

УТИЦАЈ ДОНОР-СПЕЦИФИЧНИХ ТРАНСФУЗИЈА КРВИ НА ИСХОД ТРАНСПЛАНТАЦИЈЕ БУБРЕГА

Светлана ЈОВИЧИЋ-ПАВЛОВИЋ¹, Вишња ЛЕЖАИЋ¹, Сања СИМИЋ¹,
Радмила БЛАГОЈЕВИЋ-ЛАЗИЋ¹, Иванка СТОЛИЋ², Ружица СИМОНОВИЋ²,
Драгана РАДИВОЈЕВИЋ-ЂОКИЋ¹, Љубица ЂУКАНОВИЋ¹

1. Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд;
2. Завод за трансфузију крви Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Постоје подаци да донор-специфичне трансфузије крви (ДСТ) позитивно утичу на преживљавање пресађеног бубрега од живог даваоца. Циљ овог рада је био да процени утицај ДСТ на функцију пресађеног бубрега од живих давалаца, учесталост реакција акутног одбацивања калема и преживљавање калема у раном и каснијем посттрансплантијском периоду. У испитивање је укључено 59 прималаца бубрега. Код 19 болесника су примене ДСТ, међутим, четири болесника су искључена са даљег посматрања (три су развила позитивну укрштену реакцију са својим могућим даваоцем а једном болеснику је пресађен бубрег од умрле особе), тако да је 15 болесника којима је урађена трансплантија бубрега од живих давалаца после ДСТ чинило групу 1. Њихов ток и исход трансплантије упоређен је са две контролне групе болесника. У првој контролној групи (група 2) било је 15 болесника који нису добили ниједну трансфузију крви, а у другој контролној групи (група 3) 25 болесника који су добили више аллогених трансфузија крви пре трансплантије бубрега. Функција калема је посматрана од шест до 60 месеци после трансплантије. Протокол ДСТ састојао се у примени 150 ml свеже пуне крви узете од могућег даваоца бубrega, понављано примењене у периоду од две недеље три пута. Дан пре ДСТ, на дан ДСТ и дан после ДСТ примењен је азатиоприн у дози од 2 mg/kg телесне тежине. Контрола донор-специфичних цитотоксичних антитела и укрштена реакција урађене су пре сваке ДСТ и 14. и 28. дана после последње трансфузије крви. Код свих болесника са негативном укрштеном реакцијом урађена је трансплантија бубрега од њихових давалаца најкасније месец дана после последње ДСТ. Протокол имуносупресивне терапије после пресађивања бубрега састојао се од три лека (*Azatioprin, Cyclosporin A, Prednisolon*). Анализа је показала да није било разлике у степену неслагања ткивних подударности (HLA), одговора у култури мешаних лимфоцита (MLC) и степену преформираних цитотоксичних антитела код примаоца бубрега између три испитане групе болесника. Функција калема код једног болесника из групе 2 није се опоравила после акутне инсуфицијенције у току првог месеца после пресађивања и код њега је настављено лечење хемодијализама. Током периода праћена функција калема је била значајно боља у групи 1 и 3 у односу на групу 2. Иако је укупан број реакција акутног одбацивања (AR) био подједнак у три групе болесника (5/15 у групи 1, 12/25 у групи 3 и 12/15 у групи 2), број AR после трећег месеца од пресађивања био је значајно мањи код болесника из групе 1. Једногодишње и петогодишње преживљавање калема је било 100% за групе 1 и 3, а у групи 2 се постепено смањивало: 84,5% и 57%. Приказани резултати указују на позитиван утицај трансфузија крви на функцију и преживљавање пресађених бубрега од живог даваоца, као и утицај донор-специфичних трансфузија крви на смањење учесталости реакција акутног одбацивања калема.

Кључне речи: донор-специфичне трансфузије крви, трансплантија бубрега, исход.

УВОД

Повољан утицај трансфузија крви примењених пре трансплантије бубрега на преживљавање трансплантираног бубрега уочен је почетком седамдесетих година прошлог века [1]. Нешто касније запажено је да је примена донор-специфичних трансфузија крви (ДСТ) пре трансплантије бубрега од живог сродника побољшала преживљавање трансплантираног бубрега [2]. Циљ примене ДСТ био је постизање имунолошке толеранције код примаоца бубрега на антигене даваоца пре трансплантије бубрега путем трансфузија крви даваоца бубрега [3].

Имајући у виду велики број трансплантија бубrega од живог сродног даваоца, на Институту за урологију и нефрологију у Београду је, у жељи да се побољшају резултати трансплантије бубrega, од 1994. године започета примена ДСТ. ДСТ су примене према познатим индикацијама [4, 5] код прималаца који су са својим живим сродним даваоцем бубrega имали исту АВО крвну групу и хапло-

типску подударност у ткивним антигенима HLA система, нису раније добијали трансфузије крви, нити су имали преформирана цитотоксична антитела на несрдне особе, а жене примаоци нису имале порођаје и/или побачаје.

ЦИЉ РАДА

Циљ ове ретроспективне анализе био је да се одреди утицај донор-специфичних трансфузија крви на краткотрајно и дуготрајно преживљавање и функцију трансплантираног бубrega и учесталост акутних одбацивања у посттрансплантијском периоду.

МЕТОД РАДА

У периоду од 1990. до 2000. године урађене су 272 трансплантије бубrega од живог сродног даваоца на Институту за урологију и нефрологију у Београду.

Код 19 болесника (група 1) примењене су ДСТ пре трансплантације бубрега. Њихов ток и исход трансплантације упоређен је са две контролне групе болесника, које су чинили: 15 болесника који нису добили ниједну трансфузију крви (група 2) и 25 болесника који су добили више алогених трансфузија крви пре трансплантације бубрега (група 3). Болесници групе 3 одабрани су по следећим критеријумима: приближно иста старост и углавном исти пол давалаца и прималаца бубрега, као и временски период пресађивања бубрега, како би се избегле разлике у терапијским протоколима. Четири болесника из групе 1 су искључена из даље анализе због појаве донор-специфичних цитотоксичних антитела и последичне позитивне укрштене реакције са могућим даваоцем бубрега, па трансплантација бубрега није урађена код три болесника, док је код једног урађена трансплантација бубрега од умрле особе. Тако је у групи 1 остало 15 болесника којима је урађена трансплантација бубрега од живог сродног даваоца после ДСТ. Имуносупресивна терапија код свих болесника састојала се од три лека: азатиоприна, циклоспорина А и стероида, који су примењени према важећем протоколу [6]. Болесници су посматрани од шест до 60 месеци после трансплантације бубрега.

Протокол ДСТ састојао се у примени 150 ml свеже пуне крви узете од могућег даваоца бубрега, понављано примењене у периоду од две недеље три пута. Дан пре, на дан ДСТ и дан после ДСТ примењен је азатиоприн у дози од 2 mg/kg телесне тежине [7]. Контрола донор-специфичних цитотоксичних антитела и укрштена реакција урађене су пре сваке ДСТ и 14. и 28. дана после последње трансфузије крви. Код свих болесника са негативном укрштеном реакцијом урађена је трансплантација бубрега од њихових давалаца најкасније месец дана после последње ДСТ.

Функција калема процењивана је на основу концентрације креатинина у крви. У случају пораста серумског креатинина урађена је биопсија калема и класификација патохистолошких промена према Банф (Banff) класификацији [8]. Дијагноза акутног одбацивања калема постављена је на основу дневног пораста серумског креатинина за 30% у одсуству токсичног дејства циклоспорина, стазе у изводном систему калема и тромбозе васкуларне петље калема, а уз сонографски налаз који је карактеристичан за акутно одбацивање [9] и патохистолошку потврду и/или повољан одговор на примењену терапију ударним дозама сте-

роида. Дијагноза акутне бубрежне инсуфицијенције постављена је код болесника са примарном афункцијом калема и код оних са успореним опоравком функције калема и концентрацијом серумског креатинина већом од 300 $\mu\text{mol/l}$ на крају друге недеље после трансплантације. Хронична инсуфицијенција калема подразумевала је прогресивно смањење функције калема и пораст концентрације креатинина у крви до започињања лечења дијализама.

Добијене вредности су приказане као аритметичка средина ($X \pm SD$), а значајност разлике одређена је Студентовим t -тестом и χ^2 тестом за поређење непараметријских вредности. Анализирано је преживљавање болесника и калема Каплан-Мајеровом (*Kaplan-Meier*) методом, док је за поређење добијених вредности коришћена Ли Дешуова (*Lee Desu*) анализа.

РЕЗУЛТАТИ

Подаци о болесницима приказани су у табели 1. Ретроспективна анализа је показала да није било разлике у старости, полу и дужини лечења хемодијализама пре трансплантације бубрега између три групе болесника. Подједнак је био имунолошки ризик у испитаним групама болесника: сви болесници су имали идентичну ABO крвну групу са својим даваоцима, степен неслагања у антигенима HLA система локуса A и B био је подједнак, а одговор у култури мешаних лимфоцита такође је био подједнак у све три групе болесника (конкретни подаци нису приказани).

Једногодишње, трогодишње и петогодишње преживљавање калема приказано је на графикону 1 и износило је 100% за групе 1 и 3, што значи да су сви болесници на крају посматраног периода имали стабилну функцију калема. Преживљавање калема групе 2 за исте временске периоде било је 86,6%, 73% и 58%, што је статистички значајно ниже у односу на друге две групе у свим периодима посматрања ($p=0,01$).

Исход трансплантације је приказан у табели 2. У току прве године после трансплантације (рани период) број болесника са акутном инсуфицијенцијом калема био је нешто мањи у групама 1 и 3 у односу на групу 2, али је гранична значајност разлике уочена између група 2 и 3 ($p=0,05$). Код једног болесника са акутном инсуфицијенцијом калема из групе 2 функција калема се није успоставила после тран-

ТАБЕЛА 1. Подаци о болесницима.

TABLE 1. Data on studied patients.

ГРУПА GROUP	БРОЈ NUMBER	СТАРОСТ, РАСПОН (године) AGE, RANGE (year)	ПОЛ (М/Ж) SEX (M/F)	ТРАЈАЊЕ ХД (распон, месеци) DURATION OF HD (range, months)
1	15	36,5±7,9 31-59	14/1	21±12,5 6-48
2	15	39,8±9,4 19-50	13/2	19,2±14,4 1-52
3	25	33,8±10,4 17-50	15/10	20,6±17,6 5-88

ХД = хемодијализа; HD = hemodialysis

ТАБЕЛА 2. Исход болесника и функција трансплантираног бубрега у раном (у току прве године) и касном (после прве године) посттрансплантациском периоду.

TABLE 2. Patients outcome and graft function in the early (first year) and the late (after the first year) posttransplant period.

	ГРУПА 1 GROUP 1	ГРУПА 2 GROUP 2	ГРУПА 3 GROUP 3
Рани: Early:			
АБИ AGF	2	4 (+1)	1*
AR	5	12	12
Време AR: Period of AR:			
<3 месеца <3 months	4	9	8
>3 месеца >3 months	1	8**	5
SCr < 170 μmol/l	11	7	21
Касни: Late:			
SCr < 170 μmol/l	11/15=70%	4/15=27%	15/25=60%
HD	0	5	0
Смрт Death	0	1	0

*група 2: група 3, $p=0.05$; ** група 1: група 2, $p=0.04$

АБИ – акутна инсуфицијација трансплантираног бубрега; AR – реакције акутног одбацивања трансплантираног бубрега;

SCr – концентрација креатинина у серуму

*group 2: group 3, $p=0.05$; ** group 1: group 2, $p=0.04$

AGF – acute graft failure; AR – acute rejections; SCr – serum creatinine concentration

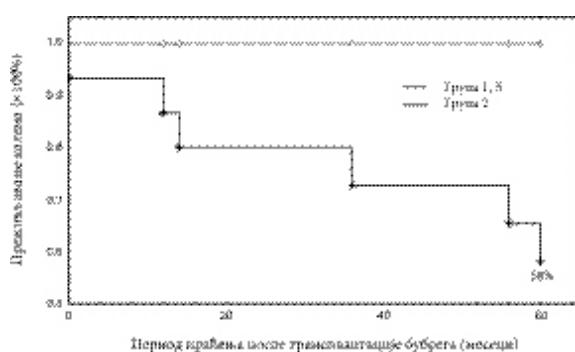
сплантије бубрега и код њега је настављено лечење редовним хемодијализама. Број акутних одбацивања калема у три групе био је подједнак. Међутим, у периоду после трећег месеца од трансплантије број акутних одбацивања у групи болесника који су примала ДСТ био је значајно мањи (1/5) у односу на болеснике који нису добили трансфузије крви из групе 2 (8/12) ($p=0.04$). На крају посматраног периода 11 болесника из групе 1 и 15 болесника из групе 3 задржали су нормалну функцију калема, а из групе 2 четири болесника (Табела 2). Хронична трансплантациска гломерулопатија била је узрок

хроничне инсуфицијенције трансплантираног бубрега код два болесника у групи 1 и у групи 3, и код 11 болесника из групе 2 (код два болесника хронична трансплантациска гломерулопатија откривена је током прве године након операције). У периоду посматрања пет болесника из групе 2 започело је лечење понављаним хемодијализама.

Праћење функције калема за три групе болесника приказано је на графикону 2. Значајно ниже вредности серумског креатинина имали су болесници из група 1 и 3 у односу на болеснике из групе 2 током периода анализе.

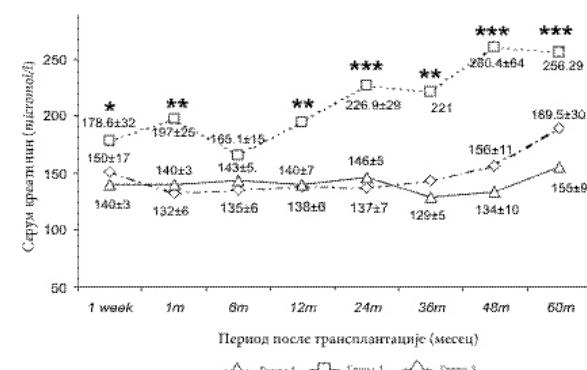
ГРАФИКОН 1. Преживљавање трансплантираног бубрега у три групе испитаних болесника. Криве преживљавања калема за групу 1 и 3 се поклапају.

GRAPH 1. Graft survival in three patient groups. Survival curves for group 1 and 3 are identical.



ГРАФИКОН 2. Средње вредности концентрације креатинина у серуму ($\pm SD$) у три групе болесника праћене пет година после трансплантије бубрега.

GRAPH 2. Serum creatinine concentration (average) during the five years of follow-up.



* $p<0.03$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

ДИСКУСИЈА

Ставови о примени трансфузија крви пре трансплантије бубрега мењали су се последњих година. Поред увођења моћних имуносупресивних лекова у протоколе за трансплантију бубрега, томе су до-принеле и широка примена рекомбинованог хуманог еритропоетина за лечење анемије код болесника са хроничном инсуфицијенцијом бубрега – чиме се значајно смањила потреба за трансфузијама крви – као и опасност од сензибилизације примаоца на антигене могућих давалаца бубрега [10]. Насупрот овоме, резултати проспективне студије Опелца (Opelz) и са-радника [11] потврдили су њихове раније ставове да трансфузије крви побољшавају преживљавање калема, како од живог даваоца, тако и од умрле особе [1]. Додатни повољан утицај донор-специфичних трансфузија крви приказан је у каснијим студијама. У тим анализама краткотрајно и дуготрајно преживљавање калема после ДСТ код хаплоидентичних парова је подједнако са оним код потпуно идентичних парова без ДСТ [4, 5, 12]. Подаци приказани у овом раду су у сагласности са раније објављеним подацима и показују да су болесници који су добијали трансфузије алогене или донор-специфичне крви имали значајно дуже преживљавање и бољу функцију калема у односу на оне који никада нису добијали трансфузије крви пре трансплантије бубрега.

Разматрани су различити имунолошки процеси који могу бити изазвани применом ДСТ као што су: клонална делеција или анергија, поремећена регулација стварања цитокина и антиидиотипских антитела, дејство вето ћелија или других регулаторних ћелија, микрохимеризам [13, 14]. Неке студије указују на то да механизам који доводи до успостављања не-реактивности помоћу трансфузија крви зависи од присуства заједничког антигена између донора крви/бубрега и реципијента у главном хистокомплементарном комплексу – MHC [15].

Примена ДСТ пре трансплантије бубрега повећава могућност започињања специфичне смањење реактивности на донорске антигене [16], што се манифестију смањењем броја реакција акутних одбацивања. Поред акутних, описује се да се код болесника који су добијали ДСТ касније јавља хронична инсуфицијенција трансплантираног бубрега [17, 18]. Мањи број реакција акутног одбацивања калема и каснија појава хроничне трансплантијске гломерулопатије (иако код малог броја болесника) запажена је и у нашој анализи. Највероватније је мањи број акутних одбацивања био одговоран за бољу функцију калема код болесника који су добијали алогене трансфузије или ДСТ пре трансплантије бубрега.

У почетку су ДСТ примењиване без додате имуносупресије, а касније са азатиоприном [5, 7] или циклоспорином А [19] у циљу смањења специфичне сензибилизације. У нашој анализи код 15% болесника развила се специфична сензибилизација на даваоца бубrega и због тога код њих није урађена трансплантија бубrega од истих давалаца. Слично опи-

сују и други аутори [4]. Појава сензибилизације на потенцијалне даваоце бубрега сматра се нежењеним ефектом ДСТ, јер се тако смањује број трансплантија бубrega [10]. Међутим, појава специфичних антитела и позитивне укрштене реакције са могућим даваоцем бубrega олакшава одабир давалаца и омогућава да се давалац заштити од непотребне донорске нефректомије. С друге стране, могу се разликовати примаоци са снажнијим имунским одговором на страно ткиво од оних који то нису, што би било значајно у одабиру имуносупресивне терапије после трансплантије бубrega [5, 20].

ЗАКЉУЧАК

Приказани резултати указују на позитиван утицај трансфузија крви на функцију и преживљавање пресађених бубrega од живог даваоца, као и утицај ДСТ на смањење учесталости реакција акутног одбацивања калема.

ЛИТЕРАТУРА

1. Opelz G, Sengar DPS, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 1973; 5: 253-259.
2. Salvatierra O Jr, Vincenti F, Amend W, Potter D, Iwaki U, Opelz G, Terasaki P, Duca R, Cochrum K, Hanes D, Stoney RJ, Feduska NJ. Deliberate donor-specific transfusions prior living related renal transplantation. *Ann Surg* 1980; 192: 543-552.
3. Brennan DC, Mohanakumar T, Flye MW. Donor specific transfusion and donor bone marrow infusion in renal transplantation tolerance: a review of efficacy and mechanisms. *Am J Kidney Dis* 1995; 26/5: 701-13.
4. Garcia LF, Arango AM, Rezonezero R, Correa M et all. Donor specific and random transfusions in HLA haploidentical kidney transplantation. *Transplantation Proc*. 1991;23:2, 1744-1746.
5. Anderson CB, Brennan D, Keller C, Goss J, Shenoy S, Burton K, et al. Beneficial effects of donor-specific transfusion on long-term renal allograft function. *Transplant. Proc* 1995;27/1: 991-994.
6. Đukanović Lj, Petronić V, Blagojević R, Dujić A, Borić Ž, Stojković D, i sar. Prilog istraživanja otpimalne imunosupresivne terapije posle transplantacije bubrege: retrospektivna analiza. *Urološki arhiv*, 1992; 35-36/14:95-106.
7. Haisa M, Sakagami K, Matsumoto T, Kawamura T, Uchida S, Fujiwara T, Shiozaki S, Inagaki M, Orita K. Donor-specific transfusion (DST) with intermittent administration of azathioprine induces suppressor T cells and MLR-inhibiting factors without sensitization. *Transplant Proc* 1989; 21/1: 1814-1817.
8. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55:713-723.
9. Stojković D. Odnos ehosonografije i biopsije bubrega u ranoj dijagnostici bubrežnih oboljenja. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd, 1993.
10. EBPG Expert Group on Renal transplantation: European best practice guidelines for renal transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 (Suppl 7).
11. Opelz G, Vanrenterghem Y, Kirste G. Prospective evaluation of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney recipients. *Transplantation* 1997; 63:964.
12. Fly MW, Burton K, MOhanakumar T, Brennan D, Keller C et all. Donor-specific transfusions have long term beneficial effects for human renal allografts. *Transplantation* 1995;60:1395-1401.
13. Reinsmoen NL, Matasa AJ. Evidence that improved renal transplantation outcome correlates with detection in vitro donor antigen specific hyporeactivity, *Transplantation* 1993; 55:5, 1017-23.

14. Uchida H, Tanaka H, Kitoch Y, Yanagisawa K, To K, Tago K, Mizuta K, Fujimura A, Tominaga S, Hashizume K, Kobayashi E. Mechanisms of immunomodulation induced by blood transfusion: identification of humoral factors. *Transplant Proc* 2000; 32: 255-256.
15. Nimi M, Roelen DL, Witzke O, Van Rood JJ, Claas HJ, Wood JJ. The importance of H2 haplotype sharing in the induction of specific unresponsiveness by pretransplant blood transfusions. *Transplantation* 2000; 69:3,411-417.
16. Reinsmoen NL, Matas AJ, Donaldson L, Carter S, and the cooperative clinical trial in transplantation research group. Impact of transfusions and acute rejection on posttransplantation donor antigen-specific responses in two study populations. *Transplantation* 1999; 5: 697-702.
17. Reinsmoen NL, Herz MI, Kubo SH, Bolman RM, Matas AJ. Reduced incidence of chronic rejection in cyclosporine-treated solid organ recipients with donor antigen-specific hyporesponsiveness. *Transplant Proc* 1994; 26:2558.
18. Otsuka M, K. Yuzawa, Y. Takada, H. Taniguchi, K. Todoroki, K. Fukao, A. Koyama, H. Akaza. Long term results of donor specific blood transfusion with cyclosporine in living related kidney transplantation. *Nephron* 2001; 88:144-148.
19. Kong JM, Jeong JH, Kang JK, Seong IG, Kim BC. Donor-specific transfusion in living related and unrelated donor kidney transplantation: minimal sensitization and excellent graft outcome. *Transplant Proc* 1995; 27/1:1036-1037.
20. Ležaić V, Jovičić S, Simić S, Blagojević R, Stolić I, Simonović R, Đukanović Lj. Donor-specific transfusion and renal allograft outcome. *Nephron* 2002; 92:246-247.

INFLUENCE OF DONOR SPECIFIC TRANSFUSION ON RENAL ALLOGRAFT OUTCOME

Svetlana JOVICIC-PAVLOVIC¹, Visnja LEZAIC¹, Sanja SIMIC¹, Radmila BLAGOJEVIC-LAZIC¹, Ivanka STOLIC², Ruzica SIMONOVIC², Dragana RADIVOJEVIC-DJOKIC¹, Ljubica DJUKANOVIC¹

1. Institute of Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. National Blood Transfusion Institute, Belgrade

ABSTRACT

Donor specific transfusion (DST) is proclaimed to improve graft survival in living related kidney transplantation (LRTx). The aim of the present study was to estimate the influence of DST on LRTx graft function, acute rejection rate (AR) and survival in the early and late posttransplant period. Fifty-five LRTx patients (grafted in the same year, and matched for recipients' and donor's age, sex) were included into the study. Ninety pts received DST: 4 patients were excluded from further evaluation (3 developed positive cross match reaction and one patients received cadaver graft) and 15 patients subsequently underwent LRTx from their respective blood donors (group 1). Their outcome was compared with 15 patients who had never been transfused before (group 2) and 25 random transfused patients (group 3). Besides similar patients' and donors' sex and age, kidney transplants were performed in the same period. Graft functions were followed-up 6-60 months after LRTx. DST protocol consists of 3x150 ml potentially related donor's fresh whole blood at 2-week intervals (DST1, DST2, DST3) with 3 days azathioprine administration (2 mg/kg bw, one day before to one day after DST administration). Donor specific cytotoxic antibodies were determined before DST1, at the day of DST2, DST3 and 14 and 28 days after DST3. All patients were grafted at least one month after the DST3. Immunosuppressive proto-

col consisted of three drugs. There is no difference in HLA mismatches, MLC answer, and pretransplant panel reactive antibodies level between groups. One patient from group 2 lost their graft in the first postTx month (acute tubular necrosis). A better graft function was preserved in patients from groups 1 and 3 than group 2 in the observed periods. Number of patients with acute rejection was unsignificantly different : 5/15 from group 1, 12/25 from group 3 but 8/10 patients from group 2. However, the acute rejection rate was lower in patients from group 1. One and five-year graft survival was 100% for grafts from groups 1 and 3, while it is gradually decreased for group 2 grafts: 84.5% and 57%. Our results confirmed the beneficial effect of blood transfusion on LRTx renal graft function and survival and DST on the incidence of acute rejection.

Key words: donor specific transfusions, kidney allograft, outcome.

Svetlana JOVIČIĆ-PAVLOVIĆ
Institut za urologiju i nefrologiju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Tel: 011 361 84 44 / lokal 2421

* Рукопис је достављен Уредништву 29. 4. 2002. године.