

نارسایی طولانی مدت عملکرد کلیه در بیماران پیوندی با اختلال عملکرد مزمن

حمیدرضا خلخالی^۱، دکتر ابراهیم حاجی‌زاده^۲، دکتر علی غفاری مقدم^۳، دکتر انوشیروان کاظم نژاد^۴، مراد حاجیان^۵

تاریخ دریافت ۸۸/۰۲/۰۱، تاریخ پذیرش ۸۸/۰۴/۳۱

چکیده

پیش زمینه و هدف: اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی از شایع‌ترین علل از دست رفتن کلیه پیوندی است. در این مقاله زمان انتظار و بقاء پیوند با حذف موارد فوت در بیماران با اختلال عملکرد مزمن کلیه مطالعه گردید. همچنین ارتباط بین عملکرد کوتاه مدت و طولانی مدت آن مطالعه شد.

مواد و روش کار: در یک مطالعه تک مرکزی گذشته نگر، ۲۱۴ بیمار با اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی که طی سال‌های ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۴ به درمانگاه فوق تخصصی نفرولوژی بیمارستان‌های دانشگاه علوم پزشکی ارومیه جهت پیگیری و مراقبت‌های بعد از پیوند مراجعه کردند، بررسی شد. عملکرد کلیه با استفاده از شاخص GFR ارزیابی شد و در هر ویزیت، بر مبنای راهنمای بالینی NKF و KDOQI طبقه بندی گردید. داده‌ها با روش کاپلان مایر تحلیل بقاء و آزمون لگاریتم رتبه‌ای آنالیز شدند.

یافته‌ها: میزان خام از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت ۲۶/۶ درصد طی متوسط زمانی انتظار ۸۱/۷ ماه است. بیمارانی که در زمان شروع فرآیند کاشی در مرحله ۳ از GFR قرار دارند به‌طور معنی‌داری، سریع‌تر از رتبه‌های ۱ و ۲ کلیه پیوندی را از دست می‌دهند.

بحث و نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد وضعیت بیماری طی سال اول بعد از پیوندی از عوامل مهم و تعیین کننده برای رد کلیه پیوندی با حذف موارد فوت می‌باشد. اقدامات درمانی در جهت جلوگیری از تخریب عملکرد در یکسال اول باعث بقا طولانی مدت پیوند می‌گردد.

کلید واژه‌ها: اختلال عملکرد مزمن، رد پیوند با حذف موارد فوت، نارسایی طولانی مدت عملکرد کلیه، تحلیل بقا

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیستم، شماره چهارم، ص ۲۷۰-۲۶۵، زمستان ۱۳۸۸

آدرس مکاتبه: تهران، خیابان جلال آل احمد، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، گروه آمار زیستی، تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۱۳۰۳۰

Email: hajizadeh@modares.ac.ir

مقدمه

در دو دهه اخیر پیامدهای کوتاه مدت پیوند کلیه، به‌طور مشهودی بهبود یافته ولی پیامدهای طولانی مدت متناسب با آن، بهبود چندانی نداشته است (۱-۳). عمده دلایل آن مرگ همراه با کلیه پیوندی دارای عملکرد، اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی (CAD) و عود گلوبولونفریت است (۵،۴).

اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی، اصطلاحی عمومی برای توصیف فرآیند کاهش توقف ناپذیر عملکرد کلیه طی زمان است که همراهی زیادی با آلوگرافت نفروپاتی مزمن دارد (۶).

اصطلاح آلوگرافت نفروپاتی مزمن (CAN) در سال ۱۹۹۰ برای جایگزینی اصطلاح رد مزمن پیشنهاد شد که فرآیند آسیب کلیه با عوامل خطر با منشأ غیر آلوایمیون‌ها را شامل می‌شود (۷).

از دیدگاه بالینی، اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی عبارتست از کاهش آهسته عملکرد کلیه که ممکن است به همراه پرفشاری خون و پروتئین اوری باشد (۸). همان‌طوری که اشاره شد اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی از شایع‌ترین علل از دست رفتن کلیه پیوندی است که فرآیند آن با سنجش

^۱ دانشجوی دکتری آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس^۲ دانشیار گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس (نویسنده مسئول)^۳ استادیار گروه نفرولوژی، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه^۴ استاد گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس^۵ کارشناس پژوهشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

یافته‌ها

از ۲۱۴ بیمار پیوندی، ۱۵۲ (۷۱ درصد) مرد و ۶۲ (۲۹ درصد) زن است. حداقل، حداکثر و میانگین دفعات ویزیت ۵۶، ۱۲ و ۳۲/۱ بار طی دوره پیگیری می‌باشد. توزیع رتبه GFR بیماران در زمان شروع کاهش پیشرونده در عملکرد کلیه به ترتیب ۱۱۷ نفر (۵۴/۷ درصد) رتبه ۱، ۸۱ نفر (۳۷/۹ درصد) رتبه ۲، ۱۶ نفر (۷/۵ درصد) رتبه ۳ و در رتبه‌های ۴ و ۵ هیچ بیماری وجود نداشت. میانگین و انحراف معیار زمان شروع روند کاهشی ۹/۸±۲/۴ ماه بعد از پیوند است. در انتهای مطالعه زمان آخرین ویزیت فرد یا رسیدن به مرحله دیالیز (مرحله ۵) به عنوان از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت، توزیع رتبه GFR بیماران عبارتست از صفر نفر رتبه ۱، ۲۲ نفر (۱۰/۳ درصد) رتبه ۲، ۸۵ نفر (۳۹/۷ درصد) رتبه ۳، ۵۰ نفر (۲۳/۴ درصد) رتبه ۴ و ۵۷ نفر (۲۶/۶ درصد) رتبه ۵ می‌باشد. میانگین و انحراف معیار طول زمان پیگیری برای کوهورت بیماران پیوندی با رتبه ۱ از GFR در زمان شروع روند کاهشی به ترتیب ۶۸/۶ و ۱۴/۶، کوهورت ۲ به ترتیب ۵۸/۷ و ۱۵/۹ و کوهورت ۳ به ترتیب ۳۵/۳ و ۱۸/۶ ماه است. نتایج نشان می‌دهد ۲۰ نفر (۸۷/۱ درصد) از بیماران با رتبه ۱ از GFR در زمان شروع روند کاهشی، ۲۶ نفر (۳۲/۱ درصد) از بیماران با رتبه ۲، ۱۱۰ نفر (۶۸/۸ درصد) از بیماران با رتبه ۳ به نارسایی پایانی کلیه پیوندی (مرحله ۵) رسیده‌اند (جدول ۱).

نرخ خام از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت ۲۶/۶ درصد طی متوسط و میانه زمانی انتظار ۸۱/۷ و ۸۵/۱ ماه است. تابع بقاء پیوند با حذف موارد فوت به روش کاپلان مایر تعیین شد. نتایج نشان می‌دهد بقاء پیوند با حذف موارد فوت یک‌ساله ۱۰۰، سه ساله ۹۵، پنج ساله ۸۵ و هشت ساله ۴۵ درصد است (نمودار ۱). عملکرد کلیه فرد در ماه‌های اولیه بعد از پیوند نقش پیش‌گویی کننده‌ای در پیامدهای طولانی مدت آن دارد. به این منظور، میانگین و میانه زمان انتظار و منحنی‌های بقاء کلیه پیوندی با حذف موارد فوت بر حسب رتبه GFR بیمار در زمان شروع روند کاهش، مطالعه گردید. نتایج نشان می‌دهد نرخ خام از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت برای بیماران با رتبه ۱ در زمان شروع روند کاهشی ۱۷/۱ درصد، در بیماران با رتبه ۲ برابر ۳۲/۱ درصد و در بیماران با رتبه ۳ برابر ۶۸/۶ درصد طی دوره پیگیری هر کوهورت می‌باشد. میانگین و انحراف معیار زمان از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت در بیماران با رتبه ۱ به ترتیب ۱/۸، ۸۹/۵ و ۱/۸، ۸۹/۵ (میانه ۸۵/۱ ماه)، برای رتبه ۲ به ترتیب ۱/۶، ۷۶/۱، ۳/۱ ماه (میانه ۷۴/۷ ماه) و رتبه ۳ به ترتیب ۳/۵، ۴/۵ (میانه ۳۴/۴ ماه) است (جدول ۱). نمودار ۲- منحنی بقاء کلیه پیوندی با حذف موارد فوت، بر حسب رتبه GFR فرد در زمان

عملکرد کلیه طی زمان ارزیابی می‌شود. مطالعات متعددی جهت ارزیابی عملکرد طولانی مدت پیوند انجام شده است که در آن‌ها عملکرد کلیه با شاخص‌های بالینی سرم کراتینین، میزان فیلتراسیون گلومرولی^۱، کلیرانس کراتینین^۲ اندازه‌گیری شده است (۹-۱۳).

مطابق راهنمایی و پیشنهادات مرکز ملی کلیه^۳ و KDOQI^۴، نارسایی کلیه پیوندی مشابه بیماران با نارسایی مزمن کلیوی در پنج مرحله تقسیم بندی می‌شود (۱۴). در این مقاله احتمال از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت^۵ برای بیماران اختلال اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی بررسی می‌شود که می‌تواند در پیش‌بینی نتیجه پیوند و کاربردهای بالینی نقش مهمی داشته باشد.

مواد و روش کار

مجموعه داده‌ها، شامل اطلاعات و آزمایش‌های بالینی قبل و بعد از پیوند در هر مراجعه بیمار طبق برنامه مراقبت‌های بعد از پیوند است که از پرونده بیماران پیوندی مراجعه کننده به درمانگاه فوق تخصصی نفرولوژی بیمارستان امام(ره) دانشگاه علوم پزشکی ارومیه از تاریخ ۱۳۷۶/۱۰/۳ تا ۱۳۸۴/۱۰/۳ جمع‌آوری شده است میزان کلیرانس کراتینین در هر مراجعه بیمار با استفاده از فرمول (در زمان ۰/۸۵) $\times (0.72 \times \text{serum creatinine mg/dl})$ (وزن به کیلوگرم * سن به سال -۱۴) = CCr ml/min تعیین گردید (۱۵). عملکرد کلیه با شاخص GFR و با استفاده از CCR برآورد و ارزیابی می‌شود. رتبه عملکرد کلیه در بیماران پیوندی بر مبنای راهنمای بالینی NKF و KDOQI در هر ویزیت مشخص شد.

در این تحقیق جمعیت آماری، بیماران اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی، کسانی که مدتی بعد از پیوند حالت کاهشی پیشرونده در عملکرد کلیه طی دوره پیگیری داشته‌اند. بیمارانی که اختلال عملکرد کلیه به علل ارولوژیک بوده و بقاء پیوند کم‌تر از یک‌سال دارند از مطالعه حذف گردید که در نهایت ۲۱۴ بیمار برای مطالعه باقی ماند.

احتمال و زمان انتظار برای رسیدن به مرحله نارسایی پایانی کلیه پیوندی، به‌عنوان از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت، با روش آماری کاپلان-مایر و مقایسه آن به روش لگاریتم-رتبه‌ای تحلیل شد.

¹ Glomerular filtration Rate (GFR)

² Creatinine Clearance Rate (CCR)

³ National kidney Foundation (NKF)

⁴ Kidney Disease Outcome Quality Initiative

⁵ Death - Censored graft loss

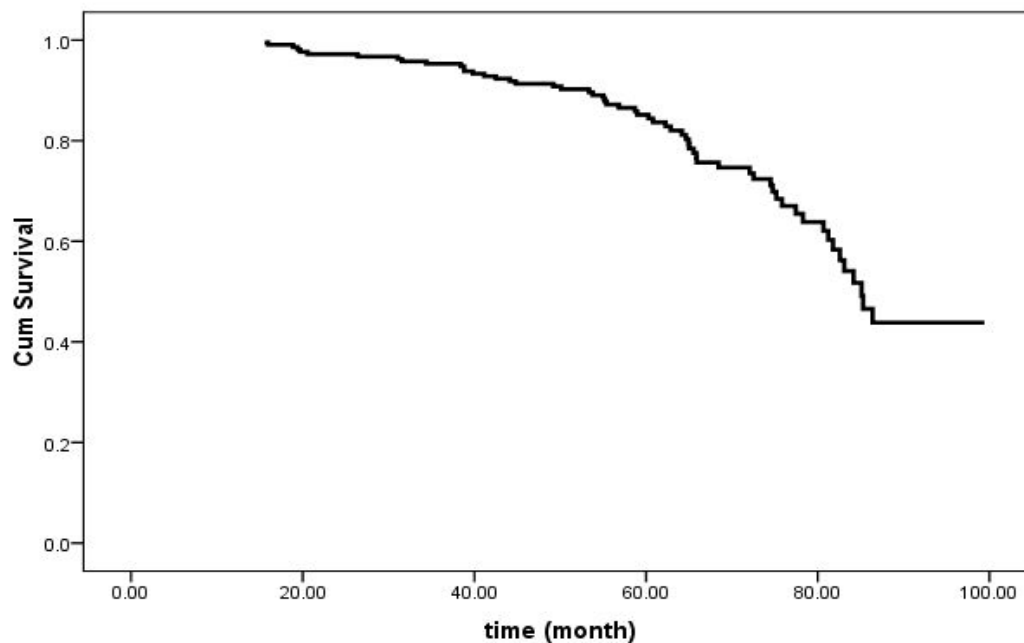
فوت در بیمارانی با رتبه ۳ در زمان شروع روند کاهشی، شتاب بیشتری دارد که از نظر آماری اختلاف معنی دار است ($P < 0/001$).

شروع روند کاهشی را نشان می‌دهد نتایج آزمون لگاریتم - رتبه‌ای نشان می‌دهد احتمال از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد

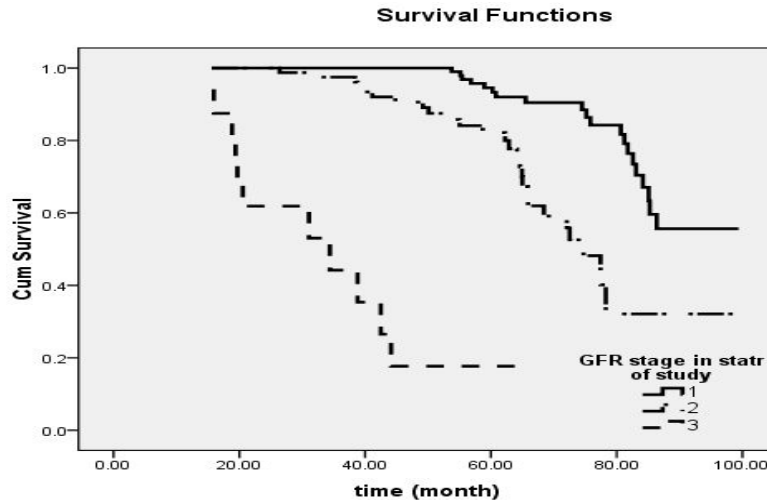
جدول شماره (۱): اطلاعات مربوط به پیگیری بیماران

از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت (درصد)	زمان انتظار (Mean± SE) (median)	طول پیگیری (Mean± SD)	درانتهای مطالعه (درصد)	در زمان شروع اختلال مزم (درصد)	
۵۷ (۲۶/۶)	۸۱/۷±۱/۸ (۸۰/۹)	۶۷/۳± ۱۷/۸		۲۱۴ (۱۰۰)	همه بیماران
					رتبه GFR(K/DQOI)
					۱
۲۰ (۱۷/۱)	۸۹/۵±۱/۸ (۸۵/۱)	۶۸/۶± ۱۴/۶	۰ (۰)	۱۱۷ (۵۴/۷)	۲
۲۶ (۳۲/۱)	۷۶/۱±۳/۱ (۷۴/۷)	۵۸/۷± ۱۵/۹	۲۲ (۱۰/۳)	۸۱ (۳۷/۹)	۳
۱۱ (۶۸/۸)	۳۵/۳±۴/۵ (۳۴/۴)	۳۵/۳±۱۸/۶	۸۵ (۳۹/۷)	۱۶ (۷/۵)	۴
			۵۰ (۲۲/۴)	۰ (۰)	۵
			۵۷ (۲۶/۶)	۰ (۰)	

survival function



نمودار (۱): منحنی بقا کلیه پیوندی در بیماران با اختلال عملکرد مزم کلیوی



نمودار (۲): منحنی بقا کلیه پیوندی برحسب رتبه GFR در شروع اختلال عملکرد مزمن

بحث و نتیجه‌گیری

بررسی عملکرد طولانی مدت کلیه پیوندی، مورد توجه اکثر نفرولوژیست‌ها می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهد، وجود یک فرآیند کاهشی مداوم در عملکرد کلیه از علل عمده رد طولانی مدت آن می‌باشد (۴،۸). مطالعه ما نشان می‌دهد ۲۶/۶ درصد از افراد طی دوره پیگیری به مرحله از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت (مرحله ۵) رسیده‌اند که میزان خام از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت می‌باشد. بقا یک‌ساله پیوند با حذف موارد فوت ۱۰۰ درصد، ۵ ساله ۸۵ درصد و هشت ساله ۴۵ درصد است. میانگین و خطای استاندارد زمان از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت به ترتیب ۸۱/۷، ۱/۸ ماه و نیمه-عمر آن ۸۵/۱ ماه می‌باشد.

مطابق نتایج منتشره کوکلا و همکاران (۲۰۰۸)، میزان خام از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت ۱۴/۴ درصد، بقا یک‌ساله پیوند ۱۰۰ درصد، پنج ساله ۹۰ درصد و ۹ ساله ۵۰ درصد می‌باشد. نیمه عمر مرحله‌ای بیماران پیوند ۹ سال و بیماران مزمن کلیوی شش سال برآورد گردید (۹).

سای جی و همکاران (۲۰۰۵) مطالعه‌ای برای ارزیابی عملکرد کلیه پیوندی بر مبنای مقدار کلیترانس کراتینین شش ماه بعد از پیوند، به عنوان عرض از مبدا و شیب خط آن تا انتهای مطالعه، انجام داده‌اند، بیماران بر اساس عملکرد کلیه در چهار گروه تقسیم‌بندی شده‌اند. گروه دوم شامل ۲۸ درصد از بیماران پیوندی با کلیترانس کراتینین بیش از ۵۰ ml/min در شش ماه بعد از پیوند و شیب خط کاهش با نرخ ۰/۴۴ - به ازاء هر ماه است و گروه چهارم شامل ۱۶ درصد از بیماران پیوندی با کلیترانس

کراتینین کم‌تر از ۵۰ ml/min در شش ماه بعد از پیوند و شیب خط کاهش با ۱/۰۹ - ml/min بازاء هر ماه می‌باشد که این دو گروه می‌تواند مشابه جمعیت آماری مطالعه باشند. نتایج این دو گروه نشان می‌دهد، به‌طور کلی ۰/۴۴ از بیماران پیوندی طی زمان، روند کاهشی در عملکرد کلیه دارند. در گروه دوم بقا کلیه پیوندی با حذف موارد فوت در یک‌سال ۰/۹۸، پنج سال ۰/۸۶، هشت سال ۰/۷۸ و به‌طور مشابه در گروه چهارم، یک‌ساله ۰/۸۳، پنج ساله ۰/۵۵ و هشت ساله ۰/۴۵ و ۱۰ ساله ۰/۳۹ است (۱۰). مطالعه دیگری توسط جمالی و همکاران (۲۰۰۳) در ارزیابی روند نارسایی عملکرد کلیه در بیماران پیوندی و مزمن کلیوی انجام شد. بقا کلیه در بیماران پیوندی در یک‌سال ۱۰۰ درصد، پنج ساله حدود ۰/۸۸، هشت ساله ۰/۷۶ و سیزده ساله حدود ۰/۴۹ است. میزان بقا کلیه در بیماران مزمن کلیوی در یک‌سال ۰/۹۶، ۵ ساله ۰/۶۲ و چهارده ساله ۰/۱۷ می‌باشد (۱۲).

گیل و همکاران (۲۰۰۳) مطالعه‌ای برای ارزیابی عملکرد کلیه بر مبنای میزان GFR شش ماه بعد از پیوند تا انتهای مطالعه انجام داده‌اند. نتایج نشان داد که در طول مدت پیگیری $2/3 \pm 5/7$ سال ۵۰ درصد از بیماران پیوندی کاهش در GFR داشته و ۳۰ درصد بهبود و ۲۰ درصد ثابت مانده‌اند. شیب خط رگرسیونی کلی GFR برابر $1/73 \text{ m}^2 - 1/66 \pm 6/51$ ml/min per در سال است که ضریب رگرسیونی جزء به جزء برای دو سال اول بعد از پیوند $1/87 \pm 3/33 - 2/68 \pm 9/44$ ml/min per $2/73 - 1/73$ در سال می‌باشد. آن‌ها زمان بقا پیوند مورد انتظار برای پیوند از جسد را ۲۲/۵ سال و پیوند از فرد زنده را ۲۷/۳ سال برآورد کردند (۱۱). در مطالعه ما، میزان بقا پیوند و نیمه عمر پیوند، به علت

GFR یا eGFR طی زمان و وضعیت بیمار پیوندی در فاصله زمانی شش ماه یا یکسال بعد از پیوند (عرض از مبدا) ارزیابی شده است. همه مطالعات مذکور روند کاهش عملکرد کلیه (شیب خط منفی) بعد از پیوند را نشان داده‌اند. همچنین شیب خط برای افرادی که وضعیت بهتری از نظر عملکرد کلیه (عرض از مبدا) در شش ماه یا یکسال بعد از پیوند داشته‌اند نسبت به بیماران دیگر با سرعت کم‌تری کاهش پیدا می‌کند (۱۴-۱۹،۳).

نتایج این مطالعه نشان داد وضعیت بیمار طی سال اول بعد از پیوند یکی از عوامل مهم و تعیین کننده در نرخ رسیدن به مرحله دیالیز و از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت می‌باشد. و از آنجایی که عوامل موثر در ایجاد و شروع اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی، شامل عوامل فنی، رد حاد پیوند و عوامل ایمنولوژیکی است تلاش در جهت بهبودی فن‌ها و جلوگیری از رد حاد پیوند می‌تواند نقش مهمی در جلوگیری از کاهش GFR در سال اول داشته باشد که خود عامل اصلی در عملکرد کلیه طی یکسال اول پیوند می‌باشد. از آنجایی که عملکرد نامناسب کوتاه مدت کلیه‌ها، باعث شتاب بیشتری در کاهش عملکرد می‌گردد لذا اقدامات درمانی در جهت جلوگیری از تخریب عملکرد در یکسال اول باعث بقاء طولانی مدت پیوند می‌گردد.

تشکر و قدردانی

از اعضای هیات علمی گروه پیوند کلیه و نفرولوژی به خصوص آقای دکتر تقی زاده و خانم دکتر مخدومی و سایر همکاران بیمارستانی و اعضای مرکز تحقیقات پیوند کلیه برای کمک‌های بی‌دریغ‌شان تشکر می‌نمایم.

بررسی بیماران با اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی، عموماً کم‌تر از یافته نتایج مطالعات فوق می‌باشد که می‌تواند در تایید یافته‌های ما باشد.

عملکرد کوتاه مدت کلیه پیوندی یکی از عوامل مهم در پیش آگهی طولانی - مدت عملکرد کلیه است. عملکرد کوتاه مدت کلیه عموماً با میزان کلیرانس کراتینین یا GFR شش ماه یا یکسال بعد از پیوند سنجیده می‌شود. ما نیز در این مطالعه فاصله زمانی بعد از پیوند تا شروع کاهش مداوم در عملکرد کلیه و ایجاد اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی را در نظر گرفته و رتبه GFR فرد در زمان شروع اختلال عملکرد، تعیین کردیم. نتایج نشان داد که متوسط زمان شروع اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی $9/8 \pm 2/4$ ماه بعد از پیوند و شتاب از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت برای بیماران پیوندی در مرحله ۱ و ۲ نسبت به بیماران در مرحله ۳ با سرعت کم‌تری است. به عبارتی بیمارانی که در زمان شروع فرآیند کاهشی در مرحله ۳ از GFR قرار دارند، سریع‌تر و در فاصله زمانی کوتاه‌تری به مرحله نارسایی شدید و دیالیز و از دست رفتن کلیه پیوندی می‌رسند. مطالعات نشان می‌دهد که علائم زودرس نفروپاتی مزمن در ماه‌های اولیه بعد از پیوند شروع می‌شود (۱۶) و شروع تغییرات هیستوپاتولوژیکی مربوط به آن در ۶۰ تا ۷۰ درصد از افراد طی دو سال اول پیوند است (۱۷).

مطالعه نانکاول و همکاران (۲۰۰۳) از بیوپسی کلیه پیوندی نشان می‌دهد طی پنج سال اول، عملکرد کلیه‌ها در مراحل مختلفی از کاهش قرار می‌گیرد و حدود ۶۰ درصد از آن‌ها طی ده سال به مرحله نارسایی شدید می‌رسند (۱۸). این مفهوم در برخی از مطالعات به عنوان شیب خط رگرسیون کلیرانس کراتینین یا

References

1. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies?. *Am J Transplant* 2004; 4: 1289-95.
2. Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 262-9.
3. Djamali A, Kendziorski C, Brazy PC, Becker BN. Disease progression and outcomes in chronic kidney disease and renal transplantation. *Kidney Int* 2003; 64: 1800-7.
4. Chapman JR, O'Connell P J, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3015-26.
5. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1039.
6. Kreis HA, Ponticelli C. Causes of late renal allograft loss: chronic allograft dysfunction, death, and other factors. *Transplantation* 2001; 71: S559.
7. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, et al. International

- standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44: 411-22.
8. Paul LC. Chronic allograft nephropathy: An update. *Kidney Int* 1999; 56: 783-93.
 9. Kukla A, Adulla M, Pascual J, Samaniego M, Nanovic L, Becker B, et al. CKD stage-to-stage progression in native and transplant kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 693-700.
 10. Sijpkens YJ, Zwinderman AH, Mallat MK, Boom H, Fijter JW, Paul LC. Intercept and Slope Analysis of Risk Factors in Chronic Renal Allograft Nephropathy. *Graft* 2002; 5:108-13.
 11. Gill JS, Tonelli M, Mix CH, Pereira BJ. The change in allograft functions among long-term kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1636-42.
 12. Djamali A, Kendzioriski C, Brazy PC, Becker BN. Disease progression and outcomes in chronic kidney disease and renal transplantation. *Kidney Int* 2003; 64: 1800-7.
 13. Gourishankar S, Hunsicker LG, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. The stability of the glomerular filtration rate after renal transplantation is improving. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2387-94.
 14. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S246.
 15. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
 16. Seron D, Moreso F, Fulladosa X, Hueso M, Carrera M, Grinyo JM. Reliability of chronic allograft nephropathy diagnosis in sequential protocol biopsies. *Kidney Int* 2002; 61: 727-33.
 17. Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic findings from 2year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998; 66: 1736-40.
 18. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326-33.