

## روند مرحله به مرحله نارسایی کلیه در بیماران پیوندی با اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۰۲/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۰۵/۲۸

### چکیده

**زمینه و هدف:** علی‌رغم بهبود پیامدهای کوتاه‌مدت پیوند در دو دهه اخیر، پیامدهای طولانی‌مدت، بهبود چندانی نداشته است. اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی، از شایع‌ترین علل از دست رفتن کلیه است. در این مقاله، الگو، زمان انتظار و نرخ گذر از مراحل میانی، در بیماران اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی بررسی می‌شود که در پیش‌بینی نتیجه پیوند نقش مهمی دارد. **روش بررسی:** در یک مطالعه تک‌مرکزی گذشته‌نگر، ۲۱۴ بیمار با اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی، مراجعه‌کننده طی سال‌های ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۴ به درمانگاه فوق‌تخصصی نفرولوژی بیمارستان امام دانشگاه علوم پزشکی ارومیه بررسی گردید. عملکرد کلیه با شاخص GFR ارزیابی و بر مبنای راهنمای بالینی NKF و KCOQI در هر ویزیت طبقه‌بندی گردید. داده‌ها با روش کاپلان‌مایر تحلیل بقاء آنالیز شد. **یافته‌ها:** میزان خام رد کلیه پیوندی با حذف موارد فوت، ۲۶/۶٪ طی متوسط زمانی انتظار ۸۱/۷ ماه است. ۱۰۰ درصد افراد با میانگین زمانی انتظار ۲۶/۳ ماه از مرحله یک به دو رفته‌اند احتمال گذر از دوم به سوم برابر ۸۸/۹٪ با میانگین زمان انتظار ۲۵/۵ ماه، گذر از سوم به چهارم برابر ۵۵/۷٪ با میانگین زمان ۲۴/۹ ماه و گذر از چهارم به پنجم برابر ۵۳/۵٪ با متوسط زمان ۱۸/۲ ماه است. به‌طور کلی شتاب گذر از رتبه I به Z بیماران که در زمان شروع فرآیند کاهشی در مرحله سه از GFR قرار دارند، سریع‌تر از رتبه‌های دو و یک است. **نتیجه‌گیری:** وضعیت بیمار طی سال اول بعد از پیوند از عوامل مهم و تعیین‌کننده در نرخ گذر از مراحل میانی و رد کلیه پیوندی می‌باشد. اقدامات درمانی در جهت جلوگیری از تخریب عملکرد در یک‌سال اول باعث بقا طولانی مدت پیوند می‌گردد.

**کلمات کلیدی:** پیوند کلیه، اختلال عملکرد، تحلیل بقاء، رد پیوند.

حمیدرضا خلخالی<sup>۱</sup>  
ابراهیم حاجی‌زاده<sup>۱\*</sup>  
انوشیروان کاظم‌نژاد<sup>۱</sup>  
علی غفاری مقدم<sup>۲</sup>

۱- گروه آمارزیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران  
۲- گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

\*نویسنده مسئول، تهران، خیابان جلال آل احمد، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، گروه آمارزیستی  
تلفن: ۸۲۸۸۳۸۱۰  
email: hajitm@yahoo.com

### مقدمه

پیوندی CAD، اصطلاحی عمومی برای توصیف فرآیند کاهش توقف‌ناپذیر عملکرد کلیه طی زمان است که همراهی زیادی نفروپاتی مزمن آلوگرافت Chronic Allograft Nephropathy (CAN) دارد.<sup>۱</sup> اصطلاح نفروپاتی مزمن آلوگرافت در سال ۱۹۹۰ برای جایگزینی اصطلاح رد مزمن (chronic rejection) پیشنهاد شد که فرآیند آسیب کلیه از عوامل خطر با منشاء غیرایمیون (non-alloimmune risk factor) را شامل می‌شود.<sup>۱۱</sup> از دیدگاه کلینیکی، نفروپاتی مزمن آلوگرافت عبارت است از کاهش آهسته عملکرد کلیه که ممکن است به همراه پرفشاری خون (hypertension) و پروتئین اوری (proteinuria) باشد که روش تشخیصی قطعی آن بیوپسی است.<sup>۱۲</sup> همان‌طوری که اشاره گردید اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی از

حدود ۱۰ تا ۱۵٪ از جمعیت بزرگسال آمریکا مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی (chronic kidney disease) هستند<sup>۱۳</sup> که موجب افزایش مرگ و میر و هزینه‌های بهداشت عمومی در جامعه می‌گردد، درمان غالب این بیماران پیوند کلیه است.<sup>۱۴</sup> در دو دهه اخیر پیامدهای کوتاه مدت (short-term outcome) پیوند، به‌طور مشهودی بهبود یافته ولی پیامدهای طولانی‌مدت (long-term outcome) متناسب با آن، بهبود چندانی نداشته است.<sup>۵-۷</sup> عمده دلایل آن مرگ، با کلیه پیوندی دارای عملکرد (Death with function)، اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی Chronic Allograft Dysfunction (CAD) و عود گلوبولونفریت recurrent glomerulonephritis است.<sup>۸،۹</sup> اختلال عملکرد مزمن کلیه

که مدتی بعد از پیوند دارای روند کاهشی مداوم در عملکرد کلیه طی دوره پی‌گیری‌اند، می‌باشد. بیماران دارای اختلال عملکرد کلیه به علل ارولوژیک و بقا پیوند کمتر از یک‌سال، از مطالعه حذف گردید که نهایتاً ۲۱۴ بیمار برای مطالعه باقی ماند. انتهای مطالعه، زمان آخرین ویزیت بیمار یا رسیدن به مرحله نارسایی پایانی به‌عنوان از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت می‌باشد. از روش کاپلان-مایر تحلیل بقا و آزمون لگ‌رتبه‌ای برای آنالیز داده‌ها استفاده می‌کنیم.

### یافته‌ها

از ۲۱۴ بیمار پیوندی، ۱۵۲ (۷۱٪) مرد و ۶۲ (۲۹٪) زن می‌باشد. حداقل و حداکثر، دفعات ویزیت ۱۲ و ۵۶ با میانگین ۳۲/۱ و انحراف معیار ۹/۹ بار طی دوره پی‌گیری است. بیماران بر مبنای رتبه GFR در زمان شروع فرایند کاهشی عملکرد کلیه، طی میانگین و انحراف معیار  $9/8 \pm 2/4$  ماه بعد از پیوند، به ترتیب ۱۱۷ نفر (۵۴٪) رتبه یک، ۸۱ نفر (۳۷٪) رتبه دو، ۱۶ نفر (۷٪) رتبه سه و در رتبه‌های چهار و پنج صفر نفر، توزیع شده‌اند. توزیع رتبه GFR بیماران در انتهای مطالعه، صفر نفر (۰٪) رتبه یک، ۲۲ نفر (۱۰٪) رتبه دو، ۸۵ نفر (۳۹٪) رتبه سه، ۵۰ نفر (۲۳٪) رتبه چهار و ۵۷ نفر (۲۶٪) رتبه پنج می‌باشد. الگو و چگونگی گذر از مراحل میانی GFR برای بیماران پیوندی با رتبه‌های مختلف بعد از پیوند تا انتهای مطالعه در جدول ۱ آمده است نتایج نشان می‌دهد در طول زمان پی‌گیری بیماران پیوندی کاهش محسوسی در عملکرد کلیه داشتند به طوری که اکثر آنها به مراحل چهار و پنج از نارسایی پایانی کلیه پیوندی رسیده‌اند. ضریب همبستگی ناپارامتریک کندال  $r=0/465$  است که ارتباط آماری معنی‌داری بین رتبه GFR فرد در زمان شروع فرایند کاهشی و رتبه آن در انتهای مطالعه نشان می‌دهد ( $p<0/001$ ). فرایند کاهش عملکرد کلیه در افراد با اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی، می‌تواند الگوهای متفاوتی داشته باشد. به عبارت دیگر تعداد گذر و زمان انتظار برای گذر از مراحل، متفاوت است. برای ۲۱۴ بیمار پیوندی با متوسط  $32/1$  بار ویزیت طی دوره پی‌گیری، ۶۱۴ انتقال مشاهده گردید که ۱۵۷ انتقال با سانسور از راست است یعنی در دو ویزیت آخر، تغییری در مرحله GFR فرد بیمار وجود نداشت. تعداد مشاهدات کامل و بدون سانسور، مشاهدات سانسور شده، نرخ گذر، میانگین، خطای استاندارد و میانه زمان انتظار (ماه) برای گذر از مرحله I به J در

شایع‌ترین علل از دست رفتن کلیه پیوندی loss graft است که فرایند آن با سنجش عملکرد کلیه طی زمان ارزیابی می‌شود. مطالعات متعددی جهت ارزیابی عملکرد طولانی‌مدت پیوند انجام شده است که در آنها با شاخص‌های بالینی کراتینین سرم Serum Creatinine میزان فیلتراسیون گلومرولی (Glomerular Filtration Rate (GFR)، کلیرانس کراتینی نین (Clarence Creatinine Rate (CCR)، عملکرد کلیه اندازه‌گیری شده است و شیب خط رگرسیونی هر یک از شاخص‌های فوق برحسب زمان، به‌عنوان نرخ پیشرفت در جمعیت پیوندی و بیماران مزمن کلیوی مطالعه شده است.<sup>۱۷-۱۳</sup> مطابق راهنمایی و پیشنهادات مرکز ملی کلیه (NKF) National Kidney Foundation و Kidney Dieses Out come Quality Initiative (KDOQI) نارسایی کلیه پیوندی مشابه بیماران با نارسایی مزمن کلیوی در پنج مرحله دسته‌بندی می‌شود.<sup>۱۸</sup> بررسی متون نشان می‌دهد که در مطالعات اخیر، فرایند و الگوی گذر از مراحل چهارگانه تا رسیدن به مرحله دیالیز و از دست رفتن کلیه پیوندی، اطلاع چندانی وجود ندارد در این مقاله، تاریخچه‌ی فرایند، نرخ گذر و میانگین زمان انتظار در مراحل مختلف عملکرد کلیه پیوندی، برای بیماران با اختلال عملکرد مزمن کلیه بررسی می‌شود که می‌تواند در پیش‌بینی نتیجه پیوند و کاربردهای بالینی نقش مهمی داشته باشد.

### روش بررسی

در یک مطالعه تک‌مرکزی گذشته‌نگر، پرونده بیماران پیوندی که از طی سال‌های ۱۳۷۶ الی ۱۳۸۴ به درمانگاه فوق‌تخصصی نفرولوژی بیمارستان امام دانشگاه علوم پزشکی ارومیه جهت پی‌گیری و مراقبت‌های بعد از پیوند مراجعه کردند مرور گردید. مجموعه داده‌ها، شامل اطلاعات و آزمایشات بالینی ثبتی، قبل و بعد از پیوند که در هر مراجعه بیمار به برنامه مراقبت‌های بعد از پیوند می‌باشد. میزان کلرانس کراتینین در هر مراجعه بیمار با استفاده از فرمول زیر:

$$\text{در زنان } (0/85) \times (\text{serum creatinine mg/dl} \times 27) / (\text{وزن به گیلوگرم} \times \{\text{سن به سال} - 140\}) = \text{CCR ml/min}$$

تعیین گردید.<sup>۱۹</sup> 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 طبقه‌بندی گردید. در این تحقیق جمعیت آماری، بیماران با اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی، کسانی

کاهش، تهیه گردید (جدول ۳، نمودارهای ۲ تا ۵). بقاء مرحله‌ای دوم به سوم: نمودار ۲ منحنی بقاء مرحله‌ای دوم به سوم بیماران پیوندی با GFR ۱ و ۲ را نشان می‌دهد که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری وجود ندارد (p=۰/۹). میانگین و انحراف استاندارد زمان انتظار برای گذر از دوم به سوم در افراد با رتبه یک به ترتیب ۲۵/۷، ۱/۱ ماه (میان ۲۶/۶ ماه) و در رتبه دو به ترتیب ۲۳/۷، ۱/۲ ماه (میان ۲۴/۱ ماه) است (جدول ۳). بقاء مرحله‌ای سوم به چهارم: مطابق نمودار ۳ منحنی بقاء مرحله‌ای سوم به چهارم در سه گروه از بیماران پیوندی با رتبه یک و دو و سه از GFR در ابتدای زمان شروع کاهش آن، کاملاً متفاوت است به طوری که عملکرد کلیه در افراد با رتبه سه، با شتاب بیشتری کاهش یافته و به مرحله چهارم می‌رسد (p=۰/۰۰۲). میانگین و انحراف استاندارد زمان انتظار برای گذر از سوم به چهارم در افراد با رتبه یک به ترتیب ۲۳/۳، ۱/۹ ماه (میان ۲۳/۶ ماه) بیماران با رتبه دو به ترتیب ۲۰/۹، ۱/۲ ماه (میان ۲۲/۳ ماه) و رتبه سه به ترتیب ۱۸/۷، ۲/۵ ماه (میان ۱۲/۲ ماه) است (جدول ۳).

جدول ۲ آمده است. میزان خام از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت ۲۶/۶٪ طی متوسط و میانه زمانی انتظار ۸۱/۷ و ۸۵/۱ ماه است. ۱۰۰٪ افراد با میانگین و میانه زمانی انتظار ۲۶/۳ و ۲۴/۷ ماه از مرحله یک به دو رفته‌اند همچنین احتمال گذر از دوم به سوم برابر ۸۸/۹٪ با میانگین و میانه زمان انتظار ۲۵/۵ و ۲۲/۵ ماه است. این احتمال برای گذر از سوم به چهارم برابر ۵۵/۷٪ با میانگین و میانه زمان انتظار ۲۴/۹ و ۲۴/۴ ماه و برای گذر از چهارم به پنجم برابر ۵۳/۵٪ با متوسط و میانه زمان انتظار ۱۸/۲ و ۱۸/۱ ماه است. برای بیان بهتر نتایج فوق، منحنی‌های کاپلان‌مایر احتمال بقاء مرحله‌ای (survival probability per stage) محاسبه گردید (نمودار ۱). برآورد احتمال بقاء مرحله‌ای I به در یک‌سال اول به ترتیب ۱/۰، ۰/۸۸۸، ۰/۸۷، ۰/۷۲۱ و ۱/۰ می‌باشد. عملکرد کلیه طی ماه‌های اولیه بعد از پیوند، نقش پیش‌گویی‌کننده‌ای در پیامدهای طولانی‌مدت آن دارد. به این منظور الگو، میانگین و میانه زمان انتظار و منحنی‌های بقاء مرحله‌ای گذر از I به J برحسب رتبه GFR بیمار در زمان شروع روند

جدول- ۱: توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران برحسب عملکرد کلیه در زمان شروع اختلال مزمن و انتهای مطالعه

انتهای مطالعه شروع اختلال مزمن	مرحله ۲	مرحله ۳	مرحله ۴	مرحله ۵	مجموع
مرحله ۱	۸۱ (٪۱۸/۸)	۵۴ (٪۴۶/۲)	۲۱ (٪۱۷/۹)	۲۰ (٪۱۷/۱)	۱۱۷ (٪۱۰۰)
مرحله ۲	۰ (٪۰)	۳۱ (٪۳۸/۳)	۲۴ (٪۲۹/۶)	۲۶ (٪۳۲/۱)	۸۱ (٪۱۰۰)
مرحله ۳	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۵ (٪۳/۱۲)	۱۱ (٪۶۸/۸)	۱۶ (٪۱۰۰)

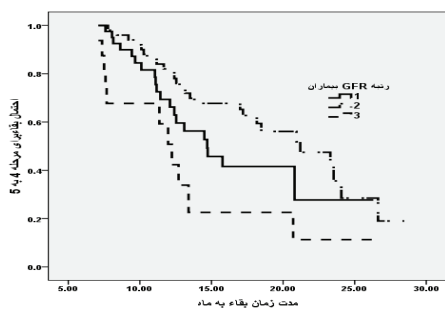
جدول- ۲: تعداد، احتمال گذر، میانگین، خطای استاندارد و میانه زمان انتظار (ماه) برای گذر از رتبه I به J

انتقال	بدون سانسور	سانسور از راست	کل انتقال	احتمال گذر (٪)	میانگین زمان انتظار (ماه)	خطای استاندارد (ماه)	میانه زمان انتظار (ماه)
۱ به ۲	۱۱۷	۰	۱۱۷	۱۰۰	۲۶/۳	۰/۸۳	۲۴/۷
۲ به ۳	۱۷۶	۲۲	۱۹۸	۸۸/۹	۲۵/۵	۰/۷۵	۲۲/۵
۳ به ۴	۱۰۷	۸۵	۱۹۲	۵۵/۷	۲۴/۹	۱/۱۸	۲۴/۴
۴ به ۵	۵۷	۵۰	۱۰۷	۵۳/۳	۱۸/۲	۰/۸۱	۱۸/۱
۱ به ۵	۵۷	۱۵۷	۲۱۴	۲۶/۶	۸۱/۷	۱/۸	۸۵/۱

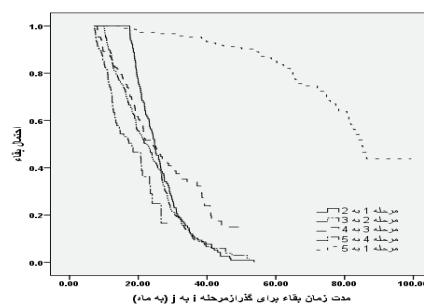
جدول- ۳: مقایسه منحنی‌های بقاء مرحله‌ای I به J برحسب رتبه GFR بیمار در زمان شروع اختلال عملکرد

رتبه در شروع اختلال	۱ به ۵ (Mean±SE) (median)	۲ به ۳ (Mean±SE) (median)	۳ به ۴ (Mean±SE) (median)	۴ به ۵ (Mean±SE) (median)
۱	۸۹/۵±۱/۸ (۸۵/۱)	۲۵/۷±۱/۱ (۲۶/۶)	۲۳/۳±۱/۹ (۲۳/۶)	۱۷/۱±۱/۳ (۱۴/۷)
۲	۷۶/۱±۳/۱ (۷۴/۷)	۲۳/۷±۱/۲ (۲۴/۱)	۲۰/۹±۱/۷ (۲۲/۳)	۱۹/۹±۱/۱ (۲۱/۲)
۳	۳۵/۳±۴/۵ (۳۴/۴)	-	۱۸/۷±۲/۵ (۱۳/۳)	۱۳/۳±۱/۸ (۱۲/۲)
آماره لگ-رتبه	۱۴۸/۳	۰/۰۱۴	۱۲/۳	۷/۱
p	<۰/۰۰۱	۰/۹	۰/۰۰۲	۰/۰۲۹

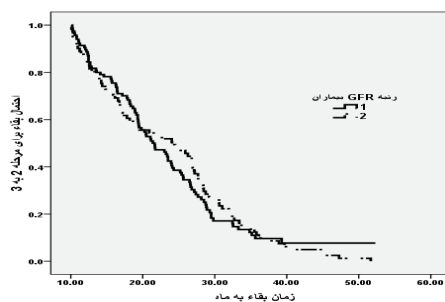
آزمون آماری آماره لگ-رتبه‌ای است و مقادیر p<۰/۰۵ معنی‌دار می‌باشد.



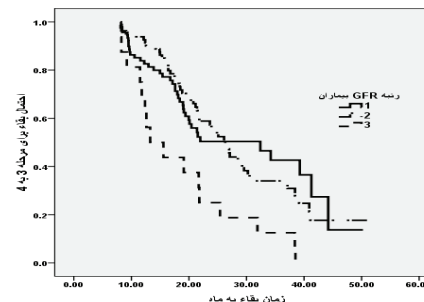
نمودار-۲: منحنی بقا مرحله‌ای ۲۳ برحسب GFR در شروع اختلال عملکرد مزمن



نمودار-۱: منحنی بقا پیوند و مرحله‌ای از در اختلال عملکرد مزمن کلیوی

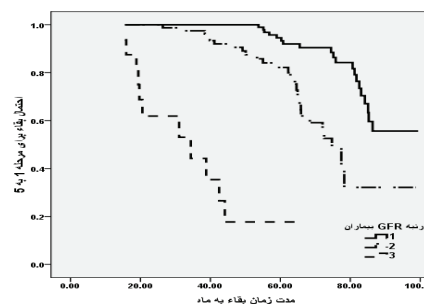


نمودار-۴: منحنی بقا مرحله‌ای ۴۵ برحسب GFR در شروع اختلال عملکرد مزمن



نمودار-۳: منحنی بقا مرحله‌ای ۳۴ برحسب GFR در شروع اختلال عملکرد مزمن

زمانی T1، شش ماه یا یک سال بعد از پیوند (ابتدای مطالعه) و T2 آخرین ویزیت، یا از دست رفتن کلیه پیوندی با یا بدون سانسور فوت (انتهای مطالعه) بر ارزش می‌شود. مطالعه روند و الگو کاهش عملکرد کلیه در بیماران با اختلال عملکرد کلیه پیوندی، در ارزیابی عملکرد طولانی مدت پیوند مهم است. این مطالعه با رویکردی جدید به ارزیابی عملکرد کلیه بر مبنای GFR با توجه به الگو، نرخ و بقا مرحله‌ای به همراه تاریخچه رخدادهای میانی در گذر از چهار مرحله رسیدن به مرحله از دست رفتن کلیه پیوندی و زمان انتظار مرحله‌ای، در بیماران با اختلال عملکرد کلیه پیوندی، دارد. نتایج نشان می‌دهد ۲۶/۶٪ از افراد طی دوره پی‌گیری به مرحله از دست رفتن کلیه پیوندی (مرحله پنج) رسیده‌اند که میزان خام از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت می‌باشد. بقا یک‌ساله پیوند با حذف موارد فوت ۱۰۰٪، پنج ساله ۸۵٪ و هشت ساله ۴۵٪ است. میانگین و خطای استاندارد زمان از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت به ترتیب ۸۱/۷، ۱/۸ ماه و میانه آن ۸۵/۱ ماه می‌باشد. میانگین شروع فرآیند اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی ۹/۸±۲/۴ ماه بعد از پیوند است. مطالعات نشان می‌دهد که علایم زوردس کرونیک



نمودار-۵: منحنی بقا پیوند ۱۵ برحسب GFR در شروع اختلال عملکرد مزمن

بررسی روند و عملکرد طولانی مدت کلیه پیوندی، مورد توجه اکثر نفرولوژیست‌ها می‌باشد. روند و نرخ پیشرفت عملکرد کلیه برای تک تک افراد غیرقابل پیش‌بینی است زیرا عملکرد کلیه طی زمان ممکن است ثابت، بهبودی یافته یا کاهشی باشد.<sup>۱۴،۱۵</sup> مطالعات نشان می‌دهد، وجود یک فرآیند کاهشی مداوم در عملکرد کلیه از علل عمده رد طولانی مدت آن می‌باشد.<sup>۸،۱۲</sup> یکی از روش‌های متداول در ارزیابی روند عملکرد کلیه طی زمان، تعیین شیب خط رگرسیونی بر ارزش شده به روش حداقل مربعات بین مقدار کلرانس کراتینین CCR یا eGFR یا GFR با زمان می‌باشد. معمولاً شیب خط بین دو فاصله

با بیماران پیوندی  $1/9 \pm 4/7 \text{ ml/min}$  در سال برآورد شده است. بقاء کلیه در بیماران پیوندی در یکسال  $1/100$ ، پنج ساله حدود  $0/88$ ، هشت ساله  $0/76$  و سیزده ساله حدود  $0/49$  است. میزان بقاء کلیه در بیماران مزمن کلیوی در یکسال  $0/96$ ، پنج ساله  $0/62$  و چهارده ساله  $0/17$  می‌باشد.<sup>۱۶</sup> مطالعه دیگر توسط گورشن (۲۰۰۳) انجام شده است شیب خط کاهش کلرانس کراتینین از شش ماه بعد از پیوند تا انتهای مطالعه را  $1/4 \pm 0/5 \text{ ml/min}$  در سال برای بیماران پیوندی از جسد برآورد گردید.<sup>۱۷</sup> گیل (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  $5/7 \pm 2/3$  سال  $50\%$  از بیماران پیوندی کاهش در GFR داشته و  $30\%$  بهبود و  $20\%$  ثابت مانده‌اند. شیب خط رگرسیونی کلی GFR برابر  $1/66 \pm 6/51 \text{ ml/min}$  در سال است که ضریب رگرسیونی جزء به جزء برای دو سال اول بعد از پیوند  $0/33 \pm 8/87$  و بعد از سال دوم  $2/68 \pm 9/44 \text{ ml/min}$  در سال می‌باشد. آنها زمان بقا پیوند مورد انتظار برای پیوند از جسد را  $22/5$  سال و پیوند از فرد زنده را  $27/3$  سال برآورد کردند.<sup>۱۵</sup> در مطالعه ما، میزان بقاء پیوند و نیمه عمر پیوند، به علت بررسی بیماران با اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی، عموماً کمتر از یافته نتایج مطالعات فوق می‌باشد که می‌تواند در تائید یافته‌های ما باشد. عملکرد کوتاه‌مدت کلیه پیوندی یکی از عوامل مهم در پیش‌آگهی طولانی‌مدت عملکرد کلیه است. عملکرد کوتاه‌مدت کلیه عموماً با میزان کلرانس 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 می‌باشد که  $54/7\%$  در مرحله یک،  $37/9\%$  در مرحله دو و  $7/5\%$  در مرحله سه قرار داشتند. الگو و نرخ گذر و احتمال مرحله‌ای برای رسیدن به مرحله از دست رفتن کلیه پیوندی با سانسور فوت (مرحله ۵) از اهداف این مطالعه است. نتایج نشان داد که شدت ضریب همبستگی  $r=0/465$  معنی‌داری بین مرحله عملکرد کلیه بیمار پیوند در زمان شروع و انتهای اختلال عملکرد کلیه پیوندی مشاهده می‌شود. این نتیجه با مطالعه بقاء مرحله‌ای برای گذر از مرحله  $i \rightarrow i+1$  مورد بررسی

نفرویاتی در ماه‌های اولیه بعد از پیوند شروع می‌شود<sup>۲۱</sup> و شروع تغییرات هیستوپاتولوژیکی مربوط به آن در  $60\%$  تا  $70\%$  از افراد طی دو سال اول پیوند است.<sup>۲۲</sup> مطالعه نانکاوال (۲۰۰۳) از بیوپسی کلیه پیوندی نشان می‌دهد طی پنج سال اول، عملکرد کلیه‌ها در مراحل مختلفی از کاهش قرار می‌گیرد و حدود  $60\%$  از آنها طی ۱۰ سال به مرحله نارسایی شدید می‌رسند.<sup>۲۳</sup> اکثر مطالعات با نمونه‌های بزرگ نشان می‌دهند که عملکرد کلیه پیوندی به طور متوسط طی زمان روند کاهشی دارد. به طوری که متوسط نرخ کاهش فانکشن (شیب خط رگرسیونی)، برای بیماران با نارسایی مزمن کلیوی  $4-8 \text{ ml/min}$  و در بیماران پیوندی  $2-1/5 \text{ ml/min}$  در سال می‌باشد.<sup>۲۴، ۱۷، ۱۶، ۱۵</sup> نتایجی که اخیراً توسط کوکلا (۲۰۰۸) منتشر شد، نرخ کاهش فانکشن کلیه در بیماران پیوندی بر مبنای نرخ کلرانس کراتینین  $2 \pm 0/3 \text{ ml/min}$  و در بیماران مزمن کلیوی  $6/3 \pm 0/4 \text{ ml/min}$  در سال برآورد کرده‌اند. میزان خام از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت  $1/4/4$  است و بقاء یک‌ساله آن  $1/100$ ، پنج ساله  $90\%$  و ۹ ساله  $50\%$  می‌باشد. نیمه عمر مرحله‌ای بیماران پیوند ۹ سال و بیماران مزمن کلیوی شش سال برآورد گردید.<sup>۲۳</sup> سای جی (۲۰۰۵) مطالعه‌ای برای ارزیابی عملکرد کلیه پیوندی بر مبنای مقدار کلرانس کراتینین شش ماه بعد از پیوند، به عنوان عرض از مبدأ و شیب خط آن تا انتهای مطالعه، انجام داده‌اند، بیماران براساس فانکشن کلیه در چهار گروه تقسیم‌بندی شده‌اند. گروه دوم شامل  $28\%$  از بیماران پیوندی با کلرانس کراتینین بیش از  $50 \text{ ml/min}$  در شش ماه بعد از پیوند و شیب خط کاهش با نرخ  $0/44$  به ازاء هر ماه است و گروه چهارم شامل  $16\%$  از بیماران پیوندی با کلرانس کراتینین کمتر از  $50 \text{ ml/min}$  در شش ماه بعد از پیوند و شیب خط کاهش با  $1/09 \text{ ml/min}$  به ازاء هر ماه می‌باشد که این دو گروه می‌تواند مشابه جمعیت آماری مطالعه می‌باشند. نتایج این دو گروه نشان می‌دهد، به طوری که  $0/44$  از بیماران پیوندی طی زمان، روند کاهشی در عملکرد کلیه دارند. در گروه دوم از دست رفتن کلیه پیوندی با سانسور فوت در یکسال  $0/98$ ، پنج سال  $0/86$ ، هشت سال  $0/78$  و به طور مشابه در گروه چهارم، یکساله  $0/83$ ، پنج ساله  $0/55$  و هشت ساله  $0/45$  و ده ساله  $0/39$  است.<sup>۱۴</sup> مطالعه دیگری توسط جمالی (۲۰۰۳) در ارزیابی روند نارسایی عملکرد کلیه در بیماران پیوندی و مزمن کلیوی انجام شد شیب خط کاهش کلرانس کراتینین در بیماران مزمن کلیوی  $6/6 \pm 8/7 \text{ ml/min}$  در مقایسه

کاهش عملکرد کلیه بعد از پیوند را نشان داده‌اند (شیب خط منفی). همچنین شیب خط برای افرادی که وضعیت بهتری از نظر عملکرد کلیه (عرض از مبدا) در شش ماه یا یک سال بعد از پیوند داشته‌اند نسبت به بیماران دیگر با سرعت کمتری کاهش پیدا می‌کند.<sup>۱۷-۱۳</sup>

نتایج این مطالعه نشان داد وضعیت بیمار طی سال اول بعد از پیوند یکی از عوامل مهم و تعیین کننده در نرخ گذر از مراحل میانی و 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 تکنیکی، رد حاد پیوند و عوامل ایمنولوژیکی است تلاش در جهت بهبودی تکنیک‌ها و جلوگیری از رد حاد پیوند می‌تواند نقش مهمی در جلوگیری کاهش GFR در سال اول داشته باشد که خود عامل اصلی در عملکرد کلیه طی یک سال اول پیوند است. 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 یک سال اول باعث بقا طولانی مدت پیوند می‌گردد.

بیشتری قرار گرفت. مقایسه منحنی‌های بقاء مرحله‌ای، میانگین و میانه زمان انتظار برای گذر از مرحله  $i \rightarrow i+1$  برحسب رتبه بیمار در شروع اختلال مزمن پیوندی نشان می‌دهد که عملکرد کلیه در همه گروه‌ها با گذشت زمان کاهش می‌یابد ولی خطر کاهش عملکرد بیماران پیوندی در مرحله یک و دو نسبت به بیماران در مرحله سه سرعت کمتری دارد به عبارتی بیمارانی که در زمان شروع فرآیند کاهش در مرحله سه از GFR قرار دارند، سریع‌تر و در فواصل زمانی کوتاه‌تری به حالت بعدی و نهایتاً به مرحله نارسایی شدید و دیالیز (مرحله ۵) و از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت می‌رسند. ۱۰۰٪ افراد از مرحله  $2 \rightarrow 1$  رفته‌اند که نشان دهنده احتمال گذر آن مرحله است. این احتمال برای گذر از  $3 \rightarrow 2$  برابر  $88/9\%$  برای گذر از  $4 \rightarrow 3$  برابر  $55/7\%$  و برای گذر از  $5 \rightarrow 4$  برابر  $53/3\%$  و متناسب با زمان‌های انتظار در هر مرحله می‌باشد این مفهوم در مطالعات قبلی به عنوان شیب خط رگرسیونی کلرانس کرانینین یا GFR یا eGFR طی زمان و وضعیت بیمار پیوندی در فاصله زمانی شش ماه یا یک سال بعد از پیوند (عرض از مبدا) ارزیابی شده است. همه مطالعات مذکور روند

## References

- Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(1):1-12.
- de Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE. The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. *Kidney Int Suppl* 2005; (98):S25-9.
- Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351(13):1285-95.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13):1296-305.
- 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(8):1289-95.
- Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4(2):262-9.
- Djamali A, Kendzioriski C, Brazy PC, Becker BN. Disease progression and outcomes in chronic kidney disease and renal transplantation. *Kidney Int* 2003; 64(5):1800-7.
- Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(10):3015-26.
- Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002; 347(2):103-9.
- Kreis HA, Ponticelli C. Causes of late renal allograft loss: chronic allograft dysfunction, death, and other factors. *Transplantation* 2001; 71(11 Suppl):SS5-9.
- 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(2):411-22.
- Paul LC. Chronic allograft nephropathy: An update. *Kidney Int* 1999; 56(3):783-93.
- Kukla A, Adulla M, Pascual J, Samaniego M, Nanovic L, Becker BN, et al. CKD stage-to-stage progression in native and transplant kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(2):693-700.
- Sijpkens YWJ, Zwinderman AH, Mallat MJK, Boom H, De Fijter JW, Paul LC. Intercept and slope analysis of risk factors in chronic renal allograft nephropathy. *Graft* 2002; 5:108-13.
- Gill JS, Tonelli M, Mix CH, Pereira BJ. The change in allograft function among long-term kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(6):1636-42.
- Djamali A, Kendzioriski C, Brazy PC, Becker BN. Disease progression and outcomes in chronic kidney disease and renal transplantation. *Kidney Int* 2003; 64(5):1800-7.
- 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(9):2387-94.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1):31-41.
- Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51(6):1908-19.
- Serón D, Moreso F, Fulladosa X, Hueso M, Carrera M, Grinyó JM. Reliability of chronic allograft nephropathy diagnosis in sequential protocol biopsies. *Kidney Int* 2002; 61(2):727-33.
- Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic findings from 2-year 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(12):1736-40.
- 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(24):2326-33.
- Trivedi HS, Pang MM, Campbell A, Saab P. Slowing the progression of chronic renal failure: economic benefits and patients' perspectives. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(4):721-9.

## Stage-to-stage progression of chronic kidney disease in renal transplantation with chronic allograft dysfunction

Received: April 28, 2009 Accepted: August 19, 2009

### Abstract

Khalkhali H.R.<sup>1</sup>  
Hajizadeh E.<sup>\*1</sup>  
Kazemnezad A.<sup>1</sup>  
Ghafari Moghadam A.<sup>2</sup>

1- Department of Biostatistics,  
Faculty of Medical Science, Tarbiat  
Modares University

2- Department of Nephrology,  
Faculty of Medicine, Urmia  
University of Medical Sciences.

**Background:** Although the short-term results of kidney transplantation have improved greatly during the past decades, the long-term results have not improved according. Graft loss due to chronic allograft dysfunction (CAD) is a major concern in renal transplant recipients (RTRs). There is little data about disease progression in this patient population. In this paper, we investigated history of kidney function as the pattern, waiting time and rate of pass from intermediate stages in RTR with CAD.

**Methods:** In a single-center retrospective study, 214 RTRs with CAD investigated at the Urmia University Hospital Urmia, Iran from 1997 to 2005. Kidney function at each visit assessed with GFR. We apply NKF and K/DOQI classification of chronic kidney disease (CKD) staging system to determine pattern of disease progression per stage in this group of patients.

**Results:** The pure death-censored graft loss was 26% with mean waiting time 81.7 months. 100% of RTRs passed from stage I to II in mean waiting time 26.3 months. The probability of prognostic factors transition from stage II to III was 88.9% with mean waiting time 25.5 months, transition from III to IV was 55.7% with mean waiting time of 24.9 months and transition for stage 4 to IV was 53.5% with mean waiting time of 18.2 months. In overall rate of transition from stage i to j in patients with stage III at the beginning of the study (time of start CAD's process) was faster than others.

**Conclusions:** This study revealed, that kidney function in first year after transplantation is one of the most important II to III of survival probability per stage and death-censored graft loss. Therefore care of RTRs in first year could potentially increase long-term kidney survival.

**Keywords:** Renal transplantation, dysfunction, GFR, survival analysis.

\*Corresponding author: Department of  
Biostatistics, Faculty of Medical Science,  
Tarbiat Modares University, Tehran,  
P.O. Box: 14115-331, Iran.  
Tel: +98-21-82883810  
email: hajitm@yahoo.com