

Giá trị của cystatin C trong chẩn đoán sớm tổn thương thận cấp sau phẫu thuật tim

Value of cystatin C for early detection of acute kidney injury after cardiac surgery

Ngô Đình Trung, Nguyễn Hồng Tót,
Nguyễn Cẩm Thạch, Quách Xuân Hinh, Trần Duy Anh

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định giá trị chẩn đoán sớm của cystatin C đối với tổn thương thận cấp (AKI) sau phẫu thuật tim. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả trên 247 bệnh nhân (BN) phẫu thuật tim có sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, thời gian từ tháng 1/2015 đến tháng 9/2017. Xác định tỷ lệ mắc và mức độ nặng của AKI sau mổ theo tiêu chuẩn KDIGO. Cystatin C huyết thanh được xét nghiệm vào 3 thời điểm: Khi về ICU (T_1), sau 24 giờ (T_2) và sau 48 giờ (T_3) và so sánh với creatinin huyết thanh. **Kết quả:** Cystatin C có mối liên quan chặt chẽ với creatinin huyết thanh. Tại thời điểm T_1 , cystatin C có giá trị chẩn đoán AKI tốt hơn (AUC = 0,73, 95% CI: 0,64 - 0,82) so với creatinin (AUC = 0,66, 95% CI: 0,56 - 0,76). **Kết luận:** Xét nghiệm cystatin C sau mổ thời điểm về ICU có thể giúp chẩn đoán sớm AKI sau phẫu thuật tim.

Từ khóa: Tổn thương thận cấp, phẫu thuật tim, cystatin C.

Summary

Objective: To assess whether cystatin C could early detect of acute kidney injury (AKI) after cardiac surgery. **Subject and method:** A prospective, descriptive study on 247 patients underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in the 108 Military Central Hospital from January 2015 to September 2017. AKI was diagnosed by KDIGO criteria. Serum cystatin C was measured at the following times: Arrival in ICU (T_1), 24 hours (T_2), and 48 hours later (T_3) and compare with serum creatinin at the same times. **Result:** Among 247 patients, AKI was detected in 48.58%. Cystatin C had a strong correlation with serum creatinin. At T_1 , cystatin C had AUC = 0.73, 95% CI: 0.64 – 0.82, better than that of creatinin (AUC = 0.66, 95% CI: 0.56 – 0.76). **Conclusion:** Serum cystatin C, measured when arrival in ICU can early detect of AKI in patients with cardiac surgery.

Keywords: Acute kidney injury, cardiac surgery, cystatin C.

Ngày nhận bài: 09/8/2019, ngày chấp nhận đăng: 14/8/2019

Người phản hồi: Ngô Đình Trung, Email: bsngotrung@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

Tổn thương thận cấp (AKI) là một biến chứng thường gặp ở bệnh nhân (BN) phẫu thuật tim, có tỷ lệ dao động từ 3,5 - 36,1%, tùy thuộc tiêu chuẩn chẩn đoán áp dụng. Sự xuất hiện của AKI sau mổ làm tăng tỷ lệ tử vong của phẫu thuật từ 0,4 - 4,4% lên 1,3 - 22,3%; với BN cần điều trị thay thế thận, tỷ lệ này từ 25% đến 88,9%; đồng nghĩa với việc AKI mức độ nặng sau mổ có nguy cơ tử vong tăng 8 lần [1].

Chẩn đoán AKI hiện nay sử dụng giá trị creatinin máu. Tuy vậy, creatinin cũng có những hạn chế nhất định khi đánh giá chức năng thận: Bị ảnh hưởng nhiều bởi khối cơ của cơ thể, thay đổi không tương xứng với thay đổi mức lọc cầu thận (MLCT) sinh lý theo tuổi, ngoài ra, trong giai đoạn tổn thương thận nhưng MLCT mới chỉ giảm nhẹ thì creatinin thường không phản ánh chính xác MLCT thực. Hiện nay, một số marker sinh học mới đang được nghiên cứu giúp chẩn đoán AKI sớm và chính xác hơn so với creatinin, trong đó có cystatin C. Mục tiêu của nghiên cứu này: *Xác định*

giá trị chẩn đoán sớm của cystatin C đối với tổn thương thận cấp sau phẫu thuật tim.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu mô tả trên 247 BN phẫu thuật tim có sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể (THNCT) tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 1/2015 đến tháng 9/2017.

Tiêu chuẩn chọn: Tất cả BN tuổi > 18 được phẫu thuật tim có sử dụng THNCT. Loại trừ các BN có bệnh thận mạn tính trước mổ phải thăm phân máu; BN phẫu thuật bắc cầu vành tim đập (off-pump) và BN không có đủ các dữ liệu creatinin máu trước và sau mổ.

2.2. Phương pháp

Các BN sau phẫu thuật tim được xét nghiệm creatinin máu và cystatin C vào các thời điểm khi về Hồi sức, sau 24 giờ (T2) và sau 48 giờ (T3). Chẩn đoán AKI tiêu chuẩn KDIGO sử dụng giá trị creatinin huyết thanh [3]. Chúng tôi không sử dụng chỉ tiêu lượng nước tiểu trong chẩn đoán AKI.

Tiêu chuẩn KDIGO chẩn đoán AKI

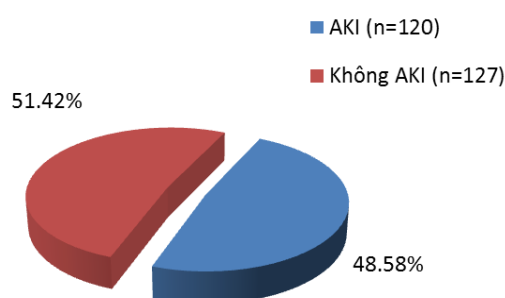
Tổn thương thận cấp được xác định khi: Tăng creatinin máu $\geq 0,3\text{mg/dl}$ ($\geq 26,5\mu\text{mol/l}$) hoặc tăng $\geq 1,5$ lần trong 48 giờ; hoặc Tăng creatinin máu $\geq 1,5$ lần giá trị nền trong vòng 7 ngày, hoặc Lượng bài niệu $< 0,5\text{ml/kg/giờ}$ trong 6 giờ		
Giai đoạn	Creatinin máu	Lượng nước tiểu
I	Creatinin tăng $\geq 1,5$ lần hoặc $\geq 0,3\text{mg/dl}$	$< 0,5\text{ml/kg/giờ} \times 6$ giờ
II	Creatinin tăng ≥ 2 lần	$< 0,5\text{ml/kg/giờ} \times 12$ giờ
III	Creatinin máu tăng ≥ 3 lần, hoặc $\geq 4\text{mg/dl}$ ($353,6\mu\text{mol/l}$), hoặc BN phải lọc máu	$< 0,5\text{ml/kg/giờ} \times 24$ giờ, hoặc vô niệu trong 12 giờ

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Xác định mối tương quan giữa creatinin và cystatin C bằng kiểm định Pearson. So sánh khả năng chẩn đoán của cystatin C và creatinin bằng diện tích dưới đường cong biểu diễn (AUC) tại mỗi thời điểm. Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Xác định có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

3. Kết quả

3.1. Tỷ lệ tổn thương thận cấp sau mổ



Biểu đồ 1. Tỷ lệ tổn thương thận cấp sau mổ tim

Bảng 1. So sánh giá trị trung bình của cystatin C tại các thời điểm theo dõi

Thời điểm	Cystatin C huyết thanh (mg/l) ($\bar{X} \pm SD$)		p*
	AKI	Không AKI	
T ₁	0,939 ± 0,316 (n = 62)	0,706 ± 0,210 (n = 56)	<0,001
T ₂	1,183 ± 0,564 (n = 59)	0,802 ± 0,229 (n = 53)	<0,001
T ₃	1,202 ± 0,515 (n = 42)	0,788 ± 0,208 (n = 43)	<0,001

Tại tất cả các thời điểm từ T₁ đến T₃, cystatin C ở nhóm có AKI sau mổ đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có AKI; tăng trong nhóm AKI theo các thời điểm từ T₁ đến T₃.

Bảng 2. Tương quan giữa cystatin C và creatinin tại các thời điểm T₁ đến T₃

Thời điểm	T ₁	T ₂	T ₃
Hệ số tương quan r	0,54 (p<0,001)	0,83 (p<0,001)	0,77 (p<0,001)

Cystatin C và creatinin có mối tương quan chặt với hệ số r từ 0,54 - 0,83.

Bảng 3. Diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C và creatinin tại thời điểm T₁ đến T₃

Thời điểm		AUC ± SE	95% CI	p
T ₁	Creatinin	0,66	0,56 - 0,76	0,03
	Cystatin C	0,73	0,64 - 0,82	<0,001
T ₂	Creatinin	0,81	0,73 - 0,89	<0,001
	Cystatin C	0,72	0,62 - 0,81	<0,001
T ₃	Creatinin	0,80	0,69 - 0,90	<0,001
	Cystatin C	0,78	0,68 - 0,88	<0,001

Diện tích dưới đường cong ROC (AUC) cystatin C ở thời điểm T₁ ở mức khá tốt (0,73), cao hơn so với AUC của creatinin cùng thời điểm (0,66). Tại thời điểm sau 24 giờ và 48 giờ, giá trị chẩn đoán của creatinin, và cystatin C đều ở mức tương đối tốt.

Từ kết quả của phân tích đường cong AUC qua các thời điểm sau mổ, cystatin C có giá trị chẩn đoán cao hơn so với creatinin ở thời điểm khi về Phòng Hồi sức (T₁). Do vậy, chọn thời điểm này để tính cut-off và độ nhạy, độ đặc hiệu của chẩn đoán.

Bảng 4. Điểm cut-off và hiệu lực chẩn đoán của cystatin C tại thời điểm T₁

Hiệu lực chẩn đoán	Cut-off	Youden index	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
Cystatin C (mg/l)	0,765	0,404	80,35	61,29	71,4	69,0

Chú thích: Se: Độ nhạy; Sp: Độ đặc hiệu; PPV: Giá trị dự báo dương tính; NPV: Giá trị dự báo âm tính.

Tại giá trị cut-off = 0,765mg/l, cystatin C có độ nhạy là 80,35% và độ đặc hiệu là 61,29%. Các giá trị dự báo âm tính và dự báo dương tính ở mức tương đối cao.

4. Bàn luận

Cystatin C là một marker sinh học có khả năng phản ánh sự thay đổi của MLCT nhanh hơn so với creatinin là do, cystatin C có nhiều đặc tính giống như một marker nội sinh lý tưởng của cầu thận. Được sản xuất bởi các tế bào có nhân, cystatin C được lọc hoàn toàn qua cầu thận, chuyển hóa hoàn toàn ở ống thận và không bị bài xuất hay tái hấp thu, đồng thời không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như tuổi, giới, trọng lượng cơ... Điều này trái ngược với creatinin, vốn bị ảnh hưởng của nhiều yếu tố ngoài thận tới quá trình tổng hợp, bài tiết ở ống thận và hấp thu, dẫn đến phản ánh không chính xác MLCT. Ngoài ra, có 1 giả thuyết cũng được đề cập đến gần đây, đó là sự thay đổi kích thước lỗ lọc trên tiêu cầu thận dẫn đến sự khác nhau trong mức lọc của creatinin và cystatin C [4].

Phân tích ở nhóm AKI sau mổ cho thấy giữa cystatin C và creatinin huyết thanh có tương quan thuận mức chặt tại tất cả các thời điểm theo dõi sau mổ (hệ số tương quan r từ 0,53 đến 0,83) (Bảng 2). Kết quả nghiên cứu (NC) này tương tự kết quả NC của Felicio và cộng sự (2009) trên BN mổ tim có sử dụng THNCT, giá trị cystatin C có mối tương quan chặt chẽ với

creatinin máu, với hệ số tương quan r tăng từ 0,7 đến 0,8 từ ngày 1 đến ngày 5 sau mổ [2]. Trong NC của Samy và cộng sự (2017), cystatin C và creatinin máu cũng tương quan chặt và tăng theo các ngày kế tiếp sau phẫu thuật tim [5].

Có sự khác biệt có ý nghĩa của giá trị cystatin C máu giữa nhóm có và không có AKI sau mổ tim. Thời điểm ngay khi về hồi sức, nồng độ cystatin C máu ở nhóm có AKI là 0,93mg/l so với 0,70 ở nhóm không AKI. Các thời điểm tiếp theo, cystatin C máu tăng nhanh ở nhóm AKI, trong khi đó ở nhóm không AKI, nồng độ cystatin C hầu như không thay đổi (Bảng 2). Kết quả này gợi ý cho thấy cystatin C có khả năng chẩn đoán AKI sau mổ.

Đánh giá giá trị chẩn đoán của AKI cystatin C so với creatinin máu, chúng tôi nhận thấy ở thời điểm T₁, diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C là 0,737 (95% CI: 0,64 - 0,82, p<0,001), cao hơn so với creatinin (AUC = 0,64; 95% CI: 0,56 - 0,76). Điều này cho thấy, xét nghiệm cystatin C thời điểm ngay sau mổ về hồi sức có giá trị chẩn đoán AKI tốt hơn và sớm hơn so với creatinin máu. Ở thời điểm tiếp sau (ngày N₂, ngày N₃), khi AKI tiến triển rõ, giá trị chẩn đoán của cystatin C và creatinin là tương đương. NC của Wald và cộng sự năm 2010 trên 150 BN mổ tim có sử dụng THNCT, cystatin C máu được xét nghiệm vào các thời điểm trước mổ, 2 giờ THNCT, ngày N₂ và N₃. Kết quả, thời

điểm 2 giờ sau THNCT, AUC của cystatin C là 0,68 (95% CI: 0,58 - 0,78) [6]. Kết quả này tương tự như kết quả trong NC của chúng tôi. Thời điểm 2 giờ sau mổ cũng gần tương đồng với thời điểm BN về hồi sức như trong NC của chúng tôi. Việc lựa chọn xét nghiệm cystatin C khi BN về hồi sức, tuy có hạn chế là không khảo sát đủ các mốc giờ trong 24 giờ đầu, tuy nhiên đảm bảo đủ gần thời điểm chạy THNCT, vừa đủ sớm để có thể nhận định và chẩn đoán AKI, từ đó đưa ra biện pháp dự phòng.

Giá trị cut-off của cystatin C là 0,76mg/l đối với chẩn đoán sớm AKI ở thời điểm về hồi sức sau mổ tim; các giá trị về hiệu lực chẩn đoán ở mức tương đối tốt (Bảng 5). Giá trị này có thể tham khảo trong áp dụng lâm sàng, tuy nhiên vẫn cần các NC trên đối tượng BN lớn và đa dạng hơn. Hiện nay, xét nghiệm cystatin C đã được sử dụng trong nhiều cơ sở y tế, do vậy thuận lợi cho áp dụng trên BN phẫu thuật tim.

5. Kết luận

Nghiên cứu về AKI trên 247 BN phẫu thuật tim, chúng tôi rút ra kết luận giá trị cystatin C huyết thanh sau mổ thời điểm về phòng Hồi sức có thể giúp chẩn đoán sớm AKI sau phẫu thuật tim.

Tài liệu tham khảo

1. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL et al (1997) *Preoperative renal risk stratification*. *Circulation* 95: 878-884.
2. Felicio ML, Andrade RR, Castiglia YM et al (2009) *Cystatin C and glomerular filtration rate in the cardiac surgery with cardiopulmonary bypass*. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 24(3): 305-311.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. *Kidney International Supplements* 2(1): 1-126.
4. Oberbauer R, Nenov V, Weidekamm C et al (2001) *Reduction in mean glomerular pore size coincides with the development of large shunt pores in patients with diabetic nephropathy*. *Nephron Experimental Nephrology* 9(1): 49-53.
5. Samy M, Fahmy TS, Effat H et al (2017) *Serum Cystatin C as a predictor of cardiac surgery associated-acute kidney injury in patients with normal preoperative renal functions. A prospective cohort study*. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine* 5(1): 41-47.
6. Wald R, Liangos O, Perianayagam MC et al (2010) *Plasma cystatin C and acute kidney injury after cardiopulmonary bypass*. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 5(8): 1373-1379.