مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۲۹ شماره ۳ پاییز ۱۳۸۶ صفحات ۱۲۰- ۱۱۵

بررسی ارتباط پلی مورفیسم های سیستم رنین ـ آنژیوتانسین با عملکرد کلیه پیوندی در بیماران پیوند کلیه ای مرکز آموزشی ـ درمانی امام خمینی تبریز

دکتر مسعود نوروزیان اول: پزشک عمومی، مرکز تحقیقات کاربردی ـ داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط
E-mail: noroozian_m@yahoo.com
دکتر حسن ارگانی: دانشیار نفرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران
دکتر محمد آقائی شهسواری: پزشک عمومی، مرکز تحقیقات کاربردی ـ داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر پگاه ویسی: پزشک عمومی، مرکز تحقیقات کاربردی – داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر مرتضی جبارپور بنیادی: استادیار ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه تبریز
دکتر حسین حمزه ای: استادیار سم شناسی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر محمد اصغرزاده: استادیار فراورده های بیولوژیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۵/۵/۹، پذیرش: ۸۵/۹/۶

چکیده

زمینه و اهداف: از آنجایی که ارتباط بین پلی مورفیسم سیستم رنین ـ آنژیوتانسین و کاهش کارکرد کلیه پیوندی یکی از موضوعات مورد مناقشه است، در این مطالعه بر آنیم تا ارتباط مذکور را در بیماران مورد ارزیابی قرار دهیم.

روش بررسی: مطالعه حاضر، بر روی ۱۰۸ بیمار پیوند کلیه ای انجام گرفت. به دنبال استخراج DNA، پلی مورفیسم های سیستم رنین ـ آنژیوتانسین شامل آنزیم مبدل آنژیوتانسین (D/I)، آنژیوتانسینوژن (T۲۳۵M) و رسپتور تیپ I آنژیوتانسین(A۱۱۶۶IIC)، توسط PCR تعیین شد. کلیرانس کراتینین در هریک از پلی مورفیسم ها با استفاده از فرمول MDRD اندازه گیری شد. در این مطالعه $P<۰/۰۵$ به عنوان رابطه معنی دار شناخته شده است.

یافته ها: هیچ ارتباطی مابین هریک از ژنوتیپهای سیستم رنین ـ آنژیوتانسین و کلیرانس کراتینین، اوره سرم، سطح سرمی سیکلوسپورین و میزان دفع ادراری پروتئین وجود نداشت. اما در بررسی ترکیب این ژنوتیپها، بیماران با ژنوتیپ DD+CC در مقایسه با ژنوتیپ II+AA، کلیرانس کراتینین کمتر، اما سطح سرمی کراتینین و میزان دفع ادراری پروتئین بیشتری داشتند (به ترتیب $P=۰/۰۵$، $P=۰/۰۰۲$ و $P=۰/۰۳$). با این وجود، سایر حالتهای ترکیبی این پلی مورفیسم ها چنین ارتباطی را نداشتند ($P>۰/۰۵$).

نتیجه گیری: نتایج ارزشمند این مطالعه حاکی از آن است که اگرچه هیچیک از پلی مورفیسم های ژنی سیستم رنین ـ آنژیوتانسین تأثیری بر روی کارکرد کلیه پیوندی ندارند، اما بررسی ترکیب ژنوتیپهای این سیستم می تواند در پیش بینی پیآمد کارکرد کلیه پیوندی مؤثر باشد.

کلید واژه ها: پلی مورفیسم، آنزیم مبدل آنژیوتانسین، آنژیوتانسینوژن، رسپتور تیپ I آنژیوتانسین II، کلیه پیوندی

مقدمه

سیستم رنین ـ آنژیوتانسین یکی از مهمترین واسطه های دخیل در فیزیولوژی دستگاههای کلیه و قلبی ـ عروقی است (۱). در آبشار سیستم رنین ـ آنژیوتانسین، آنژیوتانسینوژن به طور اولیه بوسیله کبد ساخته و به داخل گردش خون آزاد میگردد. در داخل گردش خون، آنژیوتانسینوژن بوسیله رنین شکسته می شود تا آنژیوتانسین I را ایجاد نماید و متعاقباً آنژیوتانسین I بوسیله آنزیم مبدل آنژیوتانسین به آنژیوتانسین II تبدیل گردد. در این سیستم آنژیوتانسین II مؤثرترین ترکیبی است که ابتدائاً روی رسپتور نوع I و II آنژیوتانسین اثر می گذارد (۲). نظرات پیشین در مورد کارکرد آنژیوتانسین II مؤثرترین پپتید آبشار این سیستم در حال تغییر است، طوری که در گذشته آنژیوتانسین II یک هورمون مؤثر بر عروق در نظر گرفته شد. و تون عروق، هومئوستاز، تعادل نمک و فشارخون را تنظیم می کرد، اما اخیراً تحقیقات در زمینه نفرولوژی و کاردیوواسکولار نشان داده که علاوه بر اعمال ذکر شده، آنژیوتانسین II در رشد سلولی، نوسازی، تولید ماتریکس خارج سلولی و بسیاری از مکانیسم های هشدار دهنده داخل سلولی بواسطه سایتوکاینهای ویژه دخیل است. همچنین ثابت شده که این ماده جزء عناصر کلیدی در فرآیند التهاب و ترومبوز است

(۳و۴). همچنین امروزه سیستم رنین ـ آنژیوتانسین به عنوان یکی از مکانیسم های پاتوفیزیولوژیک محتمل در پیشرفت بیماریها در نظر گرفته شود (۵) و نقش مهمی در پاتوژنز بیماریهای قلبی ـ عروقی دارد (۶). مطالعات اخیر رابطه بارزی مابین فعالیت این سیستم و پیشرفت برخی بیماریها نظیر دیابت ملیتوس و نفروپاتی مزمن آلوگرافت نشان داده اند (۷). همچنین بدلیل اینکه این سیستم تنظیم کننده فشارخون است، لذا ممکن است از طریق کنترل کارکرد کلیه در هردو شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک بوسیله القاء فیبروز و رشد بافتی باعث بروز نارسایی مزمن کلیوی شود (۸و۹). اما زمانی که نقش سیستم رنین ـ آنژیوتانسین به عنوان یک فاکتور خطر مستقل برای پیشرفت آسیب کلیوی و ایجاد ESRD[1] ثابت شد، اهمیت این مطالعات و مشاهدات دو چندان گردید (۱۰).

شواهد مستدلی مبنی بر دخالت سیستم رنین ـ آنژیوتانسین در نفروپاتی دیابتی (۱۱)، IgA نفروپاتی (۱۰)، بیماری کلیه پلی کیستیک بالغین (۱۲)، گلومرولواسکلروز کانونی سگمنتال (۵)، هایپرتانسیون (۹و۱۳)، بیماری عروق کرونر (۶)، نارسایی احتقانی قلب (۱۴)، کاردیومیوپاتی اتساعی (۲)، بیماری انسدادی مزمن ریوی (۱۵)، لوپوس اریتماتوز سیستمیک (۱۶) و سارکوئیدوز (۱۷) وجود دارد. همچنین مطالعات اخیر نشان می دهد که فعالیت بیش از حد این سیستم با کوتاهی عمر کلیه پیوندی و کاهش بقاء آن مرتبط است (۱۸–۲۰). بنابراین، پلی مورفیسم ژنهایی که فعالیت سیستم رنین ـ آنژیوتانسین را تنظیم می کنند ممکن است از جمله مهمترین عوامل تعیین کننده پیامد کلیه پیوندی باشند (۱۸). در میان پلی مورفیسم های مختلف اجزاء این سیستم، پلی مورفیسم آنژیونانسینوژن با آللهای M و T به عنوان ترکیب اولیه این سیستم و آنزیم مبدل آنژیوتانسین به عنوان آنزیم کلیدی برای تبدیل آنژیوتانسین I به II با دو آلل D و I و رسپتور تیپ I آنژیوتانسین II به عنوان بخش انتهایی و مؤثر این سیستم با دو آلل A و C از اهمیت بسزایی برخوردارند. مطالعات نشان داده اند که فعالیت سیستم یاد شده به طور معنی داری در بعضی از ژنوتیپها نظیر آنژیوتانسینوژن (TT,AA)، آنزیم مبدل آنژیوتانسین (DD)، رسپتور تیپ I آنژیوتانسین II (CC) بیشتر است (۲۱و۲۲). علاوه بر آن، مطالعات بالینی نشان داده اند که ژنوتیپهای AA آنژیوتانسینوژن و DD آنزیم مبدل با کاهش عمر کلیه پیوندی مرتبط اند (۲۰و۲۳). لذا در این مطالعه برای اولین بار در سطح ایران بعد از تعیین شیوع پلی مورفیسم های ژنی سیستم رنین ـ آنژیوتانسین در بیماران پیوند کلیه ای، ارتباط پلی مورفیسم های این سیستم با کاهش عمر کلیه پیوندی (به تنهایی یا در ترکیب با یکدیگر) مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش ها

انتخاب بیماران

مطالعه حاضر در مرکز تحقیقات کاربردی ـ داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز از سال ۱۳۸۳ تا ۱۳۸۵ انجام گردید. بعد از اخذ رضایت نامه کتبی از بیماران، جمعاً ۱۰۸ بیمار پیوند کلیه ای (۶۶ مرد و ۴۲ زن با میانگین سنی ۴/۹۷ ± ۳۷/۳۴ سال و محدوده سنی ۷۲–۱۲ سال) وارد مطالعه شدند. همه بیماران در طی سه ماه اخیر سطح کراتینین سرم کمتر یا مساوی ۲/۲ mg/dl را داشتند. به منظور رد اختلال عملکرد کلیه پیوندی، بیمارانی که از زمان پیوند آنها کمتر از ۱ سال سپری شده بود وارد مطالعه نگردیدند. آنتی بادی واکنشی پانل مثبت، دیالیز در هفته اول بعد پیوند، پیوند دوم، عوارض ارولوژیک و سطح کراتینین سرمی بیشتر از ۲/۲mg/dl از دیگر معیارهای خروج بیماران از مطالعه بودند. عوارض پره رنال (دهیدراتاسیون و تنگی شریان کلیه) و پست رنال پیوند (اورولیتیازیس و تنگی حالب) به ترتیب بوسیله معاینه بالینی و انجام سونوگرافی رد گردیدند. در بررسی آنتی بادی واکنشی پانل بیماران قبل از ورود به مطالعه، ۱۲ بیمار میزان آنتی بادی واکنشی پانل مثبت داشتند که از مطالعه خارج شدند. فشارخون بیماران در هرویزیت در دو نوبت و به فاصله حداقل ۱۵ دقیقه اندازه گیری می شد. طبق تعریف، بیماران هیپرتانسیو بیمارانی بودند که یا داروی ضد فشارخون مصرف می کردند و یا فشارخون سیستولی آنها بالای ۱۴۰mmHg و فشارخون دیاستولی آنها بالای ۹۰mmHg بود. در این مطالعه در حین بررسی عملکرد کلیه پیوندی هیچ یک از بیماران بتا بلوکر و داروهای مداخله کننده در سیستم RAS مانند داروهای مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بلوک کننده رسپتور آنژیوتانسین دریافت نمی کردند. میزان کلیرانس کراتینین برای بیماران بالای ۱۸ سال در هریک از پلی مورفیسمهای سیستم رنین ـ آنژیوتانسین بوسیله فرمول MDRD تعیین گردید. برای بیماران زیر ۱۸ سال از فرمول شوارتز استفاده شد (۲۴و۲۵). همه بیماران پیوند خود را از فرد زنده دریافت کرده بودند. میانگین مدت پیوند و زمان دیالیز قبل از پیوند به ترتیب ۷/۲۵ ± ۳۹/۹۶ و ۷/۴۴ ± ۱۹/۵۵ ماه بود. علل زمینه ای ESRD عبارت بودند از: گلومرولونفریت مزمن (۲۲ مورد)، پیلونفریت مزمن (۱۴ مورد)، هایپرتانسیون (۱۲ مورد)، کلیه پلی کیستیک بالغین (۱۱ مورد)، گلومرولواسکلروز سگمنتال کاتونی (۱۰ مورد)، دیابت ملیتوس (۹ مورد)، اروپاتی انسدادی (۸ مورد)، بیماریهای کلاژن واسکولار (۵ مورد)، سندروم آلپورت (۱ مورد)، سیستینوزیس (۱ مورد) و علل ناشناخته (۱۵ مورد). همه بیماران تحت درمان سه گانه سرکوبگر ایمنی به صورت سیکلوسپورین + پردنیزولون + آزایتوپرین یا سیکلوسپورین + پردنیزولون + مایکوفنولات مفتیل بودند.

بررسیهای آزمایشگاهی

تعیین پلی مورفیسمهای RAS

برای تعیین پلی مورفیسم های سیستم رنین ـ آنژیوتانسین شامل ژنهای AGT[2] (M235T)، ACE[3] (I/D)و ATR1[4] (A1166C) از نمونه خون وریدی که در لوله آزمایش آنتی کواگولان EDTA جمع آوری شده بود، استفاده شده است. سپس DNA ژنومی از لکوسیتها خون محیطی جدا شد. کل مراحل انجام و پروسه های آزمایشگاهی بر اساس توصیه ها و دستورالعمل های کارخانه

1. End Stage Renal Disease
2. Angiotesinogen
3. Angiotensin Converting Enzyme
4. Angiotensin II Receptor type I

سازنده، با استفاده از پرایمرهای اختصاصی PCR در هربخش و آنزیم مناسب محدوده کننده هرقسمت انجام شد (۵و۱۱و۲۶).

تعیین سایر مارکرهای آزمایشگاهی

در این مطالعه سطوح اوره، کراتینین توسط متد آنزیماتیک استاندارد با دستگاه اتوآنالیز کوباس میرا مورد سنجش قرار گرفت. همچنین میزان پروتئین و کراتینین ادرار با جمع آوری ۲۴ ساعته ادرار توسط اتوآنالیزر Alcyon 300 با استفاده از pyrogallol red reagent اندازه گیری شد. در نهایت اینکه میزان سطح سرمی سیکلوسپورین توسط روش رادیوایمنواسی تعیین شد.

آنالیز آماری

برای آنالیز آماری از نرم افزار آماری SPSS 11 برنامه ویندوز ۱۱/۰ استفاده شد. از روش آنالیز شیوع برای طبقه بندی برخی داده ها استفاده شد. شاخص های کلینیکی توسط تست های پارامتریک و غیرپارامتریک برای متغیرهای مستقل، استفاده شدند. برخی داده ها به صورت درصد، میانگین و انحراف استاندارد یا میانه بیان شدند. در این مطالعه $P<0.05$ به عنوان رابطه معنی دار شناخته شده است.

یافته ها

در این مطالعه شیوع ژنوتیپهای DD، DI و II ژن ACE به ترتیب ۳۵ بیمار (۳۲٪)، ۵۴ بیمار (۵۰٪) و ۷ بیمار (۶٪) بود. همچنین شیوع ژنوتیپ های AA، AC و CC ژن ATR1 به ترتیب ۶۴ بیمار (۶۰٪)، ۳۷ بیمار (۳۴٪) و ۷ بیمار (۶٪) بود. ضمناً ژنوتیپهای MM، MT و TT ژن ANG به ترتیب از شیوع ۲۱ بیمار (۱۹٪)، ۵۶ بیمار (۵۲٪) و ۳۱ بیمار (۲۹٪) برخوردار بودند. فراوانی آللهای D و I پلی مورفیسم ACEI/D به ترتیب ۵۷/۴ و ۴۲/۵۹ درصد بود. فراوانی آللهای M و T پلی مورفیسم ۲۳۵T ANG M به ترتیب ۴۵/۳۷ و ۵۴/۶۲ درصد بود. همچنین در میان پلی مورفیسم ATR1 A۱۱۶۶C، آللهای A و C به ترتیب از شیوع ۷۶/۳۸ و ۲۳/۶۱ درصد برخوردار بودند. مابین جنسیت و پلی مورفیسم های RAS هیچ ارتباط معنی داری وجود نداشت ($P>0/05$). همچنین پلی مورفیسم های این سیستم در میان عوامل ایجاد کننده ESRD از توزیع یکسانی برخوردار بودند ($P>0/05$). هیچیک از ژنوتیپهای یاد شده با میزان ترشح ادراری پروتئین، سطح سرمی سیکلوسپورین و کلیرانس کراتینین ارتباط معنی داری نداشتند ($P>0/05$) (جدول ۳-۱). اما در بررسی ترکیب این ژنوتیپها، بیماران با ژنوتیپ DD+CC در مقایسه با ژنوتیپ AA+II، کلیرانس کراتینین کمتر، اما سطح سرمی کراتینین و میزان دفع ادراری پروتئین بیشتری داشتند (به ترتیب $P=0/05$، $P=0/002$ و $P=0/03$). با این وجود، سایر حالتهای ترکیبی این پلی مورفیسم ها چنین ارتباطی را نداشتند ($P>0/05$) (جدول ۴). به طور جالب، درصد بیماران هایپرتانسیو دارای آلل C ژن ATR1 در مقایسه با بیماران دارای آلل A آن ژن بیشتر بود (۷۰٪ در مقابل ۳۰٪، $P=0/04$)، اما پلی مورفیسم ژنهای ACE و ANG چنین روابطی را نداشتند.

جدول ۱: یافته های بالینی و بیوشیمیائی بر اساس ژنوتیپهای آنزیم مبدل آنژیوتانسین در بیماران پیوند کلیه ای

پارامترها	DD	DI	II	P.value
کلیرانس کراتینین ($mls/min/1.73m^2$)	۶۵/۲±۱۲/۵	۶۴/۵±۹/۴	۷۰/۷±۹/۶	۰/۷۹
سطح کراتینین (mg/dl)	۱/۴۰±./۲۹	۱/۲۸±۰/۲۵	۱/۱۸±۰/۱۹	۰/۰۹
سطح اوره (mg/dl)	۴۲/۵±۶/۸	۳۹/۴±۶/۲	۳۹/۸±۷/۴	۰/۷۹
فشار متوسط شریانی (mmHg)	۱۰۰/۱±۶/۴	۹۶/۶±۴/۹	۹۵/۸±۴/۵	۰/۵۸
سطح سرمی سیکلوسپورین (ng/ml)	۲۷۱/۴±۴۱/۱	۲۴۲/۴±۳۳/۶	۳۰۶/۴±۵۲/۱	۰/۲۶
نسبت پروتئین بر کراتینین ادرار	۰/۱۹±۰/۰۶	۰/۱۶±۰/۰۶	۰/۲۳±۰/۰۶	۰/۷۵

جدول۲. یافته های بالینی و بیوشیمیائی بر اساس ژنوتیپهای آنژیوتانسینوژن در بیماران پیوند کلیه ای

پارامترها	TT	MT	MM	P.value
کلیرانس کراتینین ($mls/min/1.73m^2$)	۶۳/۳±۱۳/۳	۶۶/۸±۸/۴	۶۷/۳±۱۴/۷	۰/۸۸
سطح کراتینین (mg/dl)	۱/۳۹±۰/۱۳	۱/۲۷±۰/۰۷	۱/۲۶±۰/۱۷	۰/۳۰
سطح اوره (mg/dl)	۴۳/۲±۹/۴	۳۹/۰±۴/۹	۴۰/۷±۸/۰	۰/۸۶
فشار متوسط شریانی (mmHg)	۹۷/۹±۷/۲	۹۸/۰±۳/۹	۹۶/۱±۱۰/۰	۰/۹۲
سطح سرمی سیکلوسپورین (ng/ml)	۲۵۷/۲±۴۴/۱	۲۶۲/۷±۴۳/۵	۲۸۰/۰±۵۸/۸	۰/۸۸
نسبت پروتئین بر کراتینین ادرار	۰/۲۳±۰/۰۸	۰/۱۸±۰/۰۵	۰/۱۳±۰/۰۵	۰/۵۸

جدول۳. یافته های بالینی و بیوشیمیائی بر اساس ژنوتیپهای رسپتور تیپ I آنژیوتانسین در بیماران پیوند کلیه ای

پارامترها	CC	AC	AA	P.value
کلیرانس کراتینین ($mls/min/1.73m^2$)	۷۴/۴±۵۲/۳	۶۸/۴±۱۳/۳	۶۳/۲±۴/۷	۰/۵۷
سطح کراتینین (mg/dl)	۱/۴۸±۰/۱۴	۱/۲۸±۰/۱۱	۱/۲۹±۰/۰۹	۰/۳۳
سطح اوره (mg/dl)	۳۶/۴±۷/۲	۴۲/۸±۹/۰	۴۰/۰±۴/۸	۰/۶۸
فشار متوسط شریانی (mmHg)	۱۰۵/۰±۱۰/۹	۱۰۲/۳±۵/۰	۹۴/۲±۴/۳	۰/۰۴*
سطح سرمی سیکلوسپورین (ng/ml)	۱۸۲/۶±۴۳/۶	۲۷۶/۵±۴۲/۷	۲۶۹/۰±۳۸/۶	۰/۲۱
نسبت پروتئین بر کراتینین ادرار	۰/۱۸±۰/۰۷	۰/۲۳±۰/۱۰	۰/۱۵±۰/۰۵	۰/۴۴

جدول۴. یافته های بالینی و بیوشیمیائی بر اساس ترکیب ژنوتیپهای رسپتور تیپ I آنژیوتانسین و آنزیم مبدل آنژیوتانسین در بیماران پیوند کلیه ای

پارامترها	DD+CC	II+AA	P.value
کلیرانس کراتینین ($mls/min/1.73m^2$)	۴۸/۰±۱۱/۷	۷۲/۲±۱۲/۳	۰/۰۵*
سطح کراتینین (mg/dl)	۱/۵۶±۰/۰۵	۱/۱۵±۰/۰۹	۰/۰۰۲*
سطح اوره (mg/dl)	۹۳/۳±۹/۶	۴۲/۰±۹/۸	۰/۷۶
فشار متوسط شریانی (mmHg)	۱۰۹/۴±۸/۷	۹۴/۵±۵/۸	۰/۰۷
سطح سرمی سیکلوسپورین (ng/ml)	۲۰۷/۳±۷۴/۳	۳۰۷/۵±۷۵/۰	۰/۴۵
نسبت پروتئین بر کراتینین ادرار	۰/۲۶±۰/۰۷	۰/۰۷±۰/۰۲	۰/۰۳*

بحث

اختلال عملکرد مزمن کلیه از مهمترین علل نقص کارکردی کلیه پیوندی در بیماران دریافت کننده پیوند است. عوامل دخیل در ایجاد این اختلال به طور کامل مشخص نشده است، اما عللی نظیر بیماری های زمینه ای کلیه و عوامل ژنتیکی و محیطی در پاتولوژی اختلال یاد شده گزارش شده است (۲۷). ژنهایی که فعالیت RAS را در گیرنده پیوند تعیین می کنند ممکن است به عنوان عامل مستقل بر عملکرد کلیه پیوندی اثر گذارد (۲۷). پلی مورفیسم ژنی اجزاء مختلف RAS با بروز چندین بیماری مرتبط دانسته شده است (۵). همچنین کاهش عملکرد طولانی مدت کلیه پیوندی با افزایش فعالیت RAS مرتبط است که بروز این فعالیت می تواند از طریق ژنتیک تعیین گردد (۲۳).

مطالعه حاضر نشان داد که شیوع ژنوتیپهای DD، DI و II ژن ACE به ترتیب ۳۲٪، ۵۰٪ و ۱۸٪ بود. Filler و همکارانش نشان دادند که فراوانی آللهای ACE در بیماران پیوند کلیه ای عبارت بودند از: ۳۱٪: DD، ۴۱٪: DI و ۲۸٪: II (۲۸). به نظر می رسد آلل D ژن ACE با کاهش کارکرد طولانی مدت کلیه پیوندی مرتبط باشد (۷). برخلاف این موضوع، در مطالعه Slowinski و همکاران، پلی مورفیسم های ACE با هیچ یک از مارکرهای کارکرد طولانی مدت و کوتاه مدت کلیه پیوندی مرتبط نبوده است (۲۷). Abdi و همکاران نیز ارتباط معنی داری مابین بروز اختلال عملکرد مزمن کلیه و پلی مورفیسم ژنی ACE و ANG یافتند (۲۰). به نظر می رسد در بیماران پیوند کلیه ای که حامل آلل D ژن ACE (DI,DD) هستند پیآمد طولانی مدت کلیه پیوندی بدتر باشد (۳). اما برخلاف همه این یافته ها، نتایج مطالعه ما نشان داد که هیچ ارتباطی مابین پلی مورفیسم های ژن ACE و پیامد نهایی کلیه پیوندی وجود ندارد.

مطالعه حاضر شیوع ژنوتیپهای AA، AC و CC ژن ATR1 را به ترتیب ۶۰٪، ۳۴٪ و ۶٪ گزارش داد. فراوانی آللهای نشان داده شده در مطالعه Filler و همکاران به صورت زیر بود: ۵۱٪=AA، ۳۸٪=AC و ۱۱٪=CC (۲۸). همچنین در مطالعه Filler ، هیچ ارتباطی مابین این پلی مورفیسم ها و پیشرفت نارسایی کلیه پیوندی پیدا نشد (۲۸). مشابها"، مطالعه حاضر نشان داد که ارتباط معنی داری مابین پلی مورفیسم های ژن ATR1 و عملکرد کلیه پیوندی وجود ندارد. مطالعات انجام شده بر روی مدلهای حیوانی نشان داده است که پلی مورفیسم های تنظیم کننده فعالیت ATR1 بر پیشرفت اختلال عملکرد مزمن کلیه و همچنین رد پیوند و تأخیر عملکرد کلیه پیوندی اثر دارند (۲۷).

مطالعه حاضر شیوع ژنوتیپهای MM، MT و TT ژن ANG را به ترتیب ۱۹٪، ۵۲٪ و ۲۹٪ گزارش کرد. یک مطالعه نشان داد که شیوع ژنوتیپهای ANG بدین ترتیب بود: ۱۵٪=TT، ۴۵٪=MT و ۴۰٪=MM (۷).

یافته های ما مطابق نتایج برخی مطالعات دیگر در مورد نقش پلی مورفیسم ANG در ایجاد هیپرتانسیون بعد از پیوند کلیه، بیانگر این مطلب بود که تنوع ژنی ANG به عنوان ریسک فاکتوری برای ایجاد و پیشرفت هایپرتانسیون بعد از پیوند کلیه نمی باشد (۲۹). همچنین در مطالعه Rodriguez-Moreno و همکارانش، ارتباطی مابین CAD و پلی مورفیسم ANG وجود نداشت (۷) که این مورد دقیقا" منطبق با یافته های مطالعه ما بود. همچنین Slowinski و همکارانش گزارش کردند که هیچ یک از پلی مورفیسم های ژنی RAS به تنهایی یا در ترکیب با یکدیگر در بیماران پیوند کلیه ای تأثیری بر روی عملکرد کلیه پیوندی ندارند (۲۷).

یافته های ما نشان دادند که هیچ یک از پلی مورفیسم های ژنی RAS به تنهایی اثری بر کارکرد کلیه پیوندی ندارند، اما در بررسی ترکیب این پلی مورفیسم ها، بیمارانی که برای آلل D ژن (DD) ACE و آلل C ژن ATR1 (CC) هوموزیگوت بوده و در مقایسه با بیماران هوموزیگوت برای آلل I ژن ACE (II) و برای آلل A ژن ATR1 (AA) از اختلال عملکرد کلیوی بالاتری برخوردار بودند.

نتیجه گیری

اگرچه هیچیک از پلی مورفیسم های ژنی RAS تأثیری بر روی کارکرد کلیه پیوندی ندارند، اما ارزیابی ترکیبی این ژنوتیپها می تواند پیآمد کارکرد کلیه پیوندی را پیش بینی نماید.

تقدیر و تشکر

این مقاله قسمتی از پروژه ای است که با حمایت مرکز تحقیقات کاربردی ـ داروئی و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شده است. از همکاری کارکنان درمانگاه تخصصی و فوق تخصصی شیخ الرئیس در انجام این مطالعه نهایت تشکر و قدردانی را داریم. در نهایت این مطالعه به تمام بیمارانی که در تمام دوره این مطالعه همکاری لازم را با ما داشتند تقدیم می گردد.

References

1. Reich H, Duncan JA, Weinstein J, Cattran DC, Scholey JW, Miller JA. Interactions between gender and the angiotensin type 1 receptor gene polymorphism. *Kidney Int* 2003; **63** (4): 1443-1449.
2. Yamada Y, Ichihara S, Fujimura T, Yokota M. Lack of association of polymorphisms of the angiotensin converting enzyme and angiotensinogen genes with nonfamilial hypertrophic or dilated cardiomyopathy. *Am J Hypertens* 1997; **10** (12 pt 1): 921-928.
3. Sezer S, Uyar M, Akcay A, Arat Z, Kulah E, Ozdemir FN, et al. Endothelial nitric oxide synthase and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms can influence chronic inflammatory state in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2005; **37** (2): 776-778.
4. Nguyen G, Burckle C, Sraer JD. The renin receptor: the facts, the promise and the hope. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; **12** (1): 51-55.
5. Frishberg Y, Becker-Cohen R, Halle D, Feigin E, Eisenstein B, Halevy R. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and the outcome of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Kidney Int* 1998; **54** (1): 1843-1849.
6. Wang JG, Staessen JA. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system: relevance for susceptibility to cardiovascular disease. *Eur J Pharmacol* 2000; **410** (2-3): 289-302.
7. Rodriguez-Moreno A, Sanchez-Fructuoso AI, Ridao-Cano N, Calvo N, Conesa J, Gomez-Gallego F, et al. Association of the genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system with kidney graft long-term outcome: preliminary results. *Transplant Proc* 2005; **37** (9): 3716-3717.
8. Hsu CC, Bray MS, Kao WH, Pankow JS, Boerwinkle E, Coresh J. Genetic Variation of the Renin-Angiotensin System and Chronic Kidney Disease Progression in Black Individuals in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17** (2): 504-512.
9. Fabris B, Bortoletto M, Candido R, Barbone F, Cattin MR, Calci M, et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal insufficiency in essential hypertension. *J Hypertens* 2005; **23** (2): 309-316.
10. Hunley TE, Julian BA, Phillip JA , Summar ML, Yoshida H, Horn RG, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism: potential silencer motif and impact on progression in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1996; **49** (2): 571-577.
11. Ohno T, Kawazu S, Tomono S. Association analyses of the polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes with diabetic nephropathy in Japanese non-insulin-dependent diabetics. *Metabolism* 1996; **45** (2): 218-222.
12. Baboolal K, Ravine D, Daniels J, Williams N, Holmans P, Coles GA, et al. Association of the angiotensin I converting enzyme gene deletion polymorphism with early onset of ESRF in PKD1 adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997; **52** (3): 607-613.
13. Fernandez-Llama P, Poch E, Oriola J, Botey A, Coll E, Darnell A, et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in essential hypertension and nephroangiosclerosis. *Kidney Int* 1998; **53** (6): 1743-1747.
14. Sanderson JE, Yu CM, Young RP, Shum IO, Wei S, Arumanayagam M, et al. Influence of gene polymorphisms of the renin-angiotensin system on clinical outcome in heart failure among the Chinese. *Am Heart J* 1999; **137** (4 pt 1): 653-657.
15. Van Suylen RJ, Wouters EF, Pennings HJ, Cheriex EC, van Pol PE, Ambergen AW, et al. The DD genotype of the angiotensin converting enzyme gene is negatively associated with right ventricular hypertrophy in male patients with

chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **159** (6): 1791-1795.
16. Tassiulas IO, Aksentijevich I, Salmon JE, Kim Y, Yarboro CH, Vaughan EM, et al. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus: decreased prevalence of DD genotype in African American patients. *Clin Nephrol* 1998; **50** (1): 8-13.
17. Maliarik MJ, Rybicki BA, Malvitz E, Sheffer RG, Major M, Popovich J Jr, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158** (5 pt 1): 1566-1570.
18. Akcay A, Ozdemir FN, Atac FB, Sezer S, Verdi H, Arat Z, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype is a predictive factor in the peak panel-reactive antibody response. *Transplant Proc* 2004; **36** (1): 35-37.
19. Beige J, Offermann G, Distler A, Sharma AM. Angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion genotype and long-term renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 1998; **13** (3): 735-738.
20. Abdi R, Tran TB, Zee R, Brenner BM, Milford EL. Angiotensin gene polymorphism as a determinant of posttransplantation renal dysfunction and hypertension. *Transplantation* 2001; **72** (4): 726-729.
21. Lalouel JM, Rohrwasser A, Terreros D, Morgan T, Ward K. Angiotensinogen in essential hypertension: from genetics to nephrology. *J M Soc Nephrol* 2001; **12** (3): 606-615.
22. Hollenberg NK. Renal implications of angiotensin receptor blockers. *Am J Hypertens* 2001; **14** (7 pt 2): 237-241.
23. Nicod J, Richard A, Frey FJ, Ferrari P. Recipient RAS gene variants and renal allograft function. *Transplantation* 2002; **73** (6): 960-965.
24. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; **130** (6): 461-470.
25. Van Rossum LK, Mathot RA, Cransberg K, Zietse R, Vulto AG. Estimation of the glomerular filtration rate in children: which algorithm should be used?. *Pediatr Nephrol* 2005; **20** (12): 1769-1775.
26. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; **16** (3): 1215.
27. Slowinski T, Diehr P, Kleemann P, Fritsche L, Renders L, Budde K, et al. No association between renin-angiotensin system gene polymorphisms and early and long-term allograft dysfunction in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19** (11): 2846-2851.
28. Filler G, Yang F, Martin A, Stolpe J, Neumayer HH, Hocher B. Renin angiotensin system gene polymorphisms in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2001; **5** (30): 166-173.
29. Beige J, Weber A, Engeli S, Offermann G, Distler A, Sharma AM. Angiotensinogen-M235T genotype and post-transplant hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1996; **11** (8): 1538-1541.