

ارزیابی بزاق به عنوان نشانگر زیستی منیزیوم در بیماران پیوند کلیه تحت درمان با تاکرولیموس: مطالعه مقطعی و تحلیل همبستگی سطح سرمی و بزاقی

رضوان قنواتی^۱، محمد جواد سعیدی بروجنی^۲، طیبه محمدی فارسانی^۳

^۱کمیته تحقیقات دانشجویی، واحد اصفهان (خوراسگان)، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران، ^۲مرکز تحقیقات سلامت جامعه، واحد اصفهان (خوراسگان)، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران، ^۳گروه زیست فناوری پزشکی، واحد اصفهان (خوراسگان)، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

تاریخ وصول: ۱۴۰۴/۰۵/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۰/۰۲

چکیده

زمینه و هدف: تاکرولیموس داروی اصلی در پیوند کلیه است که با افزایش دفع منیزیوم، موجب هایپومنیزیومی و پیامدهای بالینی جدی می‌شود. پایش سرمی منیزیوم روشی تهاجمی و پرهزینه است، در حالی که بزاق به عنوان مایع زیستی غیرتهاجمی می‌تواند جایگزین بالقوه باشد. لذا، هدف این مطالعه تعیین و بررسی همبستگی بین سطح منیزیوم سرمی و بزاقی در بیماران پیوند کلیه تحت درمان با تاکرولیموس در دوره‌های مختلف پس از پیوند بود.

روش بررسی: این یک مطالعه مقطعی می‌باشد که در سال ۱۴۰۳ بر روی ۱۰۰ بیمار بالغ دریافت‌کننده تاکرولیموس پس از پیوند کلیه انجام شد. نمونه‌های خون و بزاق در چهار مقطع زمانی (هفته اول، ماه اول، ماه سوم، ماه ششم) جمع‌آوری گردید. بزاق غیرتحریکی (۵ میلی‌لیتر) پس از سانتریفوژ در ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سطح منیزیوم سرمی و بزاقی با کیت استاندارد پارس آزمون و روش اسپکتروفوتومتری کالریمتریک ($532 = \lambda$ نانومتر) اندازه‌گیری گردید، پایایی و روایی بر اساس استانداردهای بین‌المللی تأیید شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های آماری تی مستقل، آنالیز واریانس و ضریب همبستگی پیرسون تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که در ماه سوم شیوع هایپومنیزیومی به بیشترین میزان (۵۲ درصد) رسید. میانگین سطح سرمی منیزیوم از $2/03$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در هفته اول به $1/84$ در ماه سوم کاهش یافت، در حالی که مقدار بزاقی از $0/145$ میلی‌مول بر لیتر به $0/108$ رسید. همبستگی معنی‌دار تنها در هفته اول مشاهده شد ($r=0/392$ و $p=0/008$) و دقت بزاق برای تشخیص هایپومنیزیومی نیز تنها در همین مرحله قابل قبول بود ($AUC=0/781$ و $p=0/006$). تفاوت آماری معنی‌داری بین جنسیت‌ها در سطح منیزیوم گزارش نشد. مطالعه نشان داد که استفاده بالینی از بزاق در هفته‌های ابتدایی پس از پیوند می‌تواند جایگزینی تقریبی برای سنجش منیزیوم باشد، با این حال، در مراحل مزمن‌تر همبستگی ضعیف شده و قابلیت تشخیصی بزاق کاهش می‌یابد. بررسی‌های بیشتر با حجم نمونه بالا، کنترل داروها و بررسی فیزیولوژی بیمار برای اعتبارسنجی این روش ضروری است.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که بزاق در مراحل ابتدایی پس از پیوند، می‌تواند به عنوان نشانگر زیستی تقریبی سطح منیزیوم سرمی مورد استفاده قرار گیرد. با این حال، در مراحل مزمن‌تر همبستگی ضعیف شده و قابلیت تشخیصی بزاق کاهش می‌یابد. بنابراین، برای اعتبارسنجی بالینی این روش، انجام پژوهش‌های آینده با حجم نمونه بزرگ‌تر، کنترل دقیق‌تر داروها و بررسی سایر نشانگرهای بزاقی ضروری است.

واژه‌های کلیدی: تاکرولیموس، گیرندگان پیوند کلیه، بزاق، منیزیوم سرمی، هایپومنیزیومی، نشانگر زیستی

نویسنده مسئول: طیبه محمدی فارسانی، اصفهان، گروه زیست فناوری پزشکی، واحد اصفهان (خوراسگان)، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

Email: Taiebeh.mohammadi@iau.ac.ir

"نشریه علمی پژوهشی ارمغان دانش وابسته به دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یک نشریه با دسترسی آزاد است و تمامی مقالات منتشر شده در این نشریه به صورت دسترسی آزاد منتشر می‌شوند."

مقدمه

پیوند کلیه امروزه به عنوان درمان استاندارد و مؤثر برای بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی شناخته می شود، چرا که در مقایسه با روش دیالیز، نه تنها موجب کاهش قابل توجه میزان مرگ و میر می گردد، بلکه بهبود چشمگیری در کیفیت زندگی بیماران ایجاد کرده و از نظر اقتصادی نیز با کاهش هزینه های بلندمدت درمانی همراه است (۱).

افزایش چشمگیر دسترسی به مراکز تخصصی پیوند اعضا، همراه با پیشرفت های قابل توجه در تکنیک های جراحی و مراقبت های پس از عمل، موجب ارتقاء موفقیت آمیز این روش درمانی در سطح بین المللی شده و آن را به گزینه ای قابل اتکا در مدیریت نارسایی کلیوی تبدیل کرده است (۲).

برای دستیابی به بقای طولانی مدت در بیماران دریافت کننده عضو پیوندی، یکی از مهم ترین اهداف درمانی، جلوگیری از فعال شدن پاسخ های ایمنی بدن علیه عضو جدید است، چرا که سیستم ایمنی انسان به طور طبیعی بافت های خارجی را به عنوان عامل مهاجم شناسایی کرده و آن ها را دفع می کند (۳).

در این راستا، داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی مانند تاکرولیموس (Tacrolimus)، نقش کلیدی در مهار فعالیت سلول های T دارند که مسئول اصلی آغاز فرآیند رد پیوند هستند (۴). تاکرولیموس با مهار آنزیم کال سینیورین، مانع از ترشح اینترلوکین ۲ و سایر سیتوکاین های التهابی می شود. این مکانیسم موجب کاهش شدید فعالیت ایمنی وابسته به لنفوسیت های T و

در نتیجه افزایش احتمال پذیرش عضو پیوندی به وسیله بدن می گردد (۵).

پژوهش های بالینی نشان داده اند که استفاده از تاکرولیموس در ترکیب با داروهای مانند مایکوفنولات موفتیل یا سیرولیموس، می تواند بقای بیماران را به طور قابل توجهی افزایش دهد و خطر رد مزمن پیوند را کاهش دهد. به ویژه در پیوند ریه، ترکیب تاکرولیموس با سیرولیموس بدون استفاده از درمان القایی، با بالاترین میزان بقای بیماران همراه بوده است (۳). همچنین، در پیوند کلیه، تاکرولیموس به عنوان داروی پایه در پروتکل های درمانی پذیرفته شده و به طور گسترده در سراسر جهان مورد استفاده قرار می گیرد؛ به طوری که در بسیاری از مراکز پیوند، به دلیل اثربخشی بیشتر و عوارض جانبی کمتر در دوزهای پایین تر، جایگزین داروهای مانند سیکلوسپورین شده است (۶).

تاکرولیموس با مهار آنزیم کلسینورین، موجب سرکوب پاسخ ایمنی سلولی می شود و اثربخشی بالای آن در جلوگیری از رد پیوند کلیه طی بیش از دو دهه گذشته در پژوهش های متعدد بالینی و تجربی به اثبات رسیده و مورد تأیید قرار گرفته است (۷).

با وجود مزایای درمانی تاکرولیموس، مصرف طولانی مدت این دارو می تواند با بروز عوارض جانبی از جمله کاهش سطح منیزیوم سرمی یا هایپومنیزیومی همراه باشد، عارضه ای که در گزارش های علمی مختلف و بررسی های بالینی متعدد

به عنوان یکی از پیامدهای شایع درمان با این دارو مطرح شده است (۸).

منیزیوم به عنوان یک کاتیون ضروری داخل سلولی، نقش حیاتی در تنظیم عملکرد سیستم‌های مختلف بدن از جمله عضلات، اعصاب و فرآیندهای متابولیک انرژی ایفا می‌کند و کمبود آن می‌تواند پیامدهای بالینی قابل توجهی به دنبال داشته باشد (۹).

کاهش سطح منیزیوم سرمی در بدن ممکن است منجر به بروز اختلالات ریتم قلبی، گرفتگی‌های عضلانی، احساس خستگی مزمن و افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های مختلف شود، بنابراین پایش دقیق این عنصر در بیماران پیوندی از اهمیت بالینی ویژه‌ای برخوردار است (۱۰).

روش رایج برای سنجش سطح منیزیوم، استفاده از نمونه‌گیری خون و تحلیل سرمی است، اما این روش به دلیل ماهیت تهاجمی، نیاز به تجهیزات آزمایشگاهی پیشرفته و احتمال نارضایتی بیماران، با محدودیت‌هایی همراه است که توجه پژوهشگران را به روش‌های جایگزین جلب کرده است (۱۱).

در همین راستا، استفاده از نمونه‌های بیولوژیکی غیرتهاجمی مانند بزاق به عنوان جایگزین یا مکملی برای پایش سرمی منیزیوم، در سال‌های اخیر مورد توجه محققان قرار گرفته و زمینه‌ساز پژوهش‌های متعددی شده است (۱۲).

بزاق به عنوان یک مایع زیستی در بررسی‌های داروشناسی و بیوشیمیایی عملکرد قابل قبولی از خود نشان داده است. به عنوان مثال، پژوهش غریب و

همکاران نشان داد که غلظت تاکرولیموس در بزاق با سطح خونی آن همبستگی آماری معنی‌داری دارد و می‌تواند در پایش دارویی مورد استفاده قرار گیرد (۱۳).

مطالعه همدی و همکاران نقش بالقوه بزاق را به عنوان یک ماتریس زیستی جایگزین برای پایش درمانی داروی تاکرولیموس در بیماران پیوند کلیه مورد بررسی قرار داده است. در این پژوهش، سطح تاکرولیموس در نمونه‌های بزاقی و خونی بیماران اردنی دریافت‌کننده پیوند کلیه مقایسه شد و نتایج نشان داد که بین غلظت دارو در بزاق و خون همبستگی قابل توجهی وجود دارد. این یافته‌ها حاکی از آن است که بزاق می‌تواند به عنوان یک ابزار غیرتهاجمی، قابل اعتماد و مقرون به صرفه برای مانیتورینگ سطح دارو در این گروه از بیماران مورد استفاده قرار گیرد. اهمیت این مطالعه در آن است که با تأیید قابلیت بزاق در پایش دارویی، زمینه‌ای برای توسعه روش‌های ساده‌تر و کم‌هزینه‌تر در مراقبت‌های پس از پیوند فراهم می‌سازد، به‌ویژه در شرایطی که نمونه‌گیری مکرر از خون با محدودیت‌هایی همراه است (۱۴).

مطالعه داویدویش و همکاران به بررسی متغیرهای بیوشیمیایی بزاق در کودکان و نوجوانان دریافت‌کننده پیوند کبد پرداخت و نقش بزاق را به عنوان یک ماتریس زیستی بالقوه برای پایش وضعیت بالینی این بیماران مورد ارزیابی قرار داد. در این پژوهش، شاخص‌هایی نظیر: سطح الکترولیت‌ها،

مصرف پایدار و منظم تاکرولیموس، عدم ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای مؤثر بر متابولیسم منیزیوم (مانند دیابت کنترل نشده یا نارسایی کبدی) و دریافت رضایت‌نامه کتبی بود و معیارهای خروج از مطالعه شامل؛ ابتلا به نارسایی حاد پیوند، مصرف مکمل‌های منیزیوم یا داروهای مؤثر بر سطح منیزیوم و عدم همکاری در نمونه‌گیری بود.

حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار G* Power 3.1.9.2 در دو مرحله تعیین شد. در مرحله اول، برای آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر، با سطح خطای $\alpha=0.05$ ، توان آزمون $1-\beta=0.80$ ، اندازه اثر متوسط $f=0.25$ ، تعداد چهار اندازه‌گیری و همبستگی درون تکراری $r=0.50$ ، حجم نمونه مورد نیاز برابر با ۱۰۰ نفر محاسبه شد. در مرحله دوم، برای آزمون همبستگی پیرسون، حجم نمونه بر اساس فرمول تبدیل فیشر Z محاسبه گردید:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\left[\frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+\rho}{1-\rho} \right) \right]^2} + 3$$

که خروجی $n=100$ بود. با رویکرد محافظه‌کارانه، بیشینه‌ی دو مقدار به‌عنوان حجم نمونه نهایی انتخاب شد، لذا تعداد ۱۰۰ بیمار وارد مطالعه شدند.

نمونه‌گیری به صورت متوالی (consecutive sampling) از تمامی گیرندگان تاکرولیموس پس از پیوند کلیه در بیمارستانی در استان اصفهان انجام شد. کلیه بیماران واجد شرایط بر اساس معیارهای ورود و خروج از پیش تعریف

آنزیم‌ها و سایر پارامترهای بیوشیمیایی در بزاق بیماران پیوندی با افراد سالم مقایسه شد. نتایج نشان داد که بزاق می‌تواند بازتاب‌دهنده تغییرات متابولیک و فیزیولوژیک مرتبط با پیوند و درمان‌های دارویی باشد. این یافته‌ها بر قابلیت بزاق در پایش غیرتهاجمی وضعیت بیوشیمیایی بیماران پیوندی تأکید دارند و زمینه‌ساز توسعه‌ی روش‌های جایگزین برای مانیتورینگ بالینی، به‌ویژه در جمعیت‌های آسیب‌پذیر مانند کودکان، محسوب می‌شوند (۱۲). با وجود این، شواهد علمی در زمینه بررسی سطح منیزیوم بزاقی و رابطه آن با سطح سرمی، به‌ویژه در بیماران دریافت‌کننده تاکرولیموس، محدود و پراکنده است (۱۵). بنابراین مطالعه حاضر با هدف تعیین و بررسی همبستگی بین سطح منیزیوم سرمی و بزاقی در بیماران پیوند کلیه تحت درمان با تاکرولیموس در دوره‌های مختلف پس از پیوند بود.

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع مقطعی توصیفی - تحلیلی است که در سال ۱۴۰۳ انجام شد. جمعیت مورد بررسی شامل ۱۰۰ بیمار بالغ (با سن بالای ۱۸ سال)، با میانگین سنی $34/89$ بود که همگی سابقه پیوند کلیه داشتند و به وسیله متخصصین جراحی کلیه و مجاری ادراری به مطب‌های تخصصی ارجاع شده بودند. از مجموع بیماران، ۴۵ نفر (۴۵ درصد) مرد و ۵۵ نفر (۵۵ درصد) زن بودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل داشتن سن بزرگتر یا برابر ۱۸ سال،

شده، در بازه زمانی مطالعه مورد غربال قرار گرفتند و در صورت تمایل به مشارکت وارد مطالعه شدند. این رویکرد، با ماهیت تک مرکزی و الزامات پیگیری‌های پس از پیوند سازگار بوده و سوگیری انتخاب را با گنجاندن پی در پی مراجعان کاهش می‌دهد.

فرآیند نمونه‌گیری در چهار مرحله زمانی هفته اول، ماه اول، ماه سوم و ماه ششم پس از پیوند انجام شد.

نمونه‌گیری از بزاق غیرتحریکی (unstimulated whole saliva) انجام شد تا اثر متغیرهای تحریکی بر غلظت منیزיום حذف شود. از هر بیمار حدود ۵ میلی‌لیتر بزاق جمع‌آوری شد. بیماران پیش از نمونه‌گیری از خوردن، آشامیدن و مسواک‌زدن به مدت حداقل ۹۰ دقیقه خودداری کردند. بیماران در شرایط ناشتا و در حالت نشسته، طی ۵ تا ۱۰ دقیقه بزاق خود را در لوله‌های استریل مخصوص بزاق تخلیه کردند. نمونه‌ها بلافاصله پس از جمع‌آوری در دمای اتاق با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در دمای سانتیفریوژ شدند تا سلول‌ها و ذرات معلق جدا شوند. نمونه‌های بزاق در ویال‌های استریل منتقل و تا زمان آنالیز در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. این شرایط مطابق با استانداردهای پژوهش‌های بیومارکر بزاقی برای حفظ پایداری الکترولیت‌ها انتخاب شد. نمونه خون نیز هم‌زمان از ورید محیطی گرفته شده و در ظروف حاوی هپارین ذخیره شد.

کیت مورد استفاده: سنجش منیزיום بزاقی با استفاده از کیت منیزیم شرکت پارس آزمون (کاتالوگ نامبر ام - جی ۱۰۰) انجام شد. روش اسپکتروفتومتری بر پایه واکنش رنگ‌سنجی با گزلیدین بلو- یک در محیط قلیایی، که تشکیل کمپلکس رنگی پایدار می‌دهد و در طول موج ۵۳۲ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود. نمونه‌های خونی نیز با کیت‌های استاندارد شرکت پارس آزمون مورد سنجش قرار گرفتند که حساسیت آن‌ها تا ۰/۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر گزارش شده بود.

به منظور امکان مقایسه مستقیم نتایج حاصل از سنجش منیزיום در سرم و بزاق، واحدهای گزارش‌دهی یکسان‌سازی شدند. غلظت منیزיום سرمی به‌طور معمول بر حسب میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و غلظت بزاقی بر حسب میلی‌مول بر لیتر به وسیله کیت اندازه‌گیری گزارش می‌گردد. برای تبدیل مقادیر بزاقی به واحد سرمی، از ضریب تبدیل مبتنی بر وزن مولکولی منیزיום (۲۴/۳۰۵ گرم بر مول) استفاده شد. بر این اساس، هر ۱ میلی‌مول بر لیتر منیزיום معادل ۲/۴۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر است. بنابراین تمامی مقادیر بزاقی به میلی‌گرم بر دسی‌لیتر تبدیل و در تحلیل‌های آماری به کار گرفته شدند تا قابلیت مقایسه مستقیم با مقادیر سرمی فراهم گردد. این رویکرد مطابق با استانداردهای گزارش‌دهی بیوشیمیایی و توصیه‌های بین‌المللی در پژوهش‌های بالینی برای یکسان‌سازی واحدهای اندازه‌گیری انجام شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزارهای SPSS و GraphPad Prism و آزمون‌های

آمارى تی‌مستقل، آنالیز واریانس و ضریب همبستگی پیرسون تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۰۰ بیمار دریافت‌کننده داروی تاکرولیموس پس از پیوند کلیه مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی این افراد ۳۴/۸۹ سال با انحراف معیار ۶/۱۲ سال بود. از مجموع بیماران، ۴۵ نفر (۴۵ درصد) مرد و ۵۵ نفر (۵۵ درصد) زن بودند. توزیع سنی و جنسیتی در گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت ($p > 0.05$).

بررسی سطح سرمی منیزیوم در چهار مقطع زمانی (هفته اول، ماه اول، ماه سوم و ماه ششم پس از پیوند کلیه) نشان داد که درصد بیماران مبتلا به هایپومنیزیومی (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر $Mg < 1.8$) در ماه سوم به بیشترین مقدار خود رسید. در هفته اول پس از پیوند، ۲۵ درصد از بیماران دچار هایپومنیزیومی بودند. این میزان در ماه اول افزایش یافته و به ۳۴ درصد رسید، سپس در ماه سوم به بیشترین مقدار یعنی ۵۲ درصد رسید. با این حال در ماه ششم روند کاهش را نشان داد و شیوع به ۳۵ درصد افت کرد.

در هفته اول، میانگین منیزیوم سرمی بیماران برابر با ۳/۰۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. این میزان در ماه اول کاهش یافته و به ۱/۹۰ رسید، در ماه سوم افت بیشتری داشت و به ۱/۸۴ رسید، اما در ماه ششم روند افزایشی جزئی مشاهده شد و سطح میانگین به

۱/۹۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر رسید. این تغییرات در آزمون آماری آنالیز واریانس از نظر آماری معنی‌دار بودند ($p = 0.001$)، که نشان‌دهنده نوسان قابل توجه سطح سرمی در ماه‌های ابتدایی پس از پیوند است.

مقدار بزاقی منیزیوم در هفته اول برابر با ۰/۱۴۵ بود. در ماه اول کاهش یافت و به ۰/۱۱۲ رسید. مقدار آن در ماه سوم تقریباً ثابت باقی ماند (۰/۱۰۸) و در ماه ششم افزایش جزئی به ۰/۱۲۰ داشت. آزمون آماری نشان داد که این تغییرات نیز از نظر آماری معنی‌دارند ($p = 0.031$)، گرچه شدت نوسان کمتر از مقدار سرمی بود.

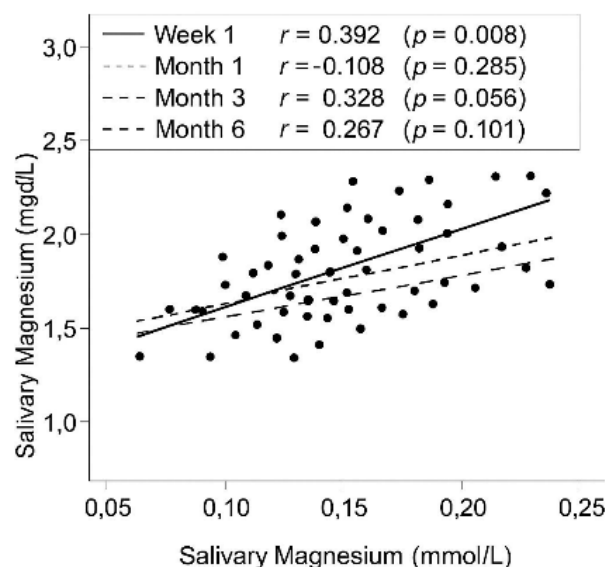
همان‌طور که در نمودار ۱ نشان داده شده است، در هفته اول، ضریب همبستگی بین مقادیر بزاقی و سرمی برابر با ۰/۳۹۲ و از نظر آماری معنی‌دار بود (نمودار ۱)، اما در ماه‌های بعد این ارتباط ضعیف‌تر شده و از سطح معنی‌داری آماری خارج شد. این نتیجه نشان می‌دهد که فقط در روزهای اولیه پس از پیوند، سطح بزاقی منیزیوم می‌تواند تا حدی شاخص وضعیت سرمی باشد.

همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، در هفته اول، مقدار AUC برابر با ۰/۷۸۱ بود و از نظر آماری معنی‌دار ($p = 0.006$)، که نشان می‌دهد منیزیوم بزاقی در همین مقطع توانایی قابل قبولی برای تشخیص هایپومنیزیومی دارد، اما در ماه‌های بعد، دقت بزاق در پیش‌بینی هایپومنیزیومی به زیر ۰/۶۵ رسید و فاقد ارزش تشخیصی معتبر بود.

برای بررسی تفاوت سطح منیزیوم میان مردان و زنان در هر چهار مقطع زمانی، میانگین منیزیوم سرمی واحد (میلی گرم بر دسی لیتر) و بزاقی واحد (میلی گرم بر دسی لیتر)، در گروه های جنسیتی مقایسه شدند.

در تمامی زمان ها، میانگین سطح منیزیوم سرمی در مردان تنها حدود ۰/۰۱ تا ۰/۰۳ میلی گرم

بالتر از زنان بود، به طور مشابه، سطح منیزیوم بزاقی در مردان حدود ۰/۰۰۲ تا ۰/۰۰۳ میلی مول بالاتر گزارش شد. با توجه به مقادیر انحراف معیار، این اختلافات از نظر آماری غیرمعنی دار ($p > 0.05$) در تمامی مقاطع طبق آزمون تی مستقل) ارزیابی شدند و هیچ تفاوت سیستماتیکی بر اساس جنس مشاهده نشد.



نمودار ۱: نمودار پراکندگی منیزیوم بزاقی (میلی مول بر لیتر) در مقابل منیزیوم سرمی (میلی گرم بر دسی لیتر) در چهار مقطع زمانی پس از پیوند کلیه

جدول ۱: مقایسه همبستگی آماری بین غلظت منیزیوم بزاقی و سرمی در مراحل مختلف پس از پیوند کلیه

زمان اندازه گیری	آیو سی	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	سطح معنی داری	نتیجه آماری
هفته اول	۰/۷۸۱	۰/۶۹۵-۰/۸۶۷	۰/۰۰۶	معنی دار
ماه اول	۰/۶۴۰	۰/۵۴۷-۰/۷۳۲	۰/۱۳۲	غیرمعنی دار
ماه سوم	۰/۶۱۰	۰/۵۰۹-۰/۷۱۱	۰/۲۱۲	غیرمعنی دار
ماه ششم	۰/۵۵۹	۰/۴۵۳-۰/۶۶۵	۰/۳۵۹	غیرمعنی دار

بحث

با وجود نقش حیاتی تاکرولیموس در پیشگیری از رد پیوند کلیه، مصرف مزمن این دارو با

بروز هیپومنیزیومی همراه است، عارضه ای که می تواند پیامدهای بالینی قابل توجهی ایجاد کرده و معمولاً از طریق سنجش تهاجمی سطح سرمی ارزیابی

می‌شود(۸). محدودیت‌های نمونه‌گیری خون، ضرورت توسعه یک روش غیرتهاجمی و قابل اعتماد برای پایش منيزيوم را برجسته می‌سازد. بر این اساس، بررسی همبستگی میان سطوح منيزيوم سرمی و بزاقي می‌تواند شواهدی برای کاربرد بالینی بزاقي در پایش این الکترولیت فراهم کند. بنابراین مطالعه حاضر با هدف تعیین و بررسی همبستگی بین سطح منيزيوم سرمی و بزاقي در بيماران پيوند کليه تحت درمان با تاکروليموس در دوره‌های مختلف پس از پيوند بود.

در مطالعه حاضر، سطح منيزيم سرمی بيماران پيوند کليه تحت درمان با تاکروليموس در ماه سوم پس از پيوند کاهش قابل توجهی را نشان داد که با آزمون آماری آنالیز واریانس تأیید شد. این یافته اهمیت بالینی ویژه‌ای دارد، زیرا در همین مقطع زمانی بیش از نیمی از بيماران دچار هايپومنيزيومي بودند، موضوعی که نگرانی اصلی در مدیریت بيماران پيوندی محسوب می‌شود و نیازمند پایش دقیق‌تر و مداخلات درمانی احتمالی است.

این یافته مطابق با یافته‌های وی و همکاران(۱۶) و همچنین ارلیش و همکاران(۱۷) می‌باشد، تاکروليموس با مکانيسم مهار بازجذب منيزيم در توبول دیستال کليه موجب هايپومنيزمي می‌شود، این اثر از طریق کاهش بیان پروتئين‌های انتقال‌دهنده مانند تی آر پی ام ۶ و کالبیندين - دی ۲۸ کی و همچنین القای دفع منيزيم ادراری در مدل‌های حیوانی و انسانی تأیید شده است. همچنین در مطالعه ماسلاسکین و همکاران نیز این ارتباط تأیید شده است.

مطالعه مذکور نشان داده که متابوليسم تاکروليموس نقش مهمی در بروز هايپومنيزيومي دارد(۱۸).

مطالعه بوچی و همکاران (۱۹) و همچنین راتیو و همکاران(۲۰) نیز کاهش سطح منيزيم سرمی را در هفته‌ها و ماه‌های نخست پس از پيوند کليه گزارش کرده‌اند، این کاهش عمدتاً ناشی از اثر مهاري داروهای مهارکننده کلسی‌نورين مانند تاکروليموس بر بازجذب منيزيم در توبول دیستال کليه است.

مطابق با گزارش هیو و همکاران، هايپومنيزيومي پس از پيوند کليه نه تنها یک اختلال الکترولیتی ساده بلکه عاملی مؤثر بر ایمنی و افزایش خطر عفونت است(۲۱).

در هفته اول، همبستگی آماری معنی‌داری بین منيزيم بزاقي و سرمی ($p=0/008$ و $r=0/392$) مشاهده شد که نشان‌دهنده قابلیت بالقوه بزاقي در مانیتورینگ بیوشیمیایی است. غریب و همکاران نیز غلظت تاکروليموس بزاقي را با سطح خونی مرتبط دانسته‌اند(۱۳).

بر اساس یافته‌های آقامیر و همکاران، بزاقي می‌تواند به عنوان نمونه‌ای غیرتهاجمی برای پایش وضعیت بیوشیمیایی بيماران پيوند کليه مورد استفاده قرار گیرد(۲۲).

در این مطالعه آزمون ROC، میزان AUC برابر با ۰/۷۸۱ به دست آمد ($p=0/006$) که نشانگر دقت بزاقي در تشخیص هايپومنيزيومي در مرحله حاد است. در بررسی‌های تورنر(۲۳) و مالون (۲۴) نیز بر قابلیت غربالگری بزاقي تأکید داشته‌اند.

همچنین یافته‌های پژوهش‌های کیمورا و همکاران (۲۵)، آنتونلی و همکاران (۲۶) و المحمود (۲۷) نیز مؤید قابلیت غربالگری غیرتهاجمی بزاق به عنوان ابزاری مؤثر در تشخیص اختلالات الکترولیتی از جمله کمبود منیزیم هستند.

افت AUC در ماه‌های بعد با نتایج ماسودا (۲۸) و فوجیموتو (۲۹) هم‌راستا بود که استفاده از بزاق در مراحل مزمن درمانی را فاقد اعتبار دانسته‌اند.

پژوهش‌های جدید نیز این روند را تأیید کرده‌اند، علیزاده و همکاران (۳۰) نشان دادند که همبستگی بزاق و سرم در بیماران دیابتی نوع ۲ فقط در هفته اول وجود دارد و سپس تضعیف می‌شود.

تایی و همکاران نیز در بیماران پیوند کبد تحت درمان با تاکرولیموس، همبستگی قابل توجهی در هفته اول گزارش دادند، اما در ماه سوم این همبستگی از بین رفت (۳۱). همچنین قناعتی و همکاران نتوانستند هیچ همبستگی معنی‌داری بین منیزیم بزاقی و سرمی در بیماران دیالیزی پیدا کنند (۳۲). در مقابل فدر و همکاران همبستگی متوسطی بین منیزیم بزاقی و سرمی در بیماران تحت درمان با اورولیموس مشاهده کردند که نشانگر تفاوت بین داروهای ایمونوساپرسنت در قابلیت مانیتورینگ بزاق است (۳۳).

نتایج پژوهش‌های الموکاینزی (۳۴) و آگوار (۳۵) نیز نشان می‌دهد که استفاده مؤثر بالینی از بزاق در سنجش منیزیم وابسته به زمان نمونه‌برداری، نوع دارو و وضعیت فیزیولوژیک بیمار است. اگرچه بزاق

در مرحله حاد پس از پیوند می‌تواند قابل اعتماد باشد، اما در شرایط مزمن، ارزیابی سرمی برتری دارد (۳۶-۳۸).

در این مطالعه، تفاوت سطح منیزیم میان جنسیت‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p > 0.05$) این نتیجه با پژوهش‌های مازا (۳۹) و صابری (۴۰) نیز مطابقت دارد که جنسیت را در سطح منیزیم بزاقی و سرمی بی‌تأثیر دانسته‌اند.

بررسی‌های مرتبط نظیر پژوهش‌های کیوت (۴۱)، باروتو (۴۲) و کرامر (۴۳) نیز اهمیت پایش منیزیم در بیماران پیوندی و نقش داروهای ایمونوساپرسنت را تأکید کرده‌اند. همچنین پژوهش‌های سوردو (۴۴)، آزودو (۴۵) و فنگ (۴۶) نشان داده‌اند که استفاده از بزاق در تشخیص بالینی، گرچه نویدبخش است، اما نیازمند شرایط کنترل‌شده و ارزیابی زمان‌مند می‌باشد.

کاهش معنی‌دار سطح منیزیم سرمی در ماه سوم پس از پیوند کلیه تحت درمان با تاکرولیموس، یافته‌ای تأییدشده و مطابق با مکانیسم شناخته شده داروی مهارکننده کلسی‌نورین است. همبستگی قابل توجه بزاق و سرم در هفته اول، دقت بالای آزمون ROC ($AUC = 0.781$) و شواهد بررسی‌های مختلف، مؤید قابلیت بزاق به عنوان ابزار غربالگری بیوشیمیایی در مراحل حاد هستند. با این حال، افت همبستگی در مراحل مزمن برتری پایش سرمی را برجسته می‌سازد و استفاده از بزاق را وابسته به زمان، نوع دارو و شرایط بیمار می‌داند. در مجموع، بزاق می‌تواند در

شرایط مناسب، مکمل ارزشمندی برای پایش وضعیت منیزیم در بیماران پیوندی باشد.

بِزاق در شرایط بالینی فعلی تنها می‌تواند به عنوان یک «نشانگر تقریبی» سطح منیزیوم سرمی در مراحل ابتدایی پس از پیوند کلیه مورد استفاده قرار گیرد و هنوز قابلیت جایگزینی کامل روش‌های سرمی را ندارد.

این مطالعه دارای چند محدودیت است که باید در تفسیر نتایج مدنظر قرار گیرد؛ حجم نمونه نسبتاً محدود و تک‌مرکزی بودن پژوهش، قابلیت تعمیم نتایج به سایر جمعیت‌ها را کاهش می‌دهد، مصرف هم‌زمان سایر داروهای ایمنوساپرسنت و تفاوت‌های فردی در وضعیت فیزیولوژیک بیماران می‌تواند به عنوان عوامل مخدوش‌کننده بر سطح منیزیوم اثرگذار باشد، هرچند این موارد تا حد امکان با معیارهای ورود و خروج کنترل شدند، استفاده از یک روش واحد اندازه‌گیری (اسپکتروفوتومتری کالریمتریک) بدون مقایسه با روش‌های مرجع، محدودیت دیگری محسوب می‌شود. برای کاهش این تورش‌ها، نمونه‌گیری بزاق تحت شرایط استاندارد انجام شد، مصرف مکمل‌ها کنترل گردید و بیماران با شرایط درمانی مشابه انتخاب شدند.

با توجه به یافته‌های این مطالعه، پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های آینده با حجم نمونه بزرگ‌تر و طراحی چندمرکزی انجام شود تا قابلیت تعمیم نتایج افزایش یابد. کنترل دقیق‌تر داروهای هم‌زمان و بررسی اثرات متقابل آن‌ها بر متابولیسم منیزیوم

ضروری است. همچنین، استفاده از رویکردهای چندشاخصی شامل سایر نشانگرهای بزاقی و روش‌های پیشرفته مانند پروفایل‌سازی یونیزه و آنالیزهای اُمیکس می‌تواند دیدگاه عمیق‌تری نسبت به مکانیسم‌های دخیل فراهم کند. انجام پژوهش‌های طولی با پیگیری بلندمدت بیماران برای ارزیابی ارزش پیش‌بینی بزاق در مراحل مزمن پس از پیوند توصیه می‌شود. در نهایت، اعتبارسنجی بالینی بزاق به‌عنوان ماتریس غیرتهاجمی می‌تواند راهکارهای نوینی برای پایش روتین بیماران پیوند کلیه ایجاد کند.

نتیجه‌گیری

این پژوهش مقطعی حاکی از آن است که بزاق در فاز اولیه پس از پیوند کلیه، پتانسیل قابل توجهی به عنوان یک شاخص زیستی غیرتهاجمی برای ارزیابی تقریبی سطوح منیزیوم سرمی از خود نشان می‌دهد. با این حال، شواهد حاکی از آن است که همبستگی بین سطوح منیزیوم بزاقی و سرمی در مراحل مزمن‌تر پیوند به طور چشم‌گیری کاهش یافته و قابلیت تشخیصی بزاق افت می‌کند. این یافته‌ها بر ضرورت انجام پژوهش‌های آینده‌نگر، با حجم نمونه وسیع‌تر و کنترل دقیق عوامل مداخله‌گر مانند رژیم دارویی، برای اعتبارسنجی بالینی این روش و تعیین نقش دقیق آن در پایش طولانی‌مدت بیماران پیوندی تأکید می‌ورزد.

تقدیر و تشکر

پژوهشگران این مطالعه بر خود لازم دانستند از دانشکده دندانپزشکی دانشگاه آزاد اصفهان (خوراسگان)، نهایت قدردانی و تشکر خود را به عمل آورند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافعی در خصوص این مقاله وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دکتری حرفه‌ای رشته دندانپزشکی با کد اخلاق IR.IAU.KHUISF.REC.1403.462 از دانشگاه آزاد اصفهان (واحد خوراسگان) می‌باشد.

مشارکت نویسندگان

نویسندگان این مقاله در تمامی مراحل همکاری و مشارکت داشته‌اند.

REFERENCES

1. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-term survival after kidney transplantation. *New England Journal of Medicine* 2021; 385(8): 729–43.
2. Garcia GG, Harden P, Chapman J. The global role of kidney transplantation. *The Lancet* 2012; 379(9820): e36–e8.
3. Wijesinha M, Hirshon JM, Terrin M, Magder L, Brown C, Stafford K, et al. Survival associated with sirolimus plus tacrolimus maintenance without induction therapy compared with standard immunosuppression after lung transplant. *JAMA Network Open* 2019; 2(8): e1910297–e.
4. Tamargo CL, Kant S. Pathophysiology of rejection in kidney transplantation. *Journal of Clinical Medicine* 2023; 12(12): 4130.
5. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *New England Journal of Medicine* 2004; 351(26): 2715–29.
6. Kotton CN, Cochran RL, Sanders AM, Safa K, Roth MT. Case 17-2025: A 61-Year-Old Man with Respiratory Failure and Shock after Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine* 2025; 392(23): 2368–78.
7. Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. *Artificial Organs* 2020; 44(2): 140–52.
8. Bosman W, Hoenderop JG, de Baaij JH. Genetic and drug-induced hypomagnesemia: different cause, same mechanism. *Proceedings of the Nutrition Society* 2021; 80(3): 327–38.
9. Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, Milionis H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. *Pharmacology Research & Perspectives* 2021; 9(4): e00829.
10. Odler B, Deak AT, Pregartner G, Riedl R, Bozic J, Trummer C, et al. Hypomagnesemia is a risk factor for infections after kidney transplantation: A retrospective cohort analysis. *Nutrients* 2021; 13(4): 1296.
11. Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Leiva-Salinas C. Improving diagnosis and treatment of hypomagnesemia. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2024; 62(2): 234–48.
12. Davidovich E, Polak D, Brand H, Shapira J, Shapiro R. Salivary biochemical variables in liver transplanted children and young adults. *European Archives of Paediatric Dentistry* 2021; 22(2): 257–63.
13. Ghareeb M, Gohh RY, Akhlaghi F. Tacrolimus concentration in saliva of kidney transplant recipients: factors influencing the relationship with whole blood concentrations. *Clinical Pharmacokinetics* 2018; 57(9): 1199–210.
14. Hamadi S, Banna F, Al-Awwa I, Al-Ghazawi A, Idkaidek N. Saliva versus blood therapeutic drug monitoring of tacrolimus in Jordanian kidney transplant patients. *Novel Approaches in Drug Designing & Development* 2018; 4(2): 33–7.
15. Wallemacq PE, Verbeeck RK. Comparative clinical pharmacokinetics of tacrolimus in paediatric and adult patients. *Clinical Pharmacokinetics* 2001; 40(4): 283–95.
16. Wei KY, Van Heugten MH, Van Willigenburg H, Danser AHJ, Rehaume LM, Cross JL, et al. #4394 tacrolimus but not voclosporin inhibits kidney tubular calcium and magnesium reabsorption in rats at clinically therapeutic doses. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2023; 38(Supplement 1).
17. Hrlich BV. Calcineurin inhibitor (CNI) therapy - Consequences and therapeutic options of severe chronic magnesium depletion. *Trace Elements and Electrolytes* 2025; 42: 140-41, No. 1, Jan 2025. Available from: URL: <https://www.dustri.com/nc/journals-in-english/mag/trace-elements-and-electrolytes/vol/volume-42-2025/issue/1st-quarter-21> [abstract].
18. Maslauskienė R, Vaiciuniene R, Radzeviciene A, Tretjakovs P, Gersonė G, Stankevicius E, et al. The influence of tacrolimus exposure and metabolism on the outcomes of kidney transplants. *Biomedicines* 2024; 12(5): 1125.
19. Bocchi F, Schietzel S, Huynh-Do U, Vogt B, Sidler D. Magnesium matters: unveiling hidden risks in kidney transplant patients through total and ionized magnesium profiling. *Frontiers in Nephrology* 2024; 4: 1385447.
20. Ratiu IA, Moisa C, Marc L, Olariu N, Ratiu CA, Bako GC, et al. The Impact of hypomagnesemia on the long-term evolution after kidney transplantation. *Nutrients* 2024; 17(1): 50.
21. HU Y, LIU L. Hypomagnesemia and kidney transplantation: research progress in immune effect and infection risk. *Organ Transplantation* 2024; 15(4): 648–52.
22. Aghamir SMK, Amiri M, Panahi G, Khatami F, Dehghani S, Moosavi MS. Salivary and serum periostin in kidney transplant recipients. *PLoS One* 2023; 18(5): e0285256.

23. Turner R, George A, Flack J, Arora A. Patient perceptions of salivary diagnostics for diabetes monitoring. *Diabetes Educator* 2020; 46(1): 60–7.
24. Malone RF, Cossu M, Rao V, Hoogeveen EK, de Borst MH. Magnesium homeostasis in kidney transplant recipients: impact of immunosuppressive therapy. *Kidney International* 2012; 82(1): 35–41.
25. Kimura Y, Van der Meer J, Singh R. Saliva as a diagnostic fluid for magnesium deficiency: A pilot ROC-based study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2024; 62(3): 345–52.
26. Antonelli R, Ferrari E, Gallo M, Ciociola T, Calciolari E, Spisni A, et al. The association between salivary metabolites and gingival bleeding score in healthy subjects: a pilot study. *International Journal of Molecular Sciences* 2024; 25(10): 5448.
27. Al-Mahmoud F, Dijkstra M, Chen L. Non-invasive monitoring of electrolyte imbalance using salivary biomarkers in critical care patients. *Journal of Translational Medicine* 2025; 23(1): 112.
28. Masuda K, Tanaka M, Kawamura T. Salivary electrolyte analysis in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2018; 50(5): 1443–7.
29. Fujimoto T. Clinical features and pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015. *Journal of Nephrology* 2016; 22(6): 797–807.
30. Alizadeh S. Enhancing diabetic wound healing through improved angiogenesis: the role of emulsion-based core-shell micro/nanofibrous scaffold with sustained CuO nanoparticle delivery. *Iran Journal of Medical Sciences* 2024; 39(1): 40–52.
31. Tai TS, Chen YH, Yao CL, Lin JH, Yang YS, Shi JW, et al. Cellular sentinels: empowering survival and immune defense in hematopoietic stem cell transplantation through mesenchymal stem cells and T lymphocytes. *BMC Medicine* 2025; 23(1): 164.
32. Ghenaati N, Zendehtalab HR, Namazinia M, Zare M. Peer support groups and care burden in hemodialysis caregivers: a RCT in an Iranian healthcare setting. *BMC Nephrology* 2024; 25(1): 371.
33. Feder O, Amsterdam D, Ershed M, Grupper A, Schwartz D, Kliuk-Ben Bassat O. Long-term efficacy of Rituximab in steroid dependent and frequent relapsing adult nephrotic syndrome. *BMC Nephrology* 2025; 26(1): 126.
34. Almukainzi M. Saliva sampling in therapeutic drug monitoring and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Drug Research* 2023; 73(02): 65–9.
35. Aguiar JI, Silva MT, Ferreira HA, Pinto EC, Vasconcelos MW, Rangel AO, et al. Development of a microfluidic paper-based analytical device for magnesium determination in saliva samples. *Talanta Open* 2022; 6: 100135.
36. Iwamoto H, Okihara M, Akashi I, Kihara Y, Konno O, Kawachi S, et al. Metabolomic profiling of plasma, urine, and saliva of kidney transplantation recipients. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23(22): 13938.
37. Rodrigues RPCB, Vidigal MTC, Vieira WA, Nascimento GG, Sabino-Silva R, Blumenberg C, et al. Salivary changes in chronic kidney disease and in patients undergoing hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Nephrology* 2022; 35(5): 1339–67.
38. Miziara L, de Oliveira MA, Macedo D, Pierrotti L, Agena F, David-Neto E, et al. Salivary and Serum Cytokine Concentrations in Kidney Transplantation: A Prospective Study. *Oral Diseases* 2025.
39. Mazza E, Maurotti S, Ferro Y, Castagna A, Pujia C, Sciacqua A, et al. Magnesium: Exploring Gender Differences in Its Health Impact and Dietary Intake. *Nutrients* 2025; 17(13): 2226.
40. Saberi F, Dehghan Z, Noori E, Taheri Z, Sameni M, Zali H. Identification of critical molecular factors and side effects underlying the response to thalichuberine in prostate cancer: a systems biology approach. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology* 2023; 15(1): 53.
41. Kute VB, Patel HV, Shah PR, Modi PR, Shah VR, Rizvi SJ, et al. Past, present and future of kidney paired donation transplantation in India. *World Journal of Transplantation* 2017; 7(2): 134.
42. Barutcu Atas D, Aydin Sunbul E, Velioglu A, Tuğlular S. The association between perceived stress with sleep quality, insomnia, anxiety and depression in kidney transplant recipients during Covid-19 pandemic. *PLoS One* 2021; 16(3): e0248117.
43. Kramer A, Jager KJ, Chesnaye NC, Kerschbaum J, Hommel K, Comas Farnés J, et al. Changes in the epidemiology of kidney replacement therapy across Europe in 2020—the first year of the COVID-19 pandemic: an ERA Registry study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2024; 39(11): 1835–45.

44. Surdu A, Foia LG, Luchian I, Trifan D, Tatarciuc MS, Scutariu MM, et al. Saliva as a Diagnostic Tool for Systemic Diseases—A Narrative Review. *Medicina* 2025; 61(2): 243.
45. Azevedo LR, De Lima AAS, Machado MÂN, Grégio AMT, de Almeida PDV. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *The Journal of Contemporary Dental Practice* 2009; 9(3): 72–80.
46. Fang Y, Pan Y, Ren H, Ma Y, Shi L, Ye D, et al. Quantitative proteomic analysis of whole saliva and candidate predictive biomarkers for early childhood caries. *European Journal of Oral Sciences* 2025; 133(5): e70026.

Salivary Magnesium as a Non-Invasive Biomarker in Kidney Transplant Recipients Receiving Tacrolimus: A Cross-Sectional Study of Serum-Saliva Correlation

Ghanavati R¹, Saeedi -Borujeni MJ², Mohammadi Farsani T^{2,3*}

¹Student Research Committee, Isf.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran, ²Community health research center, Isf.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran, ³Department of Medical Biotechnology, Isf.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran

Received Date: 30 Jul 2025 Accepted Date: 23 Dec 2025

Abstract

Background & aim: Tacrolimus is the cornerstone immunosuppressant in kidney transplantation but is associated with renal magnesium wasting, predisposing recipients to hypomagnesemia with significant clinical implications. While serum magnesium monitoring is the standard of care, it is invasive and resource-intensive. Saliva, as a non-invasive biofluid, holds promise as a surrogate biomarker. This study aimed to evaluate the correlation between salivary and serum magnesium concentrations in kidney transplant recipients receiving tacrolimus across different post-transplant intervals.

Methods: In this cross-sectional study, 100 adult kidney transplant recipients on tacrolimus maintenance therapy were enrolled. Blood and unstimulated saliva samples were collected at four predefined time points: 1 week, 1 month, 3 months, and 6 months post-transplant. Saliva samples (5 mL) were centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes and stored at 4°C. Serum and salivary magnesium concentrations were quantified using a standardized colorimetric spectrophotometric assay ($\lambda = 532$ nm; Pars Azmoon kit). The collected data were analyzed using independent t-tests, analysis of variance, and Pearson correlation coefficient.

Results: The incidence of hypomagnesemia peaked at 52% during the third month post-transplant. Mean serum magnesium levels declined from 2.03 mg/dL at week 1 to 1.84 mg/dL at month 3. Similarly, salivary magnesium decreased from 0.145 mmol/L to 0.108 mmol/L over the same period. A statistically significant correlation between serum and salivary magnesium was observed only at week 1 ($r = 0.392$, $p = 0.008$). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis indicated acceptable diagnostic accuracy for salivary magnesium in detecting hypomagnesemia exclusively at this early time point (AUC = 0.781, $p = 0.006$). No significant gender-based differences in magnesium levels were observed. In later phases (months 1, 3, and 6), the correlation weakened, and diagnostic performance diminished.

Conclusion: Salivary magnesium shows potential as a non-invasive surrogate for serum magnesium monitoring exclusively in the early post-transplant period (week 1). However, the correlation weakens significantly in later phases, limiting its utility for long-term monitoring. Further studies with larger cohorts, rigorous control of confounding factors (e.g., calcineurin inhibitor levels, dietary intake), and validation of additional salivary biomarkers are warranted to establish its clinical reliability.

Keywords: Tacrolimus, Kidney Transplantation, Salivary Magnesium, Hypomagnesemia, Biomarker, Non-invasive Monitoring.

***Corresponding author: Mohammadi Farsani T**, Department of Medical Biotechnology, Isf.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran

Email: Taiebeh.mohammadi@iau.ac.ir

Please cite this article as follows: Ghanavati R, Saeedi -Borujeni MJ, Mohammadi Farsani T. Salivary Magnesium as a Non-Invasive Biomarker in Kidney Transplant Recipients Receiving Tacrolimus: A Cross-Sectional Study of Serum-Saliva Correlation. Armaghane-danesh 2025; 30(6):880-894.

The scientific research journal Armaghan Danesh, affiliated with Yasuj University of Medical Sciences, is an open-access publication. All articles published in this journal