

מאמר מקורי

השלכות ארוכות-טווח של תרומת כליה

חן נ' אברהים MD; רוברט פולי MB, BS; ליפינג טאן MD; טייסון רוג'רס MS; רוברט פ' ביילי LPN; הונגפיי גואו PhD; סינתיה ר' גרוס PhD; ארתור ג' מטס MD

תקציר

רקע

השלכותיה ארוכות הטווח של תרומת כליה על ידי תורם חי מעוררות עניין הולך וגובר. עיקר העדויות מצביע על כך שלתורמי כליה חיים הישרדות דומה לזו של בלתי תורמים ושהסיכון שלהם למחלת כליות סופנית (ESRD) אינו גבוה יותר. מחקרים קודמים כללו מספרים נמוכים יחסית של תורמים ותקופת מעקב קצרה.

שיטות

במחקר זה בדקנו את מצב החיות והסיכון ל ESRD לכל אורך החיים בקרב 3698 תורמי כליה שתרמו כליה בשנים 1963 עד 2007. משנת 2003 ועד 2007 מדדנו גם את קצב הסינון הגלומרולרי (GFR) והפרשת אלבומין בשתן, וכן בצענו הערכה של תפוצת יתר לחץ דם, מצב הבריאות הכללי ואיכות החיים של 255 תורמים.

תוצאות

הישרדותם של תורמי כליה הייתה דומה לזו של קבוצת הביקורת שכללו התאמה לפי גיל, מין וגזע או קבוצה אתנית. מחלת כליות סופנית התפתחה אצל 11 תורמים, שיעור של 180 מקרים למיליון בני אדם בשנה בהשוואה של 268 למיליון בשנה באוכלוסיה הכללית. בממוצע (\pm סטטיית התקן) 12.2 ± 9.2 שנים לאחר התרומה, אצל 85.5% מקרב תת-הקבוצה של 255 התורמים נמצא GFR של 60 מ"ל לדקה ל 1.73 מ"מ² של שטח פני הגוף או יותר, 32.1% לקו ביתר לחץ דם ואצל 12.7% נמצאה אלבומינוריה. גיל מבוגר יותר ומדד מסת הגוף גבוהים יותר, אך לא זמן רב יותר מאז התרומה, נקשרו גם ל GFR נמוך יותר מ 60 מ"ל לדקה ל 1.73 מ"מ² וליתר לחץ דם. אמנם, זמן רב יותר מאז התרומה נקשר באופן בלתי תלוי לאלבומינוריה. לרוב התורמים היו ציוני איכות חיים שהיו טובים מהנורמה באוכלוסיה, ותפוצתן של מחלות רקע הייתה דומה לזו של קבוצת הביקורת שבסקר הבריאות והתזונה הלאומי (NHANES) התואמות במדדי גיל, מין וגזע או מוצא אתני ומדד מסת גוף.

מסקנות

נראה שההישרדות והסיכון ל-ESRD בקרב תורמי כליה שנבחרו בקפידה דומים לאלה של האוכלוסיה הכללית. לרוב התורמים שנבדקו היה GFR שמור, הפרשת אלבומין תקינה ואיכות חיים מצוינת.

Hassan N. Ibrahim, M.D., Robert Foley, M.B., B.S., LiPing Tan, M.D., Tyson Rogers, M.S., Robert F. Bailey, L.P.N., Hongfei Guo, Ph.D., Cynthia R. Gross, Ph.D., and Arthur J. Matas, M.D.

מהמחלקה לרפואה (H.N.I., L.T.,T.R) ולכירורגיה (R.F.B., A.J.M), החטיבה לביו-סטטיסטיקה והמשרד למחקר קליני (H.G) ובית הספר לרוקחות ובית הספר לסייעוד (CRG), אוניברסיטת מינסוטה והקבוצה לחקר מחלות כרוניות (RF) שניהם במיניאפוליס. בקשות להעתקים יש לשלוח אל דר' אברהים במחלקה למחלות כליה ויתר לחץ דם, אוניברסיטת מינסוטה, Suite 353, 717 Delaware St., SE, Minneapolis, MN 55414 או ibrah007@umn.edu

N Engl J Med 2009;360:459-69.

כל הזכויות שמורות © 2009
Massachusetts Medical Society

Translated with permission of the
New England Journal of Medicine
(by Elisheva Hershler) for Matnat
Chaim.

תרגום לעברית (על ידי אלישבע הרשלר)
באישור NEJM עבור עמותת מתנת חיים

(Social Security Administration Death Master File). אדם נכלל ברישום זה אם הועבר תשלום הביטוח החד-פעמי שלו או שלה לפי בקשת קרוב משפחה, עורך דין, או בית לוויות. נוכחות ESRD נבדקה באמצעות דיווחי הנתרמים והמושתלים עצמם.

בדצמבר 2003 יזמנו מאמץ מקיף ליצירת קשר עם כל האנשים שתורמו כליה לאחר 1963. חיפשו בספרי טלפונים ובאינטרנט ואף בקשו ממושתלים את פרטי הקשר של התורם שלהם. מהתורמים שהצלחנו לאתר בקשו לקבל עדכון על מצבם הבריאותי ואת תוצאות בדיקות השתן והקריאטינין בסרום, אם ישנן כאלה. בשנת 2003 עם תחילת המפעל הרכבנו רשימות של תורמים שידוע שהם בחיים (נכון לדצמבר 2003) וריבדנו אותן לפי מין ומספר השנים שחלפו מאז התרומה (במרווחים של 3 שנים). השתמשנו בנקודת התחלה אקראית בתוך כל רשימה מרובדת כדי לייצר מספרים אקראיים לבחירת 5% עד 10% מהתורמים (185 עד 370 בסך הכל) מכל רובד אשר יתבקשו לעבור בדיקות GFR. הצלחנו ליצור קשר עם שמונים אחוזים מן התורמים שנבחרו באופן זה ו-255 תורמים עברו בדיקות GFR. במקרים שבהם התורם הנבחר סרב להשתתף, אותה שיטה שימשה ליצירת קשר עם תורם חדש מאותו הרובד. על כן, בהגדרה, כל התורמים שעברו בדיקת GFR תרמו כליה בשנת 2000 או לפני כן. כל המחקרים אושרו על ידי ועדת הסיניקי באוניברסיטת מינסוטה וכל המשתתפים מסרו הסכמה מדעת בכתב.

קביעת GFR נעשתה על בסיס פניו איוהקסול, וקצב פניו אלבומין מהשתן חושב לפי היחס אלבומין-קריאטינין בדגימת שתן משעת בוקר מוקדמת¹¹ (ראה נספח השלמות, המצורף לנוסח המלא של מאמר זה באתר NEJM.org). לחץ דם נמדד שלוש פעמים במצב ישיבה והערך הממוצע נרשם. נוכחות יתר לחץ דם נקבעה במקרים שהתורם נזקק לתרופות נגד יתר לחץ דם או כאשר נמצא שהתורם אינו נוטל תרופות נגד יתר לחץ דם אך ממוצע קריאות לחץ הדם שלו היה מעל 140/90 מ"מ כספית. במועד בדיקת ה-GFR התורמים התבקשו למלא שאלון מחקר תוצאות רפואיות בן 36 סעיפים (Medical Outcomes Study 36-Item), גרסה 1, או בן 12 סעיפים, גרסה 2, סקר בריאות כללית הטופס הקצר SF-12 או SF-36, בהתאמה^{12,13} על מנת להעריך את איכות חייהם (ראה נספח השלמות).

השתלת כליה, במיוחד מתורם חי, היא הטיפול הנבחר עבור רוב המטופלים החולים במחלת כליות סופנית (ESRD).¹ התוצאות המיטביות המתקבלות בהשתלת כליה מתורם חי הובילו לעליה במספר ההשתלות המתבצעות בשיטה זו.²

נראה כי תוחלת החיים של תורמי כליה דומה לזו של בלתי תורמים ואולי אף ארוכה יותר, כפי שהוצע במחקר אחד.³ אולם, לפחות שני דיווחים מתארים תורמים בארצות הברית אשר בהמשך הגיעו לרשימת ההמתנה לתרומת כליה.^{4,5} למרות שלא נראה שהסיכון ל-ESRD בקרב תורמים גבוה יותר, ולמרות שמחקרי חתך רחב מדווחים על העדר עליות רציניות ברמות הקריאטינין בסרום לתקופה של עד 30 שנה אחרי התרומה,⁶⁻¹⁰ מחקרים כאלה אמדו את קצב הסינון הגלומרולרי (GFR) לפי ריכוז הקריאטינין בסרום, ואורך תקופת המעקב ומספר הנבדקים שנחקרו היו יחסית מוגבלים. המחקר הנוכחי בדק את מצב החיות ואת הסיכון ל-ESRD בקרב מספר גדול של תורמי כליה ואף השווה את מצבם הבריאותי לזה של ביקורות. על מנת להתגבר על מגבלותיהם של מחקרים קודמים, תפקוד הכליה נבדק על ידי מדידת GFR והפרשת אלבומין בשתן בקרב 255 תורמים אשר תרמו כליה 3 עד 45 שנים לפני תחילת המחקר.

שיטות

אולוסיית המחקר

מנובמבר 1963 ועד דצמבר 2007, התבצע באוניברסיטת מינסוטה 3698 כריתות כליה בתורמים חיים. על התורמים הפוטנציאליים היה להיות חופשיים מסוכרת ויתר לחץ דם וערך ה-GFR גבוה מ-80 מ"ל לדקה ל-1.73 מ² שטח פני הגוף. דרישות אלה משקפות את אופן העבודה הנהוג במרבית מרכזי ההשתלה. התורמים מסרו היסטוריה רפואית מלאה ועברו בדיקה גופנית וכן דימות הכליות וכלי הדם. התורמים עברו בדיקות דם מקיפות לשלילת מחלות כבד, זיהומים פעילים ומחלות מערכתיות. בשום מקרה לא התקבלו תורמים פוטנציאליים הלוקים ברמה כלשהי של אלבומינוריה (המוגדרת כיחס אלבומין-קריאטינין בשתן <0.02 לפחות פעמיים).

בדקנו את מצב החיות של תורמים נכון לתאריך 31 בדצמבר 2007 באמצעות רישומי התשלומים של מנהלת הביטוח הלאומי בארה"ב בתיק האב למקרי מוות

ניתוח סטטיסטי

והתזונה הלאומיים (NHANES) מהשנים 2003-2004 וכן 2005-2006 שעבורם היו נתונים מביקורת מעבדה לאחר צום.¹⁵ במסגרת NHANES נעשה שימוש בשיטות הסתברותיות כדי לייצר מדגם מחקר המייצג את האוכלוסייה הבלתי-חוסה בארצות הברית. לצורך ניתוח זה, הותאמו לכל התורמים ביקורות ממאגר NHANES ביחס של 1:1 לפי גיל (במרווחים של שנה אחת), מין, גזע או מוצא אתני ומדד מסת גוף (המשקל בקילוגרם מחולק בריבוע הגובה במטרים) במועד מדידת GFR (<math>30 < 30</math> לעומת $>= 30$). ניתוח דומה נערך בקרב תורמים אשר תרמו כליה לפני יותר מ-20 שנה, על מנת להשוות בין אלה שנמדדו אצלם GFR (55 תורמים) לבין אלה שאצלם לא נמדד GFR אך שבדיקות המעבדה שלהם ועדכוני מצבם הבריאותי היו זמינים (1035).

ציוני SF-12 ו-SF-36 סוכמו כציון סכום של בריאות גופנית וציון סכום של בריאות נפשית באמצעות האלגוריתמים והנורמות של אוכלוסיית ארצות הברית המצויים במדריכי השימוש של SF-12 ו-SF-36, בהתאמה.^{12,13} ערכי מדדי סכום הבריאות הפיזית והבריאות הנפשית עברו תיקון כציוני T (עם ממוצע ± 50 טקן) [10]. הבדלים מותאמי גיל ומין בציוני מדד סכום הבריאות הגופנית ומדד סכום הבריאות הנפשית חושבו על ידי הפחתת הנורמה עבור קבוצת המין-לפי-גיל המתאימה מציון T הנצפה. ציוני T והפרשים מותאמים מ SF-12 ו SF-36 צורפו יחד לצורך הניתוח. מבחני Z חד-מדגמיים דו-זנביים שימשו להשוואת ציוני T ממוצעים מתוקננים עבור סכמי בריאות גופנית ובריאות נפשית כאשר הממוצע הנורמטיבי לייחוס הוא 50. מתאמי פירסון שימשו להערכת הקשר בין ציוני הסיכומים עם הפרש מותאם של SF-12 ו-SF-36 לבין הזמן מאז התרומה. כל ערכי P המדווחים הינם דו-צדדיים ואינם מותאמים לבחינה מרובה.

תוצאות

הישרדות

נכון ל-31 בדצמבר 2007, היה בידינו תיעוד כי סך 3404 מכלל 3698 התורמים היו בין החיים, 268 נפטרו ו-26 היו נתינים זרים ומצב חיותם היה בלתי ידוע. מספר התורמים שנפטרו לפני תחילת המחקר הוא 196, ו-72 נפטרו במהלך תקופת המחקר (דצמבר 2003 עד דצמבר 2007). סיבת המוות היתה בלתי ידועה עבור 162 תורמים, ומחלת לב וכלי הדם היתה סיבת המוות של 30% מיתר 106 האנשים. למעט התורמים שהיו נתינים זרים, נראה כי הישרדות התורמים דומה לזו של

משתנים שמיים מוצגים כאחוזים ומשתנים רציפים כממוצעים וסטיות תקן. השווינו הסתברויות הישרדות עבור תורמי כליה לאלה של האוכלוסייה הכללית באמצעות טבלאות חיים של מאגר התמותה האנושית (Human Mortality Database), המשלב נתונים אודות הישרדות ושעורי תמותה מהמרכז הלאומי לנתוני בריאות סטטיסטיות (National Center for Health Statistics) ונתונים ממקורות אחרים.¹⁴ הסתברויות הישרדות הצפויה חושבו בנפרד, לפי מין, בהפרשים של שנה קלנדרית אחת. עבור תורמים שהיו בני 40 במועד התרומה בשנת 1990, שיעור התמותה הצפוי בשנה הראשונה הוא השיעור הקיים בקרב אנשים באוכלוסייה הכללית שהיו בני 40 בשנת 1990, והשיעור הצפוי בשנה השניה הוא השיעור הקיים עבור אנשים באוכלוסייה הכללית שהיו בני 41 בשנת 1991. תהליך זה עודכן מדי שנה. שיעור ESRD באוכלוסייה הכללית התקבל מדו"ח של מערך הנתונים הכליטיים של ארצות הברית (United States Renal Data System)¹. מאחר ורובם המכריע של התורמים היו לבנים, עשינו שימוש בשיעור ההיארעות הכללי המתואם עבור לבנים משנת 2005 שהוא 268 מקרים ל-1 מיליון אנשים בשנה.

ניתוחי הישרדות ו-ESRD היו ניתוחי המשך וכל הביקורים לצורך קביעת GFR וכן הניתוחים הנוגעים לאיכות חיים הוגדרו מראש. יחסי אלבומין-קריאטינין עברו טרנספורמציה לוגריתמית. התאמנו מודלים של רגרסיה-לוגיסטית באמצעות שיטת ברירה לאחור של GFR נמוך מ-60 מ"ל לדקה ל 1.73 מ^2 , אלבומינוריה (מיקרואלבומינוריה ומקוראלבומינוריה צורפו) ויתר לחץ דם, עם המשתנים המפקחים גיל, גיל במועד התרומה, מין, זמן שחלף מאז התרומה, לחץ דם סיסטולי, לחץ דם דיאסטולי, מדד מסת גוף, מצב עישון ו-GFR בנקודת ההתחלה שהתקבל ממשוואת המחקר לתאמת התזונה במחלת כליות (MDRD). לשם הכללתם במודלים של רגרסיה לוגיסטית, ערכי P נמוכים מ-0.10 נחשבו כמצביעים על מובהקות סטטיסטית. עבור שאר הניתוחים, ערכי P נמוכים מ-0.05 נחשבו כמצביעים על מובהקות סטטיסטית. השתמשנו במבחן T למדגמים מזווגים כדי להשוות את GFR, לחץ דם סיסטולי ודיאסטולי, ויחס אלבומין-קריאטינין של תורמים שעברו מדידות חוזרות. השתמשנו בתוכנת SAA, גרסה 9.1 (מכון SAS) ובחבילת R בכל הניתוחים.

תורמים שנמדדו אצלם GFR הושוו לביקורות שהותאמו להם. הביקורות היו נבדקים מסקרי בדיקות הבריאות

N ENGL J MED 360;5 NEJM.ORG JANUARY 29, 2009

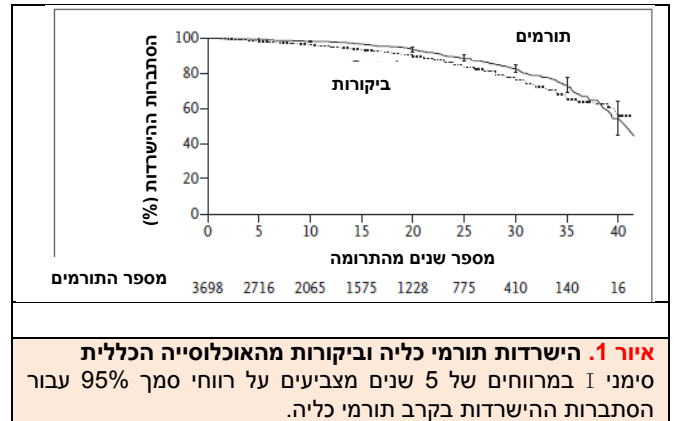
GFR והפרשת חלבון בשתן

עלה בידינו ליצור קשר עם 2949 מבין 3404 תורמים שידוע היה שהם בין החיים בתאריך 31 בדצמבר 2007. בשנת 2003 עם תחילת המפעל, בוצעו 3162 תרומות כליה מתורמים חיים, 2199 מבין התורמים הסכימו למסור עדכוני מצב חיוניות ולדווח על תוצאות בדיקות מעבדה. מבין 2199 אלה, 255 (המייצגים 6.9% ממאגר התורמים הכללי, 11.6% מכלל אלה שנוצר עמם קשר ו-14.3% מתוך 1785 תורמים שהוזמנו לעבור בדיקת GFR איוהקסול) הסכימו לחזור לשם ביצוע בדיקה מסודרת של GFR.

הגיל הממוצע של תורמים שעברו הערכה מסודרת היה 41.1 ± 11.0 שנים במועד התרומה ו- 53.2 ± 10.0 במועד בדיקת GFR איוהקסול. 61.6% מהתורמים היו נשים ו-98.8% היו לבנים. ממועד התרומה חלפו 12.2 ± 9.2 שנים ו-43.1% מהתרומות התרחשו לפני יותר מ-10 שנים. גילם של 255 התורמים שחזרו לביצוע מדידת GFR איוהקסול היה גבוה מזה של 3443 התורמים שלא עשו זאת (41.1 ± 11.0 לעומת 38.4 ± 11.7 שנים, $P < 0.001$) ומועד התרומה היה סמוך יותר (לפני 13.7 ± 9.2 לעומת 16.3 ± 11.0 שנים). אך, פרט לזאת שתי הקבוצות היו דומות.

ממוצע רמת הקריאטינין בסרום במועד התרומה היה 0.9 ± 0.2 מ"ג לדציליטר (88 ± 74 מיקרומול לליטר). GFR (לפי האומדן שהתקבל מתוך משוואת המחקר של MDRD) היה 84.0 ± 13.8 מ"ל לדקה ל-1.73 מ². במועד זה נמדד GFR איוהקסול (12.2 ± 9.2 שנים לאחר התרומה) וממוצע רמת הקריאטינין בסרום היה 1.1 ± 0.2 מ"ג לדציליטר (19 ± 98 מיקרומול לליטר) וה-GFR המשוער היה 63.7 ± 11.9 מ"ל לדקה ל-1.73 מ². אומדן ה-GFR במועד בדיקת GFR איוהקסול היה $76 \pm 12\%$ מה-GFR במועד התרומה. גיל צעיר יותר במועד התרומה, זמן ארוך יותר מאז התרומה ואומדן GFR גבוה יותר במועד התרומה נקשרו לעליה מפצה גבוהה יותר ב-GFR המשוער בכליה הנותרת.

לרוב התורמים שאצלם GFR נמדד (85.5%) נמצא GFR איוהקסול גבוה מ-60 מ"ל לדקה ל-1.73 מ². לאף אחד מהם לא היה שיעור פחות מ-30 מ"ל לדקה ל-1.73 מ². זמן רב יותר מאז התרומה נקשר עם GFR איוהקסול גבוה יותר, אך גם עם שיעור הפרשה גבוה יותר של אלבומין (איור 2). מקדם השיפוע ליחסי הגומלין בין GFR איוהקסול והזמן מאז התרומה היה 0.20 (רווח סמך 95%, מ-0.05 עד 0.36, $P = 0.01$) המצביע על כך



איור 1. הישרדות תורמי כליה וביקורות מהאוקלוסייה הכללית סימני I במרווחים של 5 שנים מצביעים על רווחי סמך 95% עבור הסתברות הישרדות בקרב תורמי כליה.

הביקורות מהאוקלוסייה הכללית, אולם לא ניתן היה לבצע השוואה פורמלית משום שבטבלאות החיים של המרכז הלאומי לנתונים סטטיסטיים בתחום הבריאות (National Center for Health Statistics) אין רווח סמך להסתברות של הישרדות באוקלוסייה הכללית (איור 1).

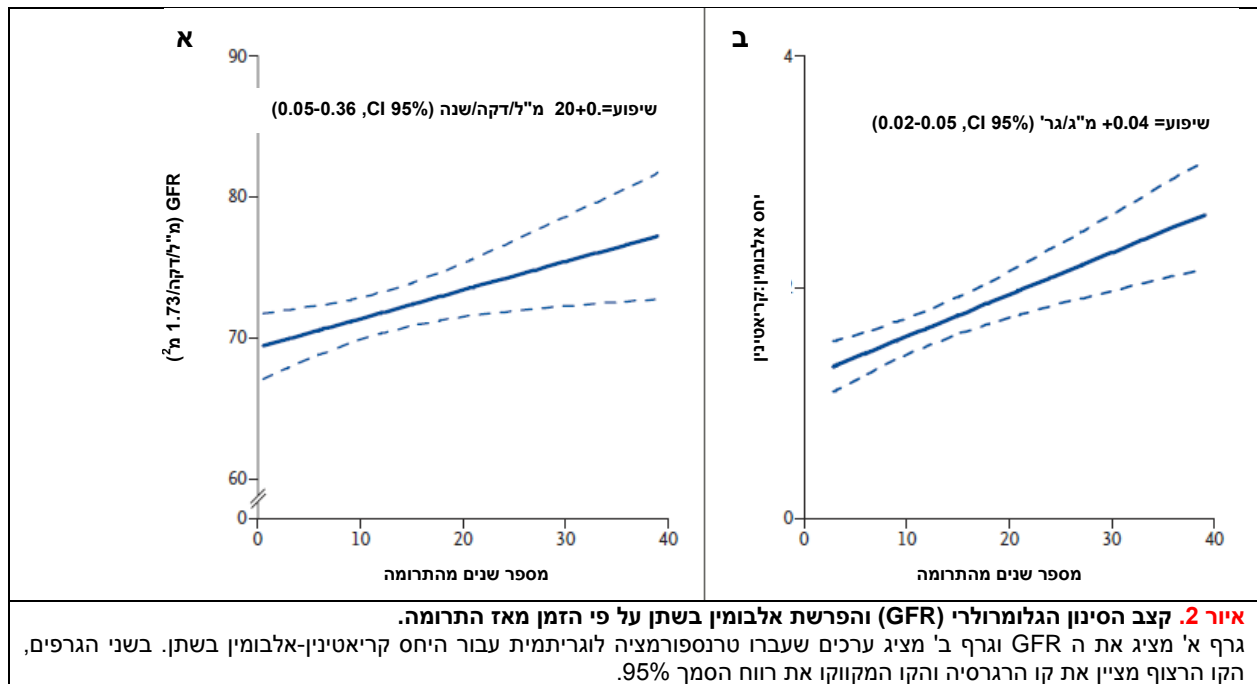
סיכון למחלת כליות סופנית

מחלת כליות סופנית (ESRD) הדורשת דיאליזה או השתלה התפתחה אצל 11 תורמים 22.5 ± 10.4 שנים לאחר התרומה, 7 מהם היו נשים ו-8 היו לבנים. כל התורמים תרמו כליה לבן משפחה ו-7 מקרים היו תרומות לאחאים. הסיבות ל-ESRD במושתלי הכליה של 11 התורמים האלה היו סוכרת מסוג 1 (4 מושתלים), יתר לחץ דם (2), גלומרולונפריטיס (2), הפרעה חסימתית בדרכי השתן (1), תסמונת המוליטית אורמית (1) ודלקת כליות אינטרסטיציאלית (1). אצל 3 מבין 11 התורמים גורם ה-ESRD היה זהה לזה של האח או האחות המושתלים: תסמונת המוליטית אורמית (תורם אחד), יתר לחץ דם (1) וגלומרולונפריטיס (1). הגורמים ל-ESRD אצל 8 התורמים האחרים היו יתר לחץ דם (2 תורמים), סרטן תאי הכליה (1), סקלרודרמה (1), ובלתי ידוע (4).

מדידות של רמות קריאטינין בסרום היו קיימות עבור 232 תורמים שנפטרו מ-1 עד 10 שנים לפני פטירתם. הרמה הממוצעת היתה 1.2 ± 0.2 מ"ג לדציליטר (107 ± 18 מיקרומול לליטר). מבין התורמים שנפטרו, לא היו כאלה שדיווחו לפני כן על צורך בדיאליזה או בהשתלה במהלך ההתקשרויות המרובות שלנו עמם. לכן, נראה כי אומדן שיעור היארעות ESRD אצל תורמים הוא 180 למיליון בני אדם לשנה, בהשוואה לשיעור היארעות מתואם כולל של 268 למיליון בני אדם לשנה באוקלוסייה הלבנה של ארצות הברית.

Long-Term Consequences of Kidney Donation

השלכות ארוכות-טווח של תרומת כליה



הירידה הייתה ב-0.34 מ"ל לדקה ל-1.73 מ² לשנה (רווח סמך של 95% 0.14 עד 0.55) ובקרב הנשים 0.60 (רווח סמך 95% 0.43 עד 0.78). כל 255 התורמים הוזמנו לחזור אחרי 3 שנים לבדיקה שניה של GFR איוהקסול ועד כה אף אחד מהם לא סרב. נכון להיום, 38 תורמים שתרמו כליה 11.7±7.7 קודם לכם עברו שתי מדידות של GFR איוהקסול. בהשוואה לאלה עם מדידה יחידה, תורמים אלה היו מבוגרים יותר במועד המדידה הראשונה (57.9±11.1 לעומת 52.4±9.6 שנים, P<0.001) ומבוגרים יותר במועד התרומה (43.8±8.4 לעומת 41.1±11.0, P=0.04). אולם, ל-38 תורמים אלה היו רמות קריאטינין ואומדן GFR במועד התרומה שהיו דומים לאלה של האחרים מקבוצת 255 התורמים (קריאטינין בסרום, 0.99±0.1 ו 1.00±0.9 מ"ג לדציליטר [79.6±16.8 ו 88.4±79.6 מיקרומול לליטר], בהתאמה [P=0.20], אומדן GFR, 82.6±15.4 ו-83.4±15.8 מ"ל לדקה ל-1.73 מ², בהתאמה [P=0.80]). GFR איוהקסול נשאר יציב בתורמים בעלי שתי מדידות GFR רצופות (69.4±12.7 ו 67.7±8.5 מ"ל לדקה ל-1.73 מ²), עם ירידה של 3.8±0.6 מ"ל לדקה ל-1.73 מ² לשנה, בלבד. לחץ הדם וכן יחס אלבומין-קריאטינין נשארו בעיקרם ללא שינוי בתורמים בעלי שתי מדידות GFR רצופות (לחץ סיסטולי, 124.3±15.0 ו 124.0±16.6 מ"מ כספית, לחץ דיאסטולי

שכל שנה אחרי התרומה נקשרה בעליה של 0.20 מ"ל לדקה ל-1.73 מ² ב-GFR איוהקסול. מבין 255 התורמים, ל-87.3% הייתה נורמאלבומינוריה, ל-11.5% הייתה מיקרואלבומינוריה, ורק ל-1.2% הייתה מקרואלבומינוריה. אצל אף אחד מ-255 התורמים לא נמצאו גם GFR איוהקסול נמוך מ-45 מ"ל לדקה ל-1.73 מ² וגם אלבומינוריה. מאחר ואלבומינוריה היא סימן ההיכר לנזקי הסנתת יתר, השווינו את אומדן ה-GFR במועד התרומה ובמועד הביקור האחרון בין התורמים שיש להם אלבומינוריה ואלה ללא אלבומינוריה (מיקרואלבומינוריה או מקרואלבומינוריה). במועד התרומה, לאלה שבהם האלבומינוריה התפתחה יותר מאוחר היה אומדן GFR גבוה יותר בקו ההתחלה בהשוואה לאלה שבהם לא התפתחה אלבומינוריה, אם כי ההבדל לא היה מובהק (88.4±13.4 לעומת 82.6±15.9 מ"ל לדקה ל-1.73 מ², P=0.08). בקרב התורמים שבהם נמדד GFR איוהקסול, היה השיעור 75.7±13.0 מ"ל לדקה ל-1.73 מ² עבור אלה עם אלבומינוריה, בהשוואה ל-71.2±11.5 מ"ל לדקה ל-1.73 מ² עבור אלה ללא אלבומינוריה (P=0.04).

GFR איוהקסול הנמדד היה ביחס הפוך לגיל ונמצאה ירידה של 0.49 מ"ל לדקה ל-1.73 מ² לשנה (רווח סמך של 95% 0.34 עד 0.62) ב-GFR. בקרב הגברים,

Long-Term Consequences of Kidney Donation

השלכות ארוכות-טווח של תרומת כליה

גם עישון, לא נקשרו לסיכון זה (טבלה 1). אולם, הזמן מאז התרומה נקשר באופן מובהק להתפתחות אלבומינוריה (יחס הסיכויים 1.12, רווח סמך 95% 1.05 עד 1.20, $P < 0.001$). הסיכוי להתפתחות אלבומינוריה היה קטן יותר אצל נשים. הסיכון ליתר לחץ דם גבר עם הגיל (יחס הסיכויים 1.09, רווח סמך 95% 1.04 עד 1.13, $P < 0.001$) ועם מדד מסת גוף (יחס הסיכויים 1.12, רווח סמך 95% 1.04 עד 1.21, $P = 0.003$).

מצב בריאותי ואיכות החיים

מצב החיות של 255 התורמים שעברו בדיקת GFR איוהקסול הושווה לזה של 255 ביקורות NHANES תואמות בגיל, מין, גזע או מוצא אתני ומדד מסת גוף.¹⁵ לתורמים היה אומדן GFR נמוך יותר, לחץ דם סיסטולי נמוך יותר וקצב נמוך יותר של הפרשת אלבומין בשתן (טבלה 2). רמות המוגלובין, גלוקוז, כולסטרול, טריגליצרידים וכולסטרול מליפופרוטאינים בעלי צפיפות גבוהה היו נמוכות יותר בקרב התורמים מאשר אצל הביקורות. הסבירויות לעישון ולדיווח על אבחון בסרטן היו נמוכות יותר אצל התורמים מאשר אצל הביקורות. דיווחים עצמיים על סוכרת ועל תרופות נגד יתר לחץ דם בשתי הקבוצות היו דומים. דפוס זה, המאפיין מחלות ובדיקות מעבדה שדווחו על ידי המטופלים עצמם, המשיך להופיע גם אחרי 20 השנים הראשונות שלאחר תרומת הכליה. בקרב 55 התורמים שעבורם הייתה מדידת GFR איוהקסול ואשר תרמו כליה לפני יותר מ-20 שנה, רמת הקריאטינין בסרום היתה 1.1 ± 0.2 מ"ג לדציליטר (93 ± 20 מיקרומול לליטר), ו-GFR איוהקסול היה 74.0 ± 13.8 מ"ל לדקה ל 1.73 מ². בהשוואה לביקורות NHANES, ל-55 תורמים אלה היה GFR נמוך יותר אך הפרשת האלבומין בשתן הייתה דומה. לא היה הבדל מובהק בשכיחות הסוכרת, השימוש בתרופות נגד יתר לחץ דם, או סרטן בין התורמים לבין הביקורות (טבלה 3). כדי לחזק את ההשוואה הזו, השתמשנו בנתונים שקיבלנו ממאגר התורמים שתרמו כליה לפני יותר מ-20 שנה. היו 1445 תורמים כאלה ו-1035 השיבו על סקר הבריאות שלנו או מסרו תוצאות בדיקות מעבדה או עשו את שני הדברים. הממצאים בקבוצה זו, שהיא אף גדולה יותר, היו דומים לאלה של שתי הקבוצות האחרות (טבלה 3).

ציון מדד סכמ הבריאות הגופנית (53.6 ± 7.4) וציון מדד סכמ הבריאות הנפשית (52.6 ± 7.7) עבור 255 התורמים היו גבוהים באופן מובהק מהנורמות עבור אוכלוסיות בארצות הברית ($P > 0.001$ בשתי ההשוואות) (איור 3).

71.5±6.7 ו-72.5±7.0 מ"מ כספית, יחס אלבומין-קריאטינין 0.01 ± 0.01 ו- 0.37 ± 0.07). אף אחד מן ההבדלים לא היה מובהק.

טבלה 1. סיכון רב-משותף לקצב סינון גלומרולי (GFR) מופחת של איוהקסול, לאלבומינוריה, וליתר לחץ דם בקרב 255 תורמי כליה.*		
משתנה	יחס הסיכויים (95% CI)	ערך P
GFR איוהקסול > 60 מ"ל/דקה/1.73 מ ²		
גיל, לשנה	1.15 (1.08–1.21)	< 0.001
הזמן מאז התרומה, לשנה	0.87 (0.79–0.95)	0.003
מדד מסת גוף, ליחידה	1.12 (1.02–1.23)	0.02
מעשן בהווה	0.42 (0.17–1.05)	0.06
נקבה	3.11 (1.11–8.67)	0.03
אלבומינוריה		
הזמן מאז התרומה, לשנה	1.12 (1.05–1.20)	< 0.001
נקבה	0.31 (0.12–0.79)	0.01
יתר לחץ דם הדורש טיפול תרופתי		
גיל, לשנה	1.09 (1.04–1.13)	< 0.001
מדד מסת גוף, ליחידה	1.12 (1.04–1.21)	0.003

יתר לחץ דם

ממוצע לחץ הדם הסיסטולי היה 122.2 ± 14.9 מ"מ כספית וממוצע לחץ הדם הדיאסטולי היה 73.3 ± 9.0 מ"מ כספית. שישים ושלושה תורמים (24.7% מאלה שעברו בדיקה של GFR) נזקקו לטיפול נגד יתר לחץ דם ו-19 (7.5%) קיבלו אבחנה חדשה של יתר לחץ דם, המוגדרת כלחץ דם גבוה מ-140/90 מ"מ כספית. בין אלה המקבלים תרופות נגד יתר לחץ דם, 19.4% סבלו מיתר לחץ דם שאינו נשלט כמותי. מאחר ורמות לחץ דם גבוהות בתחום הנורמה נקשרות בסיכון מוגבר למחלות לב וכלי דם,¹⁶ המשכנו באפיון לחץ הדם אצל 173 התורמים אשר לא קיבלו טיפול נגד יתר לחץ דם: ל-54.6% היה לחץ סיסטולי נמוך מ-120 מ"מ כספית, ל-35.4% היה לחץ סיסטולי בין 120 ל-140 מ"מ כספית, ול-9.9% היה לחץ סיסטולי גבוה מ-140 מ"מ כספית.

סיכון ל-GFR מופחת, אלבומינוריה, ויתר לחץ דם

הסיכון לקיום GFR נמוך מ-60 מ"ל לדקה ל-1.73 מ² נקשר לגיל (יחס הסיכויים 1.15, רווח סמך 95% 1.08 עד 1.21, $P < 0.001$) מדד מסת גוף (יחס הסיכויים 1.12, רווח סמך 95% 1.02 עד 1.23, $P = 0.02$) ומין נקבה (יחס הסיכויים 3.11, רווח סמך 95% 1.11 עד 8.67, $P = 0.03$). הזמן מאז התרומה, ולמרבית ההפתעה

Long-Term Consequences of Kidney Donation

השלכות ארוכות-טווח של תרומת כליה

טבלה 2. מצב בריאותי נוכחי של תורמי כליה בעלי מדידת קצב הסינון הגלומרולרי (GFR)*.			
משתנה	תורמי כליה (N= 255)	ביקורות (N=255)	ערך P
גיל (ש)	52.9±9.9	52.9±9.9	
נקבה (%)	62.1	61.8	
גזע לבן (%)	99.2	99.2	
מדד מסת גוף <30 (%) ‡	29.3	29.3	
לחץ דם			
סיסטולי (מ"מ כספית)	121.8±14.6	125.9±19.1	0.003
דיאסטולי (מ"מ כספית)	73.0±8.9	71.0±16.5	0.07
סיסטולי ≤140 מ"מ כספית או דיאסטולי ≤90 מ"מ	14.4	18.7	0.19
GFR (מ"ל/דקה/1.73מ ²) §	63.7±11.3	81.6±18.5	<0.001
יחס אלבומין-קריאטינין בשתן			
ערך לאחר טרנספורמציה בלוגריתם טבעי	1.65±1.2	2.10±1.0	<0.001
>0.03 (%)	9.1	8.9	1.00
המוגלובין (גר"/דצ"ל)	13.7±1.2	14.5±1.2	<0.001
גלוקוז (מ"ג/דצ"ל)	90.9±11.9	102.8±33.1	<0.001
כולסטרול (מ"ג/דצ"ל)	186.2±33.1	205.2±41.1	<0.001
טריגליצרידים (מ"ג/דצ"ל)	124.5±95.6	174.3±182.5	<0.001
כולסטרול מליפופורטאינים בעלי צפיפות גבוהה	50.4±16.5	54.5±16.4	0.001
מחלות קליניות ¶(%)			
סוכרת	3.1	5.9	0.10
סרטן	8.2	14.5	0.01
מחלת לב כלילית	4.3	3.9	0.81
שבץ מוחי או אירוע מוחי חולף	0.4	1.9	0.10
שימוש בתרופות ליתר לחץ דם ¶(%)	24.7	28.8	0.83
מעשן בהווה ¶(%)	14.5	21.5	0.03

*הערכים המסומנים בפלוס מינוס הם הממוצע ± סטיית התקן. מבחן T למדגמים מזוגים (עבור משתנים רציפים) ומבחן מקנמר (למשתנים שמיים) שימוש להשוואות בין-קבוצתיות). יש להכפיל ב 0.6206 כדי להמיר ערכי המוגלובין למילימול לליטר. יש להכפיל ב 0.05551 כדי להמיר ערכי גלוקוז למילימול לליטר. יש להכפיל ב 0.02586 כדי להמיר ערכי כולסטרול למילימול לליטר. יש להכפיל ב 0.01129 כדי להמיר ערכי טריגליצרידים למילימול לליטר.

‡לתורמי כליה הותאמו ביחס 1:1 לפי גיל, מין, גזע או מוצא אתני ומדד מסת גוף, משתתפים מסקרי בדיקת הבריאות והתזונה הלאומיים (NHANES) מהשנים 2003-2004 ו 2005-2006 שעבורם היו נתונים מבדיקות מעבדה לאחר צום 15.

§מדד מסת הגוף הוא המשקל בקילוגרם מחולק בריבוע הגובה במטרים.

¶אומדן GFR נעשה באמצעות משוואת המחקר להתאמת התזונה במחלת כליות (MDRD). משתנה זה התקבל מדיווח עצמי.

דין

התוצאות שקיבלנו מצביעות על כך שאורך החיים של תורמים דומה לזה של אנשים שלא תרמו כליה. לא נראה כי הסיכון למחלת כליות סופנית גבוה יותר בקרב התורמים ונראה שאף בריאותם הנוכחית דומה לזו של האוכלוסייה הכללית. בנוסף לכך, מסתבר שאיכות חייהם מצוינת. תוצאות אלה עשויות להיות תוצאה ישירה של

3-ו). על מנת לברר האם הייתה נסיגה במשך הזמן במצבם של תורמים אשר נחשבו כבריאים מאד במועד התרומה לצורך ביצוע התרומה, הותוו הפרשי הציונים מותאמי גיל ומין לפי הזמן מאז התרומה (איור ג3 ו-ד3). המיתאמים הדו-משתניים היו קטנים ובלתי מובהקים (ציון מדד סכמ הבריאות הגופנית $r = -0.11$ [P = 0.10], ציון מדד סכמ הבריאות הנפשית $r = 0.03$ [P=0.69]).

Long-Term Consequences of Kidney Donation

השלכות ארוכות-טווח של תרומת כליה

טבלה 3. מצבם הבריאותי של תורמי כליה יותר מ 20 שנה לאחר התרומה.*				
ערך P ‡	תורמי כליה ללא מדידת GFR † (N=1035)	ביקורות (N=55)	תורמי כליה בעלי מדידת GFR	
—	61.9±11.6	57.7±9.8	57.7±9.8	גיל (ש)
—	57.6	64.1	64.1	נקבה (%)
—	98	98	98	גזע לבן (%)
—	31.8	32.0	32.0	מדד מסת גוף <30 (%) §
				לחץ דם
0.02	126.9±15.8	128.7±21.3	121.3±16.1	סיסטולי (מ"מ כספית)
0.16	75.8±9.7	68.5±17.9	72.5±10.5	דיאסטולי (מ"מ כספית)
0.80	23.2	22.6	24.5	סיסטולי 140 ≤ מ"מ כספיתאו דיאסטולי 90 ≤ מ"מ
<0.001	65.2±9.5	76.1±16.5	62.7±12.6	GFR (מ"ל/דקה/1.73מ ²) ¶
				יחס אלבומין-קריאטינין בשתן
0.81	לא קיים	2.28±1.0	2.22±1.7	ערך לאחר טרנספורמציה בלוגריתם טבעי
0.36	לא קיים	11.3	17.3	(>0.03 %)
<0.001	14.0±1.9	14.5±1.3	13.8±1.3	המוגלובין (גר/דצ"ל)
<0.001	100.6±25.9	102.3±16.2	90.9±9.8	גלוקוז (מ"ג/דצ"ל)
0.01	200.5±41.4	205.4±35.1	186.4±38.1	כולסטרול (מ"ג/דצ"ל)
<0.01	138.1±93.2	153.8±80.3	112.7±60.3	טריגליצרידים (מ"ג/דצ"ל)
0.12	54.7±17.6	54.4±16.4	50.3±17.4	כולסטרול מליפופרוטאינים בעלי צפיפות גבוהה
				מחלות קליניות (%)
0.17	7.1	11.3	5.7	סוכרת
0.56	13.4	15.1	11.3	סרטן
0.17	4.5	9.4	3.8	מחלת לב כלילית
0.56	1.9	3.8	1.9	שבץ מוחי או אירוע מוחי חולף
0.85	40.4	37.7	39.6	שימוש בתרופות ליתר לחץ דם (%)
0.52	15.7	11.3	15.1	מעשן בהווה (%)

*הערכים המסומנים בפלוס מינוס הם הממוצע ± סטיית התקן. תורמי כליה שנמדד אצלם קצב הסינון הגלומרולרי (GFR) התאמו ביחס 1:1 לפי גיל, מין, גזע או מוצא אתני ומדד מסת גוף, למשתתפים מסקרי בדיקת הבריאות והתזונה הלאומיים (NHANES). מבחן T למדגמים מזווגים (עבור משתנים רציפים) ומבחן מקנמר (למשתנים שמיים) שימשו להשוואות בין-קבוצתיות. יש להכפיל ב 0.6206 כדי להמיר ערכי המוגלובין למילימול לליטר. יש להכפיל ב 0.05551 כדי להמיר ערכי גלוקוז למילימול לליטר. יש להכפיל ב 0.02586 כדי להמיר ערכי כולסטרול למילימול לליטר. יש להכפיל ב 0.01129 כדי להמיר ערכי טריגליצרידים למילימול לליטר.

‡קיימים נתונים עבור 391 עד 1035 תורמי כליה. מספרם הכולל של תורמים שנתוניהם נכללו עבור כל משתנה מפורטים בנספח ההשלמות.

§ערך P מיועד להשוואה בין תורמים שנמדד אצלם GFR לבין ביקורות NHANES בלבד.

¶מדד מסת הגוף הוא המשקל בקילוגרם מחולק בריבוע הגובה במטרים.

||אומדן GFR נעשה באמצעות משוואת המחקר להתאמת התזונה במחלת כליות (MDRD).

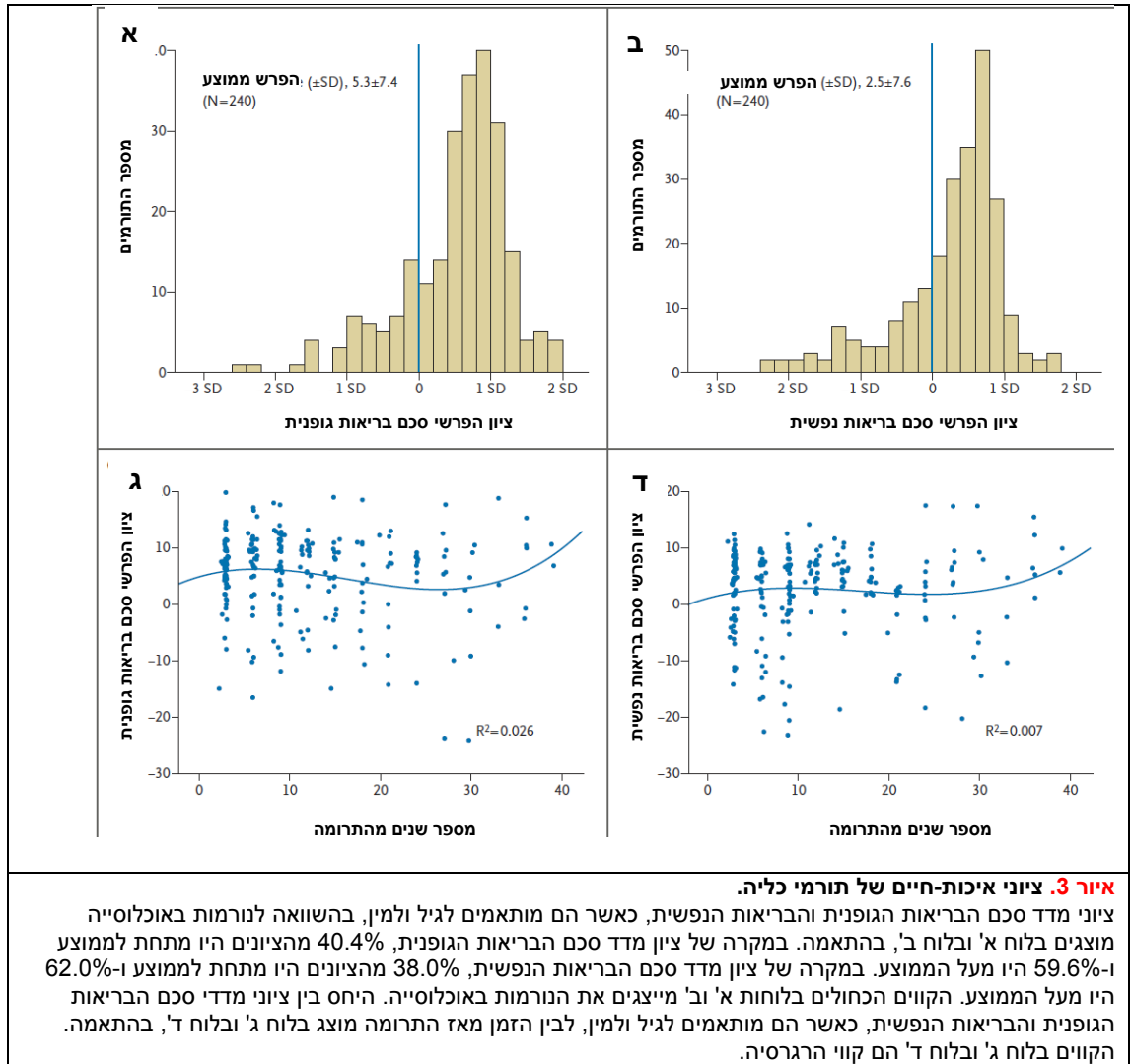
||משתנה זה התקבל מדיווח עצמי.

איוהקסול נמוך מ-45 מ"ל לדקה ל-1.73 מ². יתר על כן, לא נראה כי קצב השינוי ב-GFR מואץ עם הזמן. שכיחותיהם של יתר לחץ דם ואלבומינוריה בקרב תורמי כליה היתה דומה לשכיחותם בקרב הביקורות התואמות בגיל, במין, בגזע או מוצא אתני ומדד מסת גוף, אפילו שני עשורים לאחר התרומה.

בדיקות הסקירה השגרתיות למצבים רפואיים בעלי משמעות שנערכות לתורמים בהקשר של מחלות כליה במועד התרומה. במועד ביקור המעקב, לרוב התורמים במחקר שלנו היה GFR איוהקסול גבוה מ-60 מ"ל לדקה ל-1.73 מ², ורק אצל 12.7% נמצאה אלבומינוריה. לאף אחד מבין התורמים הלוקים באלבומינוריה לא היה GFR

Long-Term Consequences of Kidney Donation

השלכות ארוכות-טווח של תרומת כליה



שליית.^{18,20} הובע חשש שתורמי כליה (אשר עם התרומה עוברים הפחתה של 50% במסת הכליה) יסבלו מנזקי הסנתת יתר נוסף על הירידה הנורמלית בתפקוד הכליה עם הגיל.^{21,22}

מידע אודות השלכות ארוכות-טווח של מסת כליה מופחתת בבני אדם מגיע בעיקר ממחקרים בילדים שנולדו עם מספר מופחת של נפרונים תפקודיים, דיווחים אודות טרשת מוקדית אצל מטופלים הלוקים בחוסר כליה בצד אחד, וממחקרים בקרב לוחמים ממלחמת העולם השנייה אשר איבדו כליה כתוצאה מפציעה.^{23,25} לרונטיים יותר למחקר הנוכחיים הם המחקרים הרבים

לאחר כריתת הכליה מופיעה הגברה מפצה של ה-GFR בכליה הנותרת עד לשיעור כ-70% מהשיעור שלפני הכריתה.¹⁷ מצאנו כי הגברה מפצה זו הייתה גבוהה יותר בקרב תורמים שהיו צעירים יותר במועד התרומה. היחס הישיר בין הזמן שחלף מאז התרומה לבין GFR עשוי להיות ביטוי לא רק של גיל צעיר במועד התרומה אלא גם של בדיקות סריקה קפדניות למחלות כליה חבויות אשר אותן עוברים מועמדים לתרומת כליה, והמסננות את האנשים הלוקים ביתר לחץ דם או באלבומינוריה. קיימים דיווחים על כך שבמודלים מסוימים בחיות, השינויים ההמודינמיים המפצים לאחר הפחתה של 50% או יותר במסת הכליה היו בסופו של דבר בעלי השפעה

שיתורמי כליה עוברים סיכון קפדני והם בריאים יותר בממוצע מאשר ביקורות מהאוכלוסייה הכללית. מחקר המתקיים בהווה בחסות ה-NIH (מוסדות הבריאות הלאומיים) הכולל שלושה מרכזי השתלות גדולים (אוניברסיטת מינסוטה, מרפאת מאיו ואוניברסיטת אלבמה) ימסרו מידע אודות יותר מ-8000 תורמי כליה במהלך השנים הקרובות (מחקר מספר NCT00608283 ברשימת ClinicalTrials.gov).

לסיכום, מחקרנו מצביע על כך שלתורמי כליה יש אורך חיים נורמלי, מצב בריאותי הדומה לזה של האוכלוסייה הכללית ואיכות חיים מצוינת. הם אינם סובלים מסיכון חריג לללקות ב-ESRD. רובם של התורמים במחקרנו שמרו על GFR ללא שינוי, ושיעורי האלבומינוריה ויתר לחץ דם היו דומים לאלה של הביקורות התואמות.

ממומן בסיוע מענקים של NIH (PO1DK13083) והמרכזים למחקר קליני כללי (M01-RR00400) ובאופן חלקי על ידי קרן מוניקה ליבין.

דר' איברהים מדווח על קבלת דמי ייעוץ מקבוצת המחקר למחלות כרוניות, מינאפוליס, ועל השתתפות בועדה מייצגת עבור רוש (Roche). דר' פולי, על מדווח על קבלת דמי ייעוץ והשתתפות בתשלום בועדה מייצגת עבור Luitpold, Amgen, Affymax, 21st Services, Genzyme, Abbott ו-Pharmaceuticals, ועל קבלת דמי מרצה מ-Amgen Janssen-Ortho. דר' גרוס מדווח על קבלת דמי ייעוץ והשתתפות בתשלום בועדה מייצגת עבור Medtronic. דר' מס מדווח על קבלת מענק סיוע מ-Pharma, Astellas, Wyeth, Bristol-Myers Squibb, Genzyme. לא דווח על ניגוד אינטרסים אחר הרלוונטי למאמר זה. אנו מודים לתורמים על השתתפותם במחקר זה, לאולגב גורביץ' על סיועה בניית הסטטיסטי של נתוני איכות החיים, לארין לסטר על סיוע סטטיסטי, ולמרי נאטרוד וג'נסניה אריסן על העיון המחושב בכתב היד.

שבדקו תפקודי כליה בקרב תורמי כליה.⁶⁻¹⁰ למרות דיווחים בודדים על כשל כלייתי, למיטב ידיעתנו, אף מחקר גדול לא מצא ראיות להתדרדרות הולכת וגוברת בתפקוד הכליה.^{6,10,26,32} הניתוח הנוכחי מעלה את האפשרות שלא קיים סיכון חריג ל-ESRD אצל תורמים, ומאשר את התפיסה שהגורמים שיש להם זיקה ל-GFR מופחת אצל התורמים הם אותם הגורמים שנצפים בקרב האוכלוסייה הכללית, כלומר גיל ועודף משקל. ניתן להעלות על הדעת את הטענה שהסיכון ל-ESRD בקרב תורמי כליה צפוי להיות נמוך יותר מאשר הסיכון בקרב האוכלוסייה הכללית, מאחר והתורמים עוברים סיכון קפדני. נראה כי הסיכון נמוך יותר, אך יתר לחץ דם וסוכרת (שני הגורמים הנפוצים ביותר למחלות כליה) מתפתחים בשכיחות דומה בקרב תורמים ובקרב האוכלוסייה הכללית, וזהו ככל הנראה ההסבר לחלק מהסיכון שנוצר.

במחקרנו קיימות מגבלות מסוימות. המחקר, מטבעו, כולל קבוצה קטנה בלבד, אם כי מייצגת, מקרב כל תורמי הכליה עד היום. רק תורמים שעבורם היו פרטי קשר זמינים ואשר עדיין חיים השתתפו במפעל זה (בשיעור של אחד מתוך שבעה תורמים שנבחרו). משום כך, הניתוח שלנו כפוף להטיית תגובה ואף להטיית הישרדות. מרבית התורמים החיים שלנו הם לבנים, ויתכן שגורם זה אף הוא מגביל את כלליותן של תוצאותינו, אם כי רק 14% מתורמי הכליה בארצות הברית החיים בהווה אינם לבנים.⁵

השימוש במשוואת מחקר MDRD כדי לבצע אומדן GFR לצורך השוואה בין שיעורי קו ההתחלה לשיעורים בהווה מוגבלת על ידי העובדה שנוסחה זו פותחה בבני אדם שלהם GFR נמוך מ-60 מ"ל לדקה ל-1.73 מ², ושימושיותה של נוסחה זו מעל לרמת GFR זו מוגבלת. הקריאתינין בסרום כוייל במועד מדידת ה-GFR איוהקסול אך לא במועד התרומה, ויתכן שהדבר הוביל לאומדנים בלתי מדויקים של השינוי בשיעור GFR לאחר התרומה.

המגבלה המשמעותית ביותר של מחקרנו היא העדר קבוצת ביקורת אידיאלית. אנשים המועמדים לתרום כליה יוכלו למצוא בנתונים שלנו מידע אודות אורך החיים שלהם והסיכון שלהם ללקות במחלת כליות סופנית בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. אולם, השוואה בין התוצאות שלהם לבין אלה של ביקורת מבין קבוצת האחאים שעברו סיכון לפני תרומה, התקבלו כתורמים אך לא תרמו כליה לבסוף תהיה אינפורמטיבית יותר, משום

1. U.S. Renal Data System. USRDS 2007 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2007.
2. The Organ Procurement and Transplantation Network. United Network for Organ Sharing (UNOS). (Accessed January 5, 2009, at <http://www.optn.org>.)
3. Fehrman-Ekholm I, Elinder G, Stenbeck M, Tydén G, Groth C. Kidney donors live longer. *Transplantation* 1997;64: 976-8.
4. Ellison MD, McBride MA, Taranto SE, Delmonico FL, Kauffman HM. Living kidney donors in need of kidney transplants: a report from the Organ Procurement and Transplantation Network. *Transplantation* 2002;74:1349-51.
5. Gibney EM, King AL, Maluf DG, Garg AX, Parikh CR. Living kidney donors requiring transplantation: focus on African Americans. *Transplantation* 2007;84: 647-9.
6. Fehrman-Ekholm I, Norden G, Lennerling A, et al. Incidence of endstage renal disease among live kidney donors. *Transplantation* 2006;82:1646-8.
7. Bay WH, Hebert LA. The living donor in kidney transplantation. *Ann Intern Med* 1987;106:719-27.
8. Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ. 20 Years or more of followup of living kidney donors. *Lancet* 1992;340: 807-10.
9. Ramcharan T, Matas AJ. Long term (20-37 years) followup of living kidney donors. *Am J Transplant* 2002;2:959-64.
10. Ibrahim HN, Rogers T, Tello A, Matas A. The performance of three serum creatinine-based formulas in estimating GFR in former kidney donors. *Am J Transplant* 2006;6:1479-85.
11. Gaspari F, Perico N, Ruggenenti P, et al. Plasma clearance of nonradioactive iothexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:257-63.
12. Ware JE Jr, Kosinski M, Turner-Bowker DM, Gandek B. How to score version 2 of the SF-12 Health Survey (with a supplement documenting version 1). Lincoln, RI: QualityMetric, 2002.
13. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: a user's manual. Boston: Health Assessment Lab, 1994.
14. Human Mortality Database (HMD) home page. (Accessed January 5, 2009, at <http://www.mortality.org>.)
15. National Center for Health Statistics home page. (Accessed January 5, 2009, at <http://www.cdc.gov/nchs/>.)
16. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7.
17. Krohn AG, Ogden DA, Holmes JH. Renal function in 29 healthy adults before and after nephrectomy. *JAMA* 1966;196: 322-4.
18. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981;241:F85-F93.
19. Robertson JL, Goldschmidt M, Kronfeld DS, Tomaszewski JE, Hill GS, Bovee KC. Long-term renal responses to high dietary protein in dogs with 75% nephrectomy. *Kidney Int* 1986;29:511-9.
20. Bourgoignie JJ, Gavellas G, Hwang KH, Disbrow MR, Sabius SG, Antonovych TT. Renal function of baboons (Papio hamadryas) with a remnant kidney, and impact of different protein diets. *Kidney Int Suppl* 1989;27:S86-S90.
21. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950;29: 496-507.
22. Kaplan C, Pasternack B, Shah H, Gallo G. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol* 1975; 80:227-34.
23. Thorner PS, Arbus GS, Celermajer DS, Baumal R. Focal segmental glomerulo-sclerosis and progressive renal failure associated with a unilateral kidney. *Pediatrics* 1984;73:806-10.
24. Baudoin P, Provoost A, Molenaar J. Renal function up to 50 years after unilateral nephrectomy in childhood. *Am J Kidney Dis* 1993;21:603-11.
25. Narkun-Burgess DM, Nolan CR, Norman JE, Page WF, Miller PL, Meyer TW. Forty-five year followup after uninephrectomy. *Kidney Int* 1993;43:1110-5.
26. Sobh M, Nabeeh A, el-Din AS, et al. Long-term followup of the remaining kidney in living related kidney donors. *Int Urol Nephrol* 1989;21:547-53.
27. Bohannon LL, Barry JM, Norman DJ, Bennett WM. Renal function 27 years after unilateral nephrectomy for related donor kidney transplantation. *J Urol* 1988;140: 810-1.
28. Watnick TJ, Jenkins RR, Rackoff P, Baumgarten A, Bia MJ. Microalbuminuria and hypertension in long-term renal donors. *Transplantation* 1988;45:59-65.
29. Torres VE, Offord KP, Anderson CF, et al. Blood pressure determinants in living-related renal allograft donors and their recipients. *Kidney Int* 1987;31:1383-90.
30. Dunn JF, Nylander WA Jr, Richie RE, Johnson HK, MacDonell RC Jr, Sawyers JL. Living related kidney donors: a 14-year experience. *Ann Surg* 1986;203:637-43.
31. Garg AX, Muirhead N, Knoll G, et al. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Kidney Int* 2006;70:1801-10.
32. Boudville N, Prasad GV, Knoll G, et al. Meta-analysis: risk for hypertension in living kidney donors. *Ann Intern Med* 2006; 145:185-96.