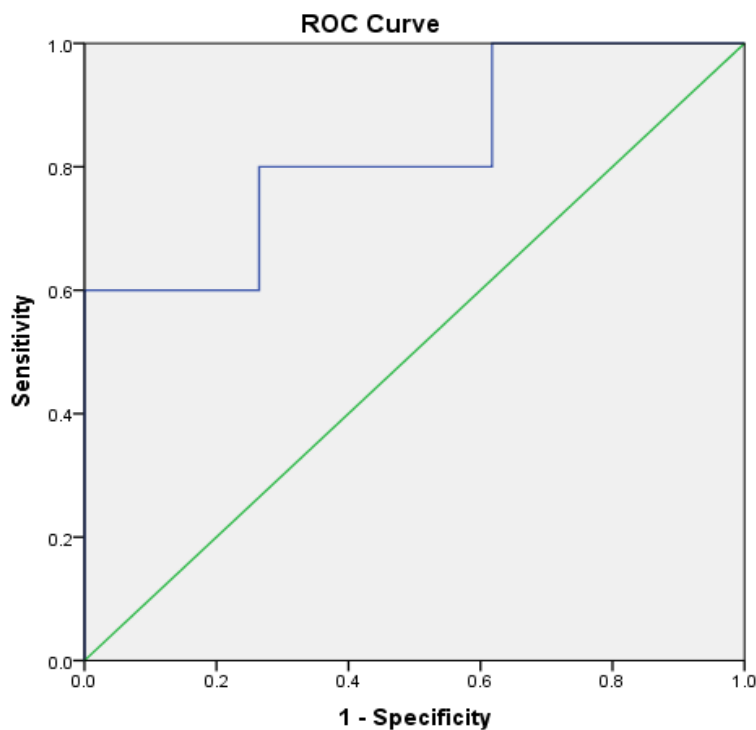
از بین ۳۹ گیرنده پیوند کلیه، ۵ نفر (۱۲/۸ درصد) از بیماران بعد از پیوند کلیه به دیالیز مراجعه کردند و در گروه DGF قرار گرفتند. همان‌طور که در جدول (۱) مشاهده می‌شود، میانگین و انحراف معیار سنی گروه none-DGF و گروه DGF به ترتیب برابر $42/6 \pm 13$ و $39/2 \pm 16/2$ بود ($p=0/76$). از نظر ترکیب جنسیتی، سابقه‌ی فشارخون، سن اهداکننده، ایسکمی سرد و گرم بین دو گروه مذکور تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۱ و ۲). باوجوداینکه این‌که شاخص توده‌ی بدنی، کراتینین و نیتروژن اوره خون قبل پیوند و ۲۴ ساعت بعد از پیوند در گروه DGF نسبت به گروه none-DGF بیشتر بود ولی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر آماری مشاهده نشد. یافته‌های جدول (۱) حاکی از آن است کاهش کراتینین و نیتروژن اوره خون در گروه DGF نسبت به گروه none-DGF با سرعت کم‌تری صورت گرفت هرچند این تفاوت بین دو گروه معنی‌دار نبود. تقسیم‌بندی گیرندگان بر اساس میزان برون‌ده ادراری قبل از پیوند نشان داد چهار نفر از پنج نفر از گیرنده‌ها با

جدول (۱): متغیرهای دموگرافیک و آزمایشگاهی گیرندگان پیوند کلیه در دو گروه مورد مطالعه

P-value	عملکرد تأخیری گرافت (n=۵)	عملکرد خوب گرافت (n=۳۴)	ویژگی‌های گیرنده
۰/۷۶	۳۹/۲±۱۶/۲	۴۲/۶±۱۲	سن (سال)
۰/۵۷	۶۰	۵۲/۹	جنس (مرد/.)
۰/۴۲	۲۵/۱±۳/۲	۲۳/۷±۳/۹	شاخص توده‌ی بدنی (Kg/m ²)
۰/۷۳	۸۰	۷۹/۴	سابقه‌ی فشارخون (دارای سابقه فشارخون /.)
۰/۴۶	۸۰	۹۱/۲	سمت کلیه‌ی پیوندی (چپ /.)
۰/۱۶	۹/۳±۱/۶	۸/۱±۳/۱	کراتینین سرم روز قبل پیوند
۰/۰۸	۴/۲±۴/۴	۲/۱±۳/۱	کراتینین سرم ۲۴ ساعت بعد از پیوند (mg/dL)
۰/۷۹	۱۲۳/۸±۵۶/۵	۱۲۸/۱±۳۹	نیتروژن اوره سرم قبل پیوند (mg/dL)
۰/۱۸	۹۳/۴±۵۰/۵	۶۲/۲±۳۰	نیتروژن اوره سرم کراتینین سرم ۲۴ ساعت بعد از پیوند
۰/۱۱	۵۰/۴±۲۹	۷۰/۴±۱۴	درصد کاهش نسبی کراتینین در طول ۲۴ ساعت
۰/۱۱	۱۴±۲۴	۲۳±۵۰	درصد کاهش نسبی نیتروژن اوره سرم در طول ۲۴ ساعت
	۸۰	۳۸/۲	برون‌ده ادراری قبل پیوند
			کم‌تر یا مساوی ۲۰۰ میلی‌لیتر در روز
۰/۱۴	۲۰	۸۰	بیش از ۲۰۰ میلی‌لیتر در روز
			میان (میلی‌لیتر)
	۱۵۰	۴۰۰	
			برون‌ده ادراری روز اول پیوند
۰/۰۲۱×	۳۸۰۰	۱۲۳۵۰	میان (میلی‌لیتر)

جدول (۲): متغیرهای دموگرافیک و پایه‌ای در اهداکننده‌های مربوط به دو گروه مورد مطالعه

P-value	عملکرد ضعیف گرافت (n=۵)	عملکرد خوب گرافت (n=۳۴)	ویژگی‌های اهداکننده
۰/۵۹	۲۹/۵±۸/۳	۲۸/۳±۶/۵	سن (سال)
۰/۵۷	۶۰	۹۴/۱	جنس (مرد/)
۰/۰۷	۴۰	۵/۷	نوع اهداکننده (مرگ مغزی/)
۰/۹۲	۷۱/۴±۲۰/۴	۷۰/۵±۱۹/۵	ایسکمی سرد (دقیقه)
۰/۳۲	۵/۶±۰/۵	۵/۷±۰/۹	ایسکمی گرم (دقیقه)

**شکل (۱):** منحنی ROC برای میزان برون‌ده ادراری در روز اول بعد از پیوند**جدول (۳):** نقطه برش، AUC، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی برای میزان برون‌ده ادراری در روز اول بعد پیوند کلیه

P-VALUE	(%) PPV ⁵	(%) NPV ⁴	ویژگی (%)	حساسیت (%)	مساحت زیر منحنی ۲(AUC)	نقطه‌ی برش ۱	پارامتر
۰/۰۲۱	۸۰	۷۳/۵	۷۳/۵	۸۰	۰.۸۲ (۰.۶۰ - ۱)	۹۶۵۰	میزان برون‌ده ادراری در روز اول بعد پیوند (میلی‌لیتر)

Cut-off point ۱

۲ Area under curve (95% Confidence Interval)

۳ نتایج برابر و کم‌تر از این مقدار DGF در نظر گرفته شدند

۴ ارزش اخباری منفی (Negative predictive value)

۵ ارزش اخباری مثبت (Positive predictive value)

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه‌ی حاضر، مطالعه‌ی آینده‌نگری است که به ارزیابی میزان بروز DGF در گیرندگان پیوند کلیه در مرکز پیوند استان آذربایجان غربی می‌پردازد. بروز DGF در مطالعات خارج از کشور در پیوندهای صورت گرفته از اهداکننده‌ی زنده بین ۹/۳ تا ۱۰/۵ درصد گزارش شده است (۹، ۱۰، ۱۲). مطالعات داخلی را می‌توان در سه دسته بررسی کرد: مطالعاتی که (۱) همگی از اهداکننده‌ی زنده (۲) همگی از اهداکننده‌ی غیرزنده (۳) ترکیبی از اهداکننده‌ی زنده و غیر زنده هستند. بروز DGF در مطالعه‌ی قدس و همکارانش ۷/۷ درصد و در مطالعه‌ی سلام‌زاده و همکارانش ۱۶/۲ درصد گزارش گردید شایان ذکر است که این مطالعات از اهداکننده‌ی زنده صورت گرفته بود (۱۳، ۱۷). یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد بروز DGF در جمعیت مورد مطالعه برابر ۱۲/۸ درصد و در صورتی که ۴ گیرنده پیوند از اهداکننده مرگ مغزی از مطالعه خارج می‌شدند میزان بروز DGF برابر ۸/۶ درصد بود. می‌توان نتیجه‌گیری کرد میزان بروز این اختلال در مرکز پیوند بیمارستان امام خمینی ارومیه در محدوده‌ی مطالعات بین‌المللی و داخلی بوده است.

جنس اهداکننده یکی دیگر از عوامل مؤثر در بقای گرافت می‌باشد. مطالعات مختلف نشان دادند که پیوند از اهداکننده‌ی زن عامل خطری برای مرگ، رد پیوند و بقای ضعیف ۵ ساله‌ی گرافت می‌باشد که به علت تعداد نفرون‌های کم در کلیه‌ی اهداشده از زنان در مقایسه با مردان است. کلیه پیوندی از اهداکننده‌ی مرد نسبت به کلیه‌ی پیوندی از اهداکننده‌ی زن نسبت به عوامل سرکوب‌کننده‌ی ایمنی کم‌تر حساس می‌باشد (۱۸-۲۱). در مطالعات سلام‌زاده، مهدوی و مجتهدزاده بروز DGF بین گیرنده‌های پیوند از اهداکننده‌های زن و مرد تفاوت معنی‌داری نداشت (۱۱، ۱۳، ۱۵). در مطالعه‌ی حاضر، ۳۵ نفر از اهداکننده‌ها مرد و ۴ نفر زن بودند به طوری که ۲ نفر از کسانی که پیوند خود را از اهداکننده زن دریافت کردند در گروه DGF قرار گرفتند. تفاوت معنی‌داری از نظر جنسیت اهداکننده بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد که این امر ممکن است به علت تعداد کم نمونه‌های این مطالعه باشد بنابراین به طور قطع نمی‌توان در این مورد اظهار نظر کرد.

سن بالای اهداکننده از عوامل خطر وقوع DGF می‌باشد. در سال‌های اخیر پیوند از اهداکننده‌های مسن افزایش یافته است. در مطالعه‌ی که در سال ۲۰۰۹ در بیمارستان Carlos Van Buren صورت گرفت، سن اهداکننده‌ی بالای ۴۰ سال و در مطالعه‌ی Mikhalaski و همکارانش سن اهداکننده بالای ۵۵ سال به عنوان عامل خطر مطرح شدند (۲۲، ۲۳). در جامعه‌ی مورد مطالعه‌ی حاضر، میانگین سنی اهداکننده در هر دو گروه مورد مطالعه کم‌تر از

۳۰ سال بود و بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. در حالی که در مطالعات سلام‌زاده، مجتهدزاده و مهدوی و همکارانش سن بالای اهداکننده با شیوع عملکرد تأخیری مرتبط بود (۱۱، ۱۳، ۱۵). می‌توان نتیجه گرفت در مرکز بیمارستان امام خمینی ارومیه، اهداکننده‌ها در سنین پایین‌تری گزینش می‌شوند که می‌تواند توجیهی برای میزان بروز کم DGF در این مرکز باشد.

فرایند پیوند کلیه همواره با درجانی از ایسکمی همراه است به طوری که آسیب‌های ایسکمی/ریپرفیوژن در اکثر مطالعات به عنوان عامل ریشه‌ای برای آسیب گرافت و عملکرد تأخیری آن مطرح می‌شوند (۲۴). همان‌طور که در مطالعات Nogueira J.M. و Brennan T.V. نشان داده شد مدت‌زمان بالای ایسکمی گرم را به عنوان ریسک فاکتوری برای وقوع DGF مطرح است (۹، ۱۰، ۱۲). بررسی مطالعات مختلف حاکی از آن بود در مرکز بیمارستان امام خمینی مدت‌زمان ایسکمی سرد و گرم نسبت به سایر مطالعات به طور چشمگیری کم‌تر بود. برای مثال مدت‌زمان ایسکمی گرم در مطالعه‌ی Brennan و همکارانش حدوداً ۶ برابر مدت‌زمان ایسکمی گرم در مطالعه‌ی ما بود. مدت‌زمان ایسکمی سرد در مطالعات مجتهدزاده، Cui، Hall و همکارانشان به طور چشمگیری (بیش از سه ساعت) بیشتر از مدت‌زمان ایسکمی سرد در مرکز مورد مطالعه ما بود. شایان ذکر است که این مطالعات بر روی گیرندگان دریافت‌کننده پیوند از اهداکننده‌های غیرزنده صورت گرفته بود (۱۵، ۲۵، ۲۶). با توجه به این که مطالعات Nogueira، Brennan و Hellegering که بر روی گیرنده‌های پیوند از اهداکننده زنده صورت گرفته بودند، مدت‌زمان ایسکمی سرد را گزارش نکرده‌اند لذا امکان مقایسه برای ما فراهم نشد (۹، ۱۰، ۱۲). در مطالعه‌ی حاضر ارتباطی بین مدت‌زمان ایسکمی سرد و گرم با وقوع وجود DGF نداشت.

اندازه‌گیری برون‌ده ادراری یکی از آسان‌ترین و غیرتهاجمی‌ترین روش‌های بررسی عملکرد گرافت می‌باشد. در مطالعه‌ی Hall و همکارانش میزان برون‌ده ادراری در روز اول بعد از پیوند بین دو گروه مورد مطالعه متفاوت بود و ۷۱ درصد از افرادی که در روز اول بعد از پیوند، برون‌ده ادراری کم‌تر از ۱ لیتر داشتند در هفته‌ی اول بعد از پیوند دیالیز شدند (DGF). در مطالعه‌ی Hall و همکارانش نقطه‌ی برش، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب برابر ۱ لیتر، ۷۱، ۷۵، ۶۳ و ۸۱ درصد گزارش شد. در مطالعه‌ی Hall و همکارانش محدودیت‌هایی برای استفاده برون‌ده ادراری به عنوان شاخصی برای ارزیابی عملکرد کلیه ذکر شده است که شامل (۱) مدت‌زمان جراحی بیماران یکسان نیست و جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته بعد از اتمام جراحی برای هر بیمار بایستی تنظیم شود (۲) دریافت داروهای ضد فشارخون مدر نظیر لازیکس منجر به

تشخیصی کراتینین در پیش‌گویی وقوع DGF بایستی بیشتر مورد ارزیابی قرار گیرد.

در مجموع این مطالعه نشان می‌دهد میزان شیوع DGF در مرکز پیوند کلیه‌ی ارومیه در دامنه گزارش شده در سایر مقالات بود. هیچ‌کدام از متغیرها اعم از سن، جنس در گیرندگان و اهداکنندگان، نوع اهداکننده (زنده و مرگ مغزی)، سابقه‌ی فشارخون، سمت کلیه-ی پیوندی، سطح کراتینین و BUN قبل از عمل و ۲۴ ساعت بعد از پیوند، میزان برون‌ده ادراری قبل پیوند، BMI گیرنده، درصد کاهش نسبی کراتینین و BUN در طول ۲۴ ساعت بین دو گروه متفاوت نبود و نتوانست به‌عنوان عامل خطر مطرح شود. درحالی‌که گیرندگانی که در روز اول از بین کل نفرات، میزان برون‌ده ادراری کم‌تر یا برابر ۹۶۵۰ میلی‌لیتر داشتند، ۸۰ درصد در هفته‌ی اول بعد از پیوند به دیالیز مراجعه کردند. نظر به این‌که این طرح اولین مطالعه‌ی بود که به ارزیابی مرکز از این دیدگاه می‌پرداخت لذا با محدودیت‌هایی نیز همراه بود که شامل (۱) تعداد نمونه‌ی کم (۲) استفاده از مراجعه به دیالیز در هفته‌ی اول بعد از پیوند برای تعریف DGF باوجوداینکه تعریف‌های دیگر ارزیابی نشدند. لذا انجام مطالعات بیشتر برای بررسی بهتر شیوع عملکرد تأخیری و ارزیابی سایر تعریف‌ها ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان‌نامه به شماره ثبت ۴۸۲۸-۳۲-۰۱-۹۵ که با حمایت‌های معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه صورت گرفته بود، استخراج گردید. از زحمات و کمک‌های سرکار خانم دکتر مسعودی، تمام پزشکان، پرستاران و پرسنل خدماتی بخش پیوند که با صبر و حوصله یاری‌گر ما در اجرای این طرح بودند صمیمانه تشکر می‌شود.

افزایش میزان برون‌ده ادراری می‌شود (۲۶). مطالعه‌ی حاضر نشان داد که میزان برون‌ده ادراری قبل پیوند نمی‌تواند به‌عنوان شاخصی برای تشخیص وقوع عملکرد تأخیری گرفت مطرح باشد این در حالی است که برون‌ده ادراری روز اول بعد از پیوند در طی ۲۴ ساعت بین دو گروه none-DGF و DGF متفاوت بود به‌طوری‌که میزان آن در ۴ از ۵ مورد از بیماران DGF کم‌تر یا برابر ۹۶۵۰ میلی‌لیتر بود و تنها یکی از گیرندگان DGF برون‌ده ادراری بیش از این مقدار داشت. یکی از ویژگی‌های منحصربه‌فرد بخش پیوند کلیه‌ی ارومیه، ثبت بسیار دقیق برون‌ده ادراری برای هر بیمار می‌باشد (استفاده از استوانه‌ی مدرج). علاوه بر این بررسی پرونده بیماران نشان داد که هیچ‌کدام از بیماران مورد مطالعه در روز اول داروی مدر دریافت نکرده بودند. در نتیجه بدین ترتیب نقایص ذکر شده در سایر مطالعات برطرف گردید. حساسیت، ویژگی ارزش اخباری مثبت و منفی در مطالعه ما تقریباً مشابه مقادیر گزارش شده به‌وسیله‌ی مطالعه‌ی Hall و همکارانش بود با آن تفاوت که نقطه‌ی برش در مطالعه‌ی ما اختلاف زیادی با مطالعه‌ی آن‌ها داشت (۹/۶ لیتر در برابر ۱ لیتر). برای توجیه این تفاوت، اندازه‌گیری میزان مایعات دریافتی پیشنهاد می‌شود.

مطالعه‌ی Cui و همکارانش نشان دادند سطح سرمی کراتینین در ۲۴ ساعت بعد از پیوند توانایی پیش‌گویی وقوع DGF را با حساسیت و ویژگی به ترتیب ۹۰ درصد و ۶۸/۷ درصد داشت (۲۵). در مطالعه‌ی Hall و همکارانش کاهش نسبی و مطلق کراتینین در روز اول پیوند بین دو گروه DGF و none-DGF تفاوت معنی‌داری داشت (۲۶). در مطالعه‌ی حاضر باوجوداینکه کراتینین ۲۴ ساعت بعد از پیوند بین دو گروه DGF بیشتر از none-DGF بود، این تفاوت از نظر آماری متفاوت نبود ($p=0/08$). در صورتی‌که حجم نمونه‌گیری بیشتر بود ممکن بود این تفاوت معنی‌دار باشد. لذا ارزش

References:

- 1- Crawford PW, Lerma EV. Treatment options for end stage renal disease. Primary Care 2008;35(3):407-32.
- 2- Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. Am J Transplant 2011;11(10):2093-109.
- 3- Ghods AJ. The history of organ donation and transplantation in Iran. Exp Clin Transplant 2014;12(suppl 1):38-41.
4. Heydari RA, Mahdavi MM, Zamyadi M. Compensated living kidney donation in Iran donor's attitude and short-term follow-up. 2009.
5. Shrestha B, Haylor J, Raftery A. Historical perspectives in kidney transplantation: an updated review. Prog Transplant 2015;25(1):64-76.
6. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. Am J Transplant 2011;11(11):2279-96.
7. Yarlagadda SG, Klein CL, Jani A. Long-term renal outcomes after delayed graft function. Adv Chronic Kidney Dis 2008;15(3):248-56.

8. Ponticelli C. Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2013;29(6):1134-40.
9. Brennan TV, Freise CE, Fuller TF, Bostrom A, Tomlanovich SJ, Feng S. Early graft function after living donor kidney transplantation predicts rejection but not outcomes. *Am J Transplant* 2004;4(6):971-9.
10. Hellegering J, Visser J, Kloke H, D'Ancona F, Hoitsma A, van der Vliet J, et al. Poor early graft function impairs long-term outcome in living donor kidney transplantation. *World J Urol* 2013;31(4):901-6.
11. Mahdavi-Mazdeh M, Amerian M, Abdollahi A, Hatmi ZN, Khatami MR. Comparison of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with serum creatinine in prediction of kidney recovery after renal transplantation. *Int J Organ Transplant Med* 2012;3(4):176.
12. Nogueira J, Haririan A, Jacobs S, Weir M, Hurley H, Al-Qudah H, et al. The detrimental effect of poor early graft function after laparoscopic live donor nephrectomy on graft outcomes. *Am J Transplant* 2009;9(2):337-47.
13. Salamzadeh J, Sahraei Z, Nafar M, Parvin M. Delayed graft function (DGF) after living donor kidney transplantation: A study of possible explanatory factors. *Ann Transplant* 2012;17:69-76.
14. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(9):2995-3003.
15. Mojtahedzadeh M, Etezadi F, Motaharinia J, Abrandabadi AHN. Predictive Values of Urinary Interleukin 18 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Delayed Graft Function Diagnosis in Kidney Transplantation. *Iran J Pathol* 2016;11(4):391.
16. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;3(1):32-5.
17. Ghods A, Savaj S, Abbasi M, Heidari H, Rokhsatyazdi H. The incidence and risk factors of delayed graft function in 689 consecutive living unrelated donor renal transplantation. Elsevier. *Transplantation proceedings*; 2007.
18. Glyda M, Czapiewski W, Karczewski M, Pieta R, Oko A. Influence of donor and recipient gender as well as selected factors on the five-year survival of kidney graft. *Pol Przegl Chir* 2011;83(4):188-95.
19. Kasiske BL, Umen AJ. The influence of age, sex, race, and body habitus on kidney weight in humans. *Arch Pathol LabMed* 1986;110(1):55-60.
20. Shibue T, Kondo K, Iwaki Y, Terasaki PI. Effect of sex on kidney transplants. *Clin Transpl* 1987:351-60.
21. Zeier M, Dohler B, Opelz G, Ritz E. The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(10):2570-6.
22. Mikhalski D, Wissing KM, Ghisdal L, Broeders N, Touly M, Hoang A-D, et al. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation* 2008;85(7S):S3-S9.
23. Sáinz M, Toro J, Poblete H, Perez L, Nicovani V, Carrera M, editors. Incidence and factors associated with delayed graft function in renal transplantation at Carlos Van Buren Hospital, January 2000 to June 2008. Elsevier. *Transplantation proceedings*; 2009.
24. Salahudeen AK. Free radicals in kidney disease and transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 1999;10(2):137.
25. Cui L-Y, Zhu X, Yang S, Zhou J-S, Zhang H-X, Liu L, et al., editors. Prognostic Value of Levels of Urine Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin and Interleukin-18 in Patients With Delayed Graft Function After Kidney Transplantation. Elsevier. *Transplantation proceedings*; 2015.

26. Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, Wang Z, Doshi M, Devarajan P, et al. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney

transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2010;21(1):189-97.

DELAYED GRAFT FUNCTION AND ITS ASSOCIATED RISK FACTORS IN IMAM KHAMENEI KIDNEY TRANSPLANTATION UNIT

Farid Javandoust Gharehbagh¹, Hamid Reza Khalkhali², Ali Taghizadeh Afshari³, Jaffar Nourooz-Zadeh^{4*}

Received: 12 Apr, 2018; Accepted: 24 Jul, 2018

Abstract

Background & Aims: Delayed graft function (DGF) is an important challenge in the field of kidney transplantation. Occurrence of DGF is associated with low 1st-and 5th year graft survival rate. Reducing the incidence of DGF minimizes financial burden on the health care system and improves the quality of life for organ recipients. Although over 2000 transplantations have been performed in Imam Khamenei Kidney Transplantation Unit (IKU), no information is available on the incidence of DGF and its associated risk factors. Thus, this study was conducted to evaluate the incidence of DGF and its associated risk factors in IKU.

Materials & Methods: In this prospective study, kidney recipients (KRs; n=39) were enrolled. Demographic information including body mass index (BMI), age, gender, type of donor (living donor or brain death donor), warm and cold ischemia times and urine output (UO) were extracted from IKU database. Serum creatinine and (sCr) blood urea nitrogen (BUN) were measured using Jaffe and urease methods, respectively. Recipients were divided into two groups according to operative outcomes including DGF and none-DGF. DGF was defined as the requirement for dialysis within first week after transplantation. Mann-Whitney U and independent T-test were used for evaluation of any difference between two studied groups. Fisher's exact test was employed for the analysis of categorical variables. Evaluation of the diagnostic and predictive values was performed using receiver operating characteristic (ROC) analysis.

Results: The mean age of the KRs was 41.6±13.2 years (Range: 14-69). Distribution of male and female were 21 (53.8%) and 18 (46.1%). Overall, the incidence of DGF was 12.8% (5 out of 39). Age, gender of donor and recipients, side of transplanted kidney, history of blood pressure, BMI, warm and cold ischemia, sCr and BUN and UO were not different between the two studied groups. In the DGF group, UO at 24 hrs after operation was found to be lower than that of the none-DGF group (P=0.021). Area under curve (AUC), cut-off point, sensitivity, specificity, negative and positive predictive value for UO were 0.82, 9650 ml, 73.5%, 73.5% and 80%, respectively.

Conclusions: This study reveals that the incidence of DGF in kidney recipients from living donors was 8.6% whilst that for combined living donors and brain death donors was 12.8% which are were in good agreement with those reported elsewhere. In addition, we report that UO at 24 hrs after transplantation was a predictor of DGF. Further studies with larger sample size are deemed necessary to obtain a better picture of the incidence of DGF and its associated risk factors in IKU.

Keywords: Delayed graft function, Risk factors, Kidney transplantation

Address: Department of Clinical Biochemistry, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Tel: +98914 346 1997

Email: jaffarnouroozzadeh@yahoo.co.uk

SOURCE: URMIA MED J 2018; 29(6): 420 ISSN: 1027-3727

¹ MSc., Department of Clinical Biochemistry, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² Associate Professor, Center for Nephrology & Kidney Transplantation, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

³ Professor, Center for Nephrology & Kidney Transplantation, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

⁴ Professor, Center for Nephrology & Kidney Transplantation, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)