

Böbrek nakillerinde sağkalımı etkileyen faktörler

Factors affecting the survival in renal transplantations

Alper Uysal,¹ Damla Güneç,¹ Merve Oytun,¹ Mümtaz Yılmaz,² Devrim Bozkurt¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği tedavisinde hem sağkalım avantajı hem de yaşam kalitesinde yaptığı artışlar nedeniyle tercih edilen böbrek yerine koyma tedavisidir. Nakil sonrası yaşam süresini etkileyen alıcıya ait, donöre ait ve uygulanan tedaviye ait birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden bazıları donörün yaşı, adayın yaşı, eşlik eden hastalıkların varlığı ve derecesi, adayın ırkı, cinsiyeti ve nakil sonrası bağışıklık yitimi seviyesidir. Bu yazıda nakil sonrası sağkalımı etkileyen faktörler, yapılan çalışmaların sonuçları dahilinde incelenmiştir.

Anahtar sözcükler: Son dönem böbrek yetmezliği; faktörler; böbrek nakli; sağkalım.

ABSTRACT

Renal transplantation is the preferred renal replacement therapy due to both the advantage of survival and the increased quality of life in the treatment of end-stage renal failure. There are many factors related to the recipient, donor, and applied therapy that affect the posttransplant life expectancy. Some of these factors are donor age, recipient age, the presence and level of comorbid diseases, the race, sex, and the level of posttransplant immunosuppression. In this review, we examined the factors affecting the survival after transplantation within the results of the studies done.

Keywords: End-stage renal failure; factors; renal transplantation; survival.

Kronik böbrek yetmezliği temelinde yatan böbrek patolojisine bakılmaksızın son üç aydan uzun süren objektif böbrek hasarı veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 mL/dk/1.73 m²'nin altına inmesi olarak tanımlanmaktadır.^[1] Glomerüler filtrasyon hızı 15 mL/dakika'nın altına indiği zaman son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) evresinden bahsedilir.^[2] Kronik böbrek yetmezliği izleminde temel sorun; böbrek hastalığına yol açan etyoloji ne olursa olsun, böbrek işlevlerinin geri dönüşümsüz bir şekilde azalması sonucunda hastalığın SDBY evresine ilerlemesidir. Kronik böbrek hastalığı tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından yapılmış olan CREDIT çalışmasında Türkiye'de erişkin yaş grubunda

kronik böbrek hastalığı prevalansı %15.7 olarak bildirilmiştir.^[3]

Son dönem böbrek yetmezliği evresine ulaşan hastalar hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve böbrek nakli gibi böbrek yerine koyma tedavilerine ihtiyaç duyarlar.^[4] Renal replasman tedavilerinin ana amacı yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini artırmaktır. Renal replasman tedavileri arasında günümüzde en iyi yaşam süresine sahip tedavi böbrek nakli tedavisidir. Ayrıca renal replasman tedavisinin dezavantajları da vardır. Bu dezavantajlardan başlıcaları ameliyat sonrası kullanılan immünsüpresiflere bağlı enfeksiyon ve malignite gelişimidir. Ayrıca nakil sonrası görülen diyabetes mellitus ve hipertansiyon da böbrek nakli tedavisinin diğer

dezavantajlarıdır. Fakat Kanadada yapılan bir çalışmada böbrek naklinin artmış tüm mortalite risklerine ve hospitalizasyon sayılarına rağmen hemodiyaliz tedavisine kıyasla daha avantajlı olduğunu gösterilmiştir.^[5]

Günden güne gelişen immünsüpresif tedavilerin, nakil sonrasında artan deneyimlerinin ve komorbiditelerin daha kapsamlı ve etkili takibi sonucunda önceki yıllara göre böbrek nakli sağkalım oranları artmıştır. Amerikan Bilimsel Transplant Kayıt Rapor Sistemi (SRTR)'den alınan günümüz ve 10 yıl önceki 10 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında 10 yıl önceki %35-40 olan sağkalım oranı günümüzde %55-60'a kadar çıkmıştır.

Bu sağkalım oranlarını etkileyen alıcıya ait, donöre ait ve uygulanan tedaviye ait birçok faktör bulunmaktadır. Sağkalım oranlarının alıcıya ait faktörlerinin önceden bilinebilmesi kadavra nakil listelerinde bekleyen HD bağımlı hastalardan uygun adayın belirlenmesinde birtakım seçici faktörleri ortaya çıkartmıştır. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde UNOS merkezi alıcı adayı için tahmini nakil sonrası sağkalımı hesaplarken alıcı adayın yaşı, diyalize bağımlılık süresi, eşlik eden hastalıkları, önceki nakil öyküsü ve diyabet tanısını göz önünde bulundurmaktadır.

Yapılan birçok çalışmada hasta sağkalımını etkileyen birçok faktör bulunmuştur. Bu faktörlerden bazıları donörün yaşı, adayın yaşı, eşlik eden hastalık varlığı ve derecesi, adayın ırkı, cinsiyeti ve nakil sonrası immünsüpresyon seviyesidir. Avrupa'da yapılan 86 canlı ve 916 kadaverik nakli kapsayan bir çalışmada naklin bir yıl sonrasında görülen ölümlerin risk faktörleri arasında 40 yaşın üstünde olmak, erkek cinsiyet, kadaverik nakil, sigara kullanım öyküsü ve DM-HT tanısı görülmüştür.^[6]

HASTA SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1) Donör özellikleri

Yapılan bütün çalışmalarda canlı vericili nakil hastalarının sağkalımı kadaverik nakil hastalarına kıyasla daha yüksektir. Canlı nakil hastalarının beş yıllık sağkalım oranları %91 iken kadaverik nakil olan hastalarda bu oran ve nonextended olanlarda %84 extended olanlarda %70 düşmektedir.^[5,7]

Ayrıca sağkalımı etkileyen donör özelliklerinde bir diğeri ise donör yaşıdır UNOS'tan yapılan 50.000 üstünde nakil hastasını kapsayan bir yayında 55 yaş üstü alıcılar öncelikle donör yaş grubu olarak 0-17, 18-29, 30-41, 42-54 ve 55 yaş üstü olarak beş gruba ayrılmıştır. Grupların 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla 48, 46, 45, 37 ve 35 olarak bulunmuştur.^[8]

2) Alıcı yaşı

Böbrek nakline giden yaşlı hastaların mortalite oranları gençlere kıyasla daha yüksektir.^[9] Örneğin 2003 yılında SRTR'den alınan verilerden yapılan bir çalışmada 6-10 yaş arası yapılan canlı nakillerde bir ve beş yıllık sağkalım oranları %96 ve %85^[10] iken kadaverik nakil hastalarında bu oranlar %95 ve %77'dir.

Pediyatrik nüfusa göre düşük de olsa yaşlı nakil hastalarında bu oranlar beklendiğinden daha yüksektir. Altmış beş yaş üstü nakil sonrası bir ve beş yıllık sağkalım oranları %90 ve %70'tir. Bu oranlar da hasta yaş faktörünün alıcı seçiminde tek başına eliminasyon faktörü olarak düşünülmemesi gerektiğini göstermektedir.

3) Eşlik eden hastalıklar

Eşlik eden hastalıklar özellikle kardiyovasküler hastalıklar, nakil hastalarında sağkalım oranlarını ciddi şekilde etkilemektedir. Tek merkezli yapılan bir çalışmada yüksek komorbiditesi olan hastaların ameliyat sırası ve ilk üç aylık nakil sonrası dönemde beklenen yaşam sürelerini etkilediği gösterilmiştir.^[11]

Ayrıca primer olarak böbrekleri etkileyen sistemik hastalıkların örneğin polikistik böbrek hastalığı ve glomerülo nefritlerin sağkalım oranlarının DM ve HT'ye kıyasla daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında obezite de nakil hastalarında uzun dönem sağkalımı etkileyen risk faktörleri arasındadır.^[12,13]

- *Kardiyovasküler hastalıklar ve nakil hastalarında yaşam süresi*

Böbrek nakli hastaların ölüm nedenlerinin %50-60 oranında majör nedeni kardiyovasküler hastalıklar olarak görülmektedir ve böbrek nakli hastalarında KVS'ye bağlı ölüm insidansı yılda her yüz kişide birdir.^[14,15]

Kardiyovasküler hastalıkların nakil sonrası dönemde en önemli ölüm nedeni olarak bilinmesi

nakil öncesi kardiyovasküler sistemin detaylı şekilde değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır.

- *Diyabetes mellitus ve nakil sonrası sağkalım*

Diyabetes mellitus tanısı olan böbrek nakil hastalarında beş yıllık sağkalım oranları DM tanısı olmayanlara kıyasla daha düşüktür. Fakat bu sonuç diyaliz ile izlenen DM tanılı hastaların beş yıllık sağkalım oranlarına kıyasla daha iyidir.^[16,17] Ayrıca DM tanılı böbrek nakil hastalarında kardiyovasküler hastalıklar en önemli ölüm nedeni iken DM tanısı olmayan hastalarda enfeksiyon, malignite ölüm nedenlerinin arasında daha büyük paya sahiptir.^[18]

4) İmmünsüpresyon

Nakil sonrası uygulanan indüksiyon tedavisi, idame tedavisi ve akut rejeksiyonlar (red) için kullanılan immünsüpresif ilaçların hepsi nakil sonrası enfeksiyon için risk faktörüdür. Nakil sonrası erken dönem mortalitenin en sık nedenlerinden- dir. Ayrıca immünsüpresyon dozuyla ilişkili olarak ortaya çıkan greft reddinin ve enfeksiyonun nakil sonrası erken dönem greft disfonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[19,20]

5) Allograft fonksiyonu

Erken disfonksiyonun yaşam beklentisi üzerine etkisi bilinmesine rağmen bilgi ve araştırma kısıtlılığından dolayı erken disfonksiyonun uzun dönem yaşam beklentisi üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir.

600 kadaverik nakil hastasını kapsayan retrospektif bir çalışmada primer nonfonksiyonel greft (hiç fonksiyonel olmamış greft) kaybı olan grupta yükselen mortalite oranının greft disfonksiyon seviyesinin daha iyi olduğu gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür.^[21]

BÖBREK NAKİL HASTALARINDA ÖLÜM NEDENLERİ

Yaş grubuna göre ve nakil sonrası geçen süreye bağlı olarak nakil hastalarında ölüm nedenleri ve oranları değişebilmektedir.^[22,23]

Tek merkezli yapılan bir çalışmada 1970 ve 79 yılları arasında kardiyak, malignite ve serebrovasküler olay nedenli ölüm oranları 9.6/1.2/2.4 olarak görülürken 1990-99 arası bu oranlar 30.3/13.2/8'e yükselmiştir.^[23]

Kardiyovasküler nedenli ölüm oranı da ayrı yaş gruplarında değişebilmektedir. Örneğin 1994 ve 96

yılları arasında yapılan bir çalışmada ölüm yaşları 0-19, 20-44 ve 45-64, olarak sınıflandırıldığında 0-19 yaş grubu için kardiyak ölümler %18, enfeksiyona bağlı ölümler %25, maligniteye bağlı ölümler %16 oranında görülmüştür. 20-44 yaş grubunda kardiyak ölümler %33, enfeksiyona bağlı ölümler %17, maligniteye bağlı ölümler %8, olarak görülmüştür. 45-64 yaş grubunda ise kardiyovasküler ölümler %37, enfeksiyona bağlı ölümler %19, maligniteye bağlı ölümler %11 olarak görülmüştür.^[24]

SAĞKALIM AÇISINDAN BÖBREK NAKLİ VE HEMODİYALİZ

Yapılan birçok çalışmada diyaliz ile karşılaştırıldığında nakil hastalarında mortalite oranı daha düşük çıkmaktadır. Fakat bu oranların doğruluğu tartışmalıdır. Bu sonucu etkileyen en önemli etken nakil öncesi yapılan hasta elemeleridir. Birçok hasta eşlik eden hastalıkları ve yaşları yüzünden nakil listelerinde geri sıralarda kalırken daha az eşlik eden hastalıkları olan ve daha genç hastalar nakil tedavisine daha kolay erişebilmekte ve bu da tedavilerin mortalite oranlarını etkilemektedir.

Bu eşlik eden hastalıkların sağkalım çalışmaları üzerine etkilerini azaltmak için böbrek nakli olmuş hastalar ile böbrek nakli listesinde hemodiyaliz ile izlenen hastaları kapsayan çalışmalar dizayn edilmiştir.

Bu çalışmaların en büyüğü ve en kapsamlısı olan United States Renal Data System (USRDS)'de yapılan 230.000 hastayı kapsayan bir çalışmada nakil olmuş hastalarda sağkalımın nakil bekleyen hasta listelerine kıyasla daha iyi olduğunu göstermiştir. Ayrıca nakil sonrası iki haftalık dönem mortalite oranının nakil bekleyen gruba kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir.

GREFT SAĞKALIMINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Nakil sonrası ilk yıl greft sağkalım oranlarının artışına rağmen, uzun dönem greft sağkalım oranlarında artış görülmemiştir. Potent immünosüpresif ajanların kullanımı akut rejeksiyon riskini azaltsa da özellikle kalsinörin inhibitörlerine bağlı gelişen uzun dönem kronik allograft nefropati riski halen daha önemli bir sorundur.^[25]

A) Kısa dönem greft sağkalım oranlarını etkileyen faktörler;

i) Gecikmiş greft fonksiyonu

Gecikmiş greft fonksiyonu kısa dönem ve uzun dönem greft sağkalım oranlarını etkileyen önemli bir risk faktörüdür. Tek merkezli yapılan, 518 nakil hastasını kapsayan bir çalışmada, gecikmiş greft fonksiyonunun ilk yıl greft sağkalım oranlarını anlamlı derecede azalttığı görülmüştür.^[26]

ii) İnsan lökosit antijeni (HLA) antikorları

İnsan lökosit antijeni antikorlarının varlığının erken dönem greft reddi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada böbrek nakil alıcılarında HLA antikorlarının sıklık oranı %21 olarak tespit edilmiştir. 2000 üstünde böbrek nakil hastasını kapsayan bir çalışmada da, HLA antikorlarının bulunduğu grupta ilk bir yıl içinde greft kayıp oranları %6.6 olarak bildirilirken, HLA antikorları olmayan grupta bu oran %3.3 olarak bildirilmiştir.^[27]

iii) Greft özelliği

Greftin kadaverik ve canlı vericiden olması hasta sağkalım oranlarını etkilediği gibi greft sağkalım oranlarını da etkilemektedir. Greft sağkalım oranları ilk üç ayda kadaverik nakillerde %96 iken, canlı nakil olgularında bu oran %98 olarak bildirilmiştir. Aynı şekilde, ilk yıl greft sağkalım oranları da sırasıyla %92 ve %96'dır.^[28]

iv) Verici özellikleri

Verici yaşı hasta sağkalım oranlarını etkilediği gibi greft sağkalım oranlarını da etkilemektedir. Kadaverik böbrek nakli yapılan gruplarda yapılan çalışmada, verici yaşı kısa dönem greft sağkalım oranını etkileyen önemli bir faktör olarak saptanmıştır. Kadaverik nakillerde vericiler, 40 yaş altı ve 60 yaş üstü olarak gruplandırıldığında, kısa dönem greft rejeksiyon oranı 40 yaş altında diğer gruba kıyasla daha düşük bulunmuştur (HR: 2.35, %95 güven aralığı (GA) 1.85-3.00, p<0.0001). Ayrıca kadaverik nakil vericilerinin hastalıklarının da kısa dönem sağkalım oranlarını etkilediği bildirilmiştir. Ölüm nedeni inme olan kadaverik vericilerden alınan greftler, ölüm nedeni dolaşım yetmezliğine bağlı olan kadaverik vericilerden alınan greftler ile karşılaştırıldığında, soğuk iskemiye toleransın ilk gurupta daha iyi olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada, aynı

yaş gurubunda, verici ölüm nedeni farkının, greft sağkalımını etkilemediği gösterilmiştir.^[29]

B) Uzun dönem greft sağkalımını etkileyen faktörler

i) Akut rejeksiyon

Uzun dönem greft sağkalım oranlarını etkileyen en önemli risk faktörü, nakil hastalarında görülen akut rejeksiyonlardır.^[30]

ii) HLA uyumsuzluğu

Uzun dönem greft sağkalım oranı, donör ve vericinin HLA uyumsuzluk oranı ile ters orantılıdır. Kadaverik böbrek paylaşımında, HLA uyumu açısından düzenleme yapılırken, alıcıya ulaşma süresi ve soğuk iskemi süresi greft kaybı için risk faktörüdür. Fakat çalışmalarda HLA 'altı antijen' uyumunun, soğuk iskemi riskini önemsiz kıldığı gösterilmiştir. Mevcut veriler, altı antijen eşleşmiş kadavra böbreklerinin beş yıllık greft sağkalım oranlarının, böbreklerin 3 veya 36 saatlik soğuk iskemi süresine rağmen HLA uyumu olmayan grupta aynı olduğunu göstermektedir.

iii) Greft hasarı

Greft hasarı uzun dönem greft sağkalım oranlarında önemli rol oynamaktadır. Böbrek nakli işleminde; nakil böbrek alınırken, takılırken ve arada oluşa soğuk iskemi ve reperfüzyon hasarlanmasının ve ayrıca enfeksiyon varlığının, alıcı immün sistem hücrelerini antijenik olarak uyarak, rejeksiyon riskini artırdığı belirtilmektedir.^[31]

Özellikle serebrovasküler olaylara bağlı beyin ölümlerinde bu patofizyoloji işlemektedir. Travma veya intrakraniyal hemoraji nedeni ile görülen beyin ölümlerinde donör renal parankimi üzerine sağkalım süresini etkileyen patofizyolojik olaylar görülmektedir. Beyin ölümünde görülen intrakraniyal basınç artışı beyin ödemine yol açar. Beyin ödemi venöz konjesyona yol açarak beyin turgor basıncında artışa neden olur. Bu nedenle salgılanan katekalominler böbrekte vazokonstriksiyona ve endotel hasarına yol açar. Endotel hasarına bağlı olarak görülen renal enflamasyon sonucu adezyon faktörleri ve majör histokompatibilite kompleks artışı greft doku uyumunu etkiler.

İskemi ve reperfüzyon hasarı, erken ve uzun dönem greft sağkalım oranlarını etkileyen önemli risk faktörlerinden bir diğeridir. 3829 kadaverik nakli kapsayan bir çalışmada, soğuk iskemi süresi

30 saat olan hastaların greft disfonksiyon riski, iskemi süresi altı saat olanlara kıyasla %40 oranında artmıştır.^[32] Erken dönem greft sağkalım oranları için önemli bir risk faktörü olan gecikmiş greft fonksiyonun en önemli nedeni post-iskemik akut tübüler nekrozdur (ATN).^[33] Etyolojide iskemi-reperfüzyon hasarı ve uzun soğuk iskemi varlığı, özellikle >18 saat, söz konusudur. Tüm bu nakil yapılacak böbrekteki hasarlanmalar, kısa ve uzun dönem greft sağkalımını olumsuz etkiler.^[34]

Sitomegalovirüs seropozitifliğin varlığı, hastaların hem akut hem de kronik greft kaybına neden olur. Seronegatif alıcıların aldıkları seronegatif greftler, seropozitif greft alanlara kıyasla yüzde 10 daha yüksek greft sağkalımına sahiptir. Bu farklılık, enfeksiyona bağlı sitokin aktivasyonu ile ortaya çıkan renal parankim hasarına bağlı olabilir.^[35]

iv) Yetersiz greft kütlesi

Yetersiz parankimi olan greftlerin nakilinin greft disfonksiyonu ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Alıcıya göre daha yaşlı veya daha genç donörlerden yapılan nakillerde, alıcının ihtiyacından daha az sayıda nefron olacağı için, greft sağkalımı oranları olumsuz etkilenme riski taşır. Daha önce belirtildiği üzere donör yaşının hasta sağkalımı üzerine de etkisi vardır.^[36,37]

Bin yüz seksen dokuz böbrek alıcısını kapsayan bir çalışmada böbrek ağırlığının alıcı vücut ağırlığına oranı incelenmiş ve bu oranın izlemde görülen proteinüri, glomerülosklerosis ve greft kaybıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[38]

v) Nakil sonrası dönemde hipertansiyon ve hiperlipidemi

Nakil sonrası dönemde görülen hipertansiyonun, greft uzun dönem sağkalım oranlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir.^[39] Ayrıca hiperlipidemi, kalp ve böbrek nakil alıcıları dahil tüm hastalarda arteroskleroz ve koroner arter hastalığı için belirlenmiş bir risk faktörüdür ve greft kaybına da neden olmaktadır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M, Sequist TD. Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. *Am J Med* 2016;129:153-62.
2. Anderson J, Glynn LG. Definition of chronic kidney disease and measurement of kidney function in original research papers: a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2793-8.
3. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1862-71.
4. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015;385:1975-82.
5. Tennankore KK, Kim SJ, Baer HJ, Chan CT. Survival and hospitalization for intensive home hemodialysis compared with kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2113-20.
6. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1672-9.
7. Evans RW, Orians CE, Ascher NL. The potential supply of organ donors. An assessment of the efficacy of organ procurement efforts in the United States. *JAMA* 1992;267:239-46.
8. Keith DS, Demattos A, Golconda M, Prather J, Norman D. Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1086-91.
9. Becker BN, Becker YT, Pintar TJ, Collins BH, Pirsch JD, Friedman A, et al. Using renal transplantation to evaluate a simple approach for predicting the impact of end-stage renal disease therapies on patient survival: observed/expected life span. *Am J Kidney Dis* 2000;35:653-9.
10. The 2003 SRTR report on the state of transplantation. *Am J Transplant* 2004;4 (Suppl 9):54.
11. Wu C, Evans I, Joseph R, Shapiro R, Tan H, Basu A, et al. Comorbid conditions in kidney transplantation: association with graft and patient survival. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3437-44.
12. Abbott KC, Glanton CW, Trespalacios FC, Oliver DK, Ortiz MI, Agodoa LY, et al. Body mass index, dialysis modality, and survival: analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney Int* 2004;65:597-605.
13. Glanton CW, Kao TC, Cruess D, Agodoa LY, Abbott KC. Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney Int* 2003;63:647-53.
14. Yeo FE, Villines TC, Bucci JR, Taylor AJ, Abbott KC. Cardiovascular risk in stage 4 and 5 nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:116-33.

15. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82:603-11.
16. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:25-9.
17. Lufft V, Dannenberg B, Schlitt HJ, Pichlmayr R, Brunkhorst R. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus type I after kidney transplantation: a case-control study. *Clin Nephrol* 2004;61:238-45.
18. Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, Stegall MD, Kudva Y. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am J Transplant* 2008;8:593-9.
19. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Infectious disease complications of renal transplantation. Kidney Int* 1993;44:221-36.
20. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. Association of antibody induction with short- and long-term cause-specific mortality in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:769-72.
21. Woo YM, Jardine AG, Clark AF, MacGregor MS, Bowman AW, Macpherson SG, et al. Early graft function and patient survival following cadaveric renal transplantation. *Kidney Int* 1999;55:692-9.
22. United States Renal Data System. 2003 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2004;42 (Suppl 5):S1.
23. Howard RJ, Patton PR, Reed AI, Hemming AW, Van der Werf WJ, Pfaff WW, et al. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation* 2002;73:1923-8.
24. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1545-9.
25. Kasiske BL, Gaston RS, Gourishankar S, Halloran PF, Matas AJ, Jeffery J, et al. Long-term deterioration of kidney allograft function. *Am J Transplant* 2005;5:1405-14.
26. Quiroga I, McShane P, Koo DD, Gray D, Friend PJ, Fuggle S, et al. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1689-96.
27. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2004;4:438-43.
28. US Transplant <http://www.ustransplant.org> [Accessed on February 10, 2010].
29. Summers DM, Johnson RJ, Hudson A, Collett D, Watson CJ, Bradley JA. Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: a cohort study. *Lancet* 2013;381:727-34.
30. Pallardó Mateu LM, Sancho Calabuig A, Capdevila Plaza L, Franco Esteve A. Acute rejection and late renal transplant failure: risk factors and prognosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 3:iii38-42.
31. Lu CY, Penfield JG, Kielar ML, Vazquez MA, Jeyarajah DR. Hypothesis: is renal allograft rejection initiated by the response to injury sustained during the transplant process? *Kidney Int* 1999;55:2157-68.
32. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int* 2015;87:343-9.
33. Lim EC, Terasaki PI. Earlygraftfunction. In: Terasaki PI, editor. *Clinical Transplants 1990*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1991.
34. Opelz G, Döhler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation* 2007;83:247-53.
35. Waldman WJ, Knight DA. Cytokine-mediated induction of endothelial adhesion molecule and histocompatibility leukocyte antigen expression by cytomegalovirus-activated T cells. *Am J Pathol* 1996;148:105-19.
36. Brenner BM, Milford EL. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 1993;21(5 Suppl 2):66-72.
37. de Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis II, Ringers J, Rosendaal FR, Claas FH, et al. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1538-46.
38. Giral M, Foucher Y, Karam G, Labrune Y, Kessler M, Hurault de Ligny B, et al. Kidney and recipient weight incompatibility reduces long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1022-9.
39. Sanders CE Jr, Curtis JJ. Role of hypertension in chronic renal allograft dysfunction. *Kidney Int Suppl* 1995;52:S43-7.