

ИЗБОР ЖИВИХ СРОДНИХ ДАВАЛАЦА ЗА ТРАНСПЛАНТАЦИЈУ БУБРЕГА И ЊИХОВ ПОСТОПЕРАЦИОНИ ТОК

Вишња ЛЕЖАИЋ, Љубица БУКАНОВИЋ, Драгана РАДИВОЈЕВИЋ-БОКИЋ,
Радмила БЛАГОЈЕВИЋ-ЛАЗИЋ, Стојанка РИСТИЋ, Жељка ДОКИЋ,
Драгиша СТОЈКОВИЋ

Институт за урологију и нефрологију Клинике за нефрологију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Недостатак органа за трансплантацију од кадавера условио је испитивање већег броја могућих живих сродних давалаца и довео до повећања броја трансплантација бубрега од живих сродних давалаца у Институту за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду. Учињена је ретроспективна анализа испитивања и одабира могућих живих сродних давалаца бубрега. Током седам година 202 могућа даваоца бубрега су испитивана у Нефролошкој амбуланти Клиничког центра Србије. Већина њих су биле жене (59 посто), а око 30 посто давалаца било је старије од 60 година. Као даваоци јављали су се најчешће родитељи (95 посто), брат/сестра (3 посто), деда/баба (1,5 посто) и стриц (0,5 посто). Могући даваоци су најпре обавештени о ризицима, предностима трансплантације бубрега, као и о предстојећем испитивању. После првог разговора, 26 посто давалаца је одустало од даљег испитивања, код 48 посто је урађена нефректомија, док су осталих 26 посто искључени као даваоци бубрега. Висок имунолошки ризик, укључујући неподударност крви *ABO*, неподударност *HLA* и позитивну укрштenu реакцију примаоца и даваоца бубрега, били су разлози што код 35 прималаца није урађена трансплантација бубрега (17 посто). Још пет давалаца је искључено из медицинских разлога: један због смањене функције бубрега и четворо због откривеног малигног тумора током испитивања (бубрег код два, плућа и ларинкс код по једног могућег даваоца). Четрнаест трансплантација није учињено због контраиндикација уочених код прималаца: клиничке контраиндикације код пет прималаца, двоје је умрло, а код њих седморо је учињена трансплантација бубрега од кадавера. Блага артеријска хипертензија и коронарна болест су откривени код 46 давалаца и лако повишене концентрације шећера у крви код једног даваоца који је прихваћен за операцију. Код пет давалаца је урађена хируршка операција (абдоминална и уролошка) пре узимања бубрега. Ране компликације после операције биле су акутна инсуфицијенција преосталог бубрега, стресни улкус, плеуропнеумонија код три и тромбофлебитис код два даваоца. Ова анализа је показала да је трансплантација бубрега од живог сродног даваоца успешна, али је неопходно веома пажљиво испитивање даваоца.

Кључне речи: даваоци бубрега, избор, постоперациони ток. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Данас се свуда у свету, па и код нас, бележи бржи пораст броја болесника који се лече хроничном дијализом него пораст броја трансплантација бубрега. У периоду од 1990. до 1994. Еуротрансплант наводи повећање броја болесника на листама чекања за трансплантацију бубрега за 26 посто, док је број урађених трансплантација бубрега остао исти [1]. У Сједињеним Америчким Државама број болесника на листама чекања за трансплантацију бубрега у последњих 10 година утростручио се, док се број болесника с трансплантисаним бубрегом повећао за 36 посто, углавном на рачун трансплантације бубрега од живог даваоца [2]. Тражећи начине да се обезбеди што више давалаца органа за трансплантацију, повећао се број трансплантација од тзв. граничних давалаца: умрлих, који су старији од 60 година, или оних којима је срце престало да ради (*non heart beating donor*), живих давалаца (сродних или несродних, старијих од 60 година, с пратећом артеријском хипертензијом). Посебни напори се чине да се развије ксенотрансплантација [3].

Недостатак органа за трансплантацију од кадавера условио је испитивање већег броја могућих живих сродних давалаца и повећање броја трансплантација од живих сродних давалаца у Институту за урологи-

ју и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду. У овом раду приказана је ретроспективна анализа испитивања и избора могућих живих сродних давалаца бубрега. Такође, анализирани су постоперациони ток и испитивање функције преосталог бубрега код давалаца у првој години после операције.

МЕТОД РАДА

У периоду од 1987. до 1994. године у Нефролошку амбуланту Клиничког центра Србије у Београду својевољно су се јавила ради испитивања 202 могућа даваоца бубрега за своје рођаке на хроничној дијализи. Анализа је урађена крајем 1999. године.

Сви даваоци су испитивани по протоколу Института за урологију и нефрологију (Апендикс 1). Могући даваоци су најпре обавештени о ризицима, предностима трансплантације бубрега, као и о предстојећем испитивању. После података добијених анамнезом и физикалног прегледа, укључујући контролни преглед електрокардиографијом, и рендгенског снимка срца и плућа, урађене су рутинске лабораторијске анализе и одређена крвна група *ABO*. Типизација ткива *HLA* и укрштена реакција између могућег даваоца и примаоца бубрега урађена је у Центру за типизацију ткива у Београду код оних који нису искључени као могући даваоци у претходном испитивању. Даљим испитивањем је процењена функција бубрега, измерено излучивање протеина мокраћом за 24 сата, и уринокултура. Бубрези су прегледа-

Презиме..... Име.....
 Адреса..... Телефон.....
 Датум рођења
 Занимање/Брачно стање
 Сродство примаоцу – презиме и име

Резултати испитивања
 Анамнеза:
 Објективни преглед:
 Респирациони систем:
 Кардиоваскуларни систем
 (објективни преглед, EKG):
 Гастро-интестинални систем:
 Уринарни систем:

Имунолошка испитивања
 Крвна група.....Rh фактор.....
 Типизација HLA: локус A.....локус B.....DR.....

Лабораторијске анализе:
 SE, фибриноген, Er, Hb/Hct, Le, Tr, леукоцитна формула, уреа, SCr, Na/K, Cal/P, гликоза, холестерол, триглицериди, SGOT, SGPT, ук. протеини, електрофореза протеина, фактори коагулације, седимент урина, протеинурија за 24 сата

Испитивања функције бубрега
 Клиренс ендогеног креатинина
 Динамска скинтиграфија с мерењем брзине гломерулне филтрације и релативном дистрибуцијом функције бубрега

Рендгенска испитивања
 Rtg срца и плућа
 Нативни снимак уротракта
 Интравенска урографија с десцендентном и постмикционом цистографијом
 Аортографија са селективном реновазографијом

Остала испитивања.
 Ехосонаграфија абдомена
 Ректални туше
 Гинеколошки преглед
 Неуропсихијатријски преглед

Бактериолошка испитивања
 Брис из грла, уринокултура

Вирусолошко-серолошка испитивања
 Маркери вируса хепатитиса B, вирус анти-HCV, Herpes simplex virus (Elisa), HIV-1 (Elisa), цитомегаловирус (Elisa), Epstein Barr (Elisa)

АПЕНДИКС 2. Дозвољена комбинација крвних група ABO у одабиру повољног живог сродног даваоца бубрега за трансплантацију.

Давалац	Прималац бубрега			
	A	B	AB	O
A	+	-	компатибилна	-
B	-	+	компатибилна	-
AB	-	-	+	-
O	компатибилна	компатибилна	компатибилна	+

+, компатибилна = могуће је урадити трансплантацију бубрега
 - = не ради се трансплантација бубрега

ни рендгенски (интравенска пијелографија), ултрасонографски и на крају је урађена реновазографија. Функција бубрега је процењена мерењем клиренса ендогеног креатинина и радионуклидом Tc-DTPA 99m (Институт за нуклеарну медицину Клиничког центра Србије, Београд). Код свих давалаца обавезно су испитивана антитела на вирусе: CMV, HSV, VZV, EBV, HIV, вирусе B и C жутице. Код жена давалаца неопходан је био преглед гинеколога, а код мушкараца комплетан уролошки преглед. Нефролог, уролог и по потреби клинички психолог учествовали су у прегледу и одабиру даваоца. Сви одабрани даваоци су непосредно пре хируршке интервенције дали писмени пристанак за операцију.

Разлози за искључење давалаца из даљег испитивања исти су као у већини протокола за трансплантацију који су у свету прихваћени: хроничне кардиоваскуларне болести и инсуфицијенција плућа, податак о породичном болестима бубрега, малигни тумори, тзв. позитивни HIV, носиоци површинског антигена хепатитиса B и позитивни анти-HCV, клиренс ендогеног креатинина испод 80 mL/min и/или протеинурија изнад 300 mg/24 h, различита величина бубрега (више од 2 cm), неподударност с примаоцем: крвне групе ABO (Апендикс 2), позитивна унакрсна реакција с примаоцем.

РЕЗУЛТАТИ

Од 202 могућа даваоца, 30 посто их је било старијих од 60 година, а 119 (59 посто) било је женског пола. Као могући даваоци јављали су се најчешће родитељи (95 посто), брат/сестра (3 посто), деда/баба (1,5 посто) и стриц (0,5 посто). После првог разговора, 26 посто особа је одустало од даљег испитивања. Од осталих 150, код 98 давалаца (48 посто) урађена је нефректомија, док су 52 особе (26 посто) искључене као даваоци бубрега током испитивања.

Разлози за искључивање давалаца током испитивања наведени су у табели 1.

Висок имунолошки ризик, укључујући неподударност крви ABO, неадекватну подударност ткива HLA и позитивну укрштenu реакцију примаоца и даваоца бубрега били су разлог што код 35 прималаца није урађена трансплантација бубрега (17 посто). Још пет могућих давалаца је искључено из медицинских разлога: један због смањене функције бубрега и четворо због откривеног малигног тумора током испитивања (бубрега, код два, плућа и ларинкса, код по једног могућег даваоца). Четрнаест трансплантација није учињено због контраиндикација уочених код прималаца: клиничке контраиндикације код пет прималаца (цироза јетре потврђена патохистолошким пре-

ТАБЕЛА 1. Разлози који су онемогућили трансплантацију бубрега од живог сродног даваоца.

TABLE 1. Causes for donors and recipients exclusion for living related kidney transplantation.

Разлози код давалаца Donors' causes	
Одустали Give up	52 (26%)
Имунолошки ризик Immunological risk	35 (17%)
Медицински / Medical:	
Смањена функција бубрега Decreased kidney function	1
Откривени малигнитет Active malignancy	4
Разлози код прималаца Recipients causes	
Клинички Clinical	5
Трансплантација од кадавера Cadaveric transplantation	7
Смртни исход Death	2

гледом, аномалија мокраћне бешике), двоје је умрло пре планиране трансплантације, а код седморо је учињена трансплантација бубрега од умрле особе.

Код свих давалаца одабраних за операцију, тј. за нефректомију код донора, глобална функција бубрега (клиренс креатинина 100 mL/min) била је нормална, као и величина бубрега. Није било знакова инфекције у мокраћи, нити вирусних инфекција. Код једног даваоца (који је одабран за трансплантацију) откривена је циста у бубрегу, а код 16 болесника су откривене по две артерије за један бубрег (који није одређен за пресађивање). Током испитивања код прихваћених давалаца бубрега откривена су и клиничка стања која су захтевала припрему пре операције: блага артеријска хипертензија код 40, стабилна ангина пекторис код пет и благо повишена концентрација шећера у крви код једног даваоца. Код пет давалаца је урађена операција пре давалаштва бубрега (операција жучне кесице због камена и уролошке интервенције: пијелотомија због камена, трансуретрална ресекција простате и разбијање камена).

Ране компликације после хируршке операције су биле акутна инсуфицијенција преосталог бубрега, стресни улкус, плеуропнеумонија код три и тромбофлебитис код два даваоца. Код три даваоца бубрега заостала је хронична инсуфицијенција преосталог бубрега са спорим током. Три даваоца су умрла у првој години после операције (један старији од 70 година), а узрок смрти је био непознат. Њихова документација је још једном детаљно прегледана и смртни исход није могао да се доведе у везу с хируршком операцијом.

ДИСКУСИЈА

У раду су изнети резултати ретроспективне анализе могућих давалаца бубрега у периоду од седам година у Нефролошкој амбуланти Института за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду. У почетку испитивања живих сродних давалаца неопходно је било проценити одлучност могућег даваоца да да бубрег за трансплантацију [4]. У првом разговору се више говорило о ризику од хируршке операције и могућим компликацијама код даваоца. Веома је важно објаснити даваоцу да се не може гарантовати успешност трансплантације бубрега, без обзира на испитивања која се обавезно учине пре сваке трансплантације. Као што се могло очекивати, скоро једна трећина могућих давалаца одустала је од даљег испитивања после уводног разговора. Иако се први разговор с тимом стручњака за припрему за трансплантацију обавља на инсистирање даваоца, одлуку о прихватању даваоца бубрега доноси тим лекара на крају испитивања [2]. У току детаљног испитивања још 26 посто особа није прихваћено да буду даваоци бубрега због имунолошких или клиничких разлога.

После првих испитивања откривене су некомпатибилне крвне групе АВО и позитивна укрштена реакција између давалаца и прималаца бубрега код 35 парова због високог титра преформисаних цитотоксичних антитела код прималаца. Многе студије су указа-

ле на дуже време преживљавања трансплантисаног бубрега уколико је ткивна подударност већа између даваоца и примаоца бубрега, степен сензибилизације примаоца мањи, а укрштена реакција примаоца с даваоцем негативна [5–7]. Иако већина протокола за трансплантацију бубрега инсистира на што бољој подударности примаоца с даваоцем, данас се, захваљујући примени моћних имunosупресивних лекова и поступака (плазмафереза без имуноадсорпције антитета или с њоме), износе позитивна искуства аутора који су обавили трансплантације бубрега од живих сродника с неподударним крвним групама АВО или раније позитивним укрштеним реакцијама између давалаца и прималаца бубрега [8]. Даљим клиничким испитивањем искључена су четири могућа даваоца због новооткривеног малигног процеса у бубрегу, ларинксу и плућима. У многим протоколима за трансплантацију предвиђа се одбијање давалаца органа код којих постоји активни малигни процес [4]. Изузетак чине даваоци с интракранијалним малигним процесом који се прихватају као даваоци органа [9].

Испитивање бубрега је од посебног значаја код могућих давалаца из више разлога. Неопходни су подаци да су код даваоца два нормална бубрега, као и да ли ће нефректомија једног угрозити функцију преосталог бубрега. Уобичајено је да се за трансплантацију одабере лошији бубрег, али се очекује да ће прималац добити довољно функционалне масе бубрега, који ће му обезбедити нормалан живот [4]. Да би се одговорило на постављена питања, испитује се јачина филтрације гломерула и трага за знацима оштећења бубрега због артеријске хипертензије, и/или појаве нефролитијазе, протеинурије, хематурије, као и знацима инфекције у бубрезима. Додатна испитивања предвиђају се за потенцијалне даваоце бубрега с позитивном породичном анамнезом за шећерну болест. У нашој установи уобичајено је да се као мера глобалне функције бубрега користи клиренс ендогеног креатинина, а филтрација гломерула се испитује радионуклеидом ДТРА. Оба метода пружају поуздане податке [10], а овим последњим је могуће проценити релативну функцију сваког бубрега посебно. Само код једног даваоца, који је био старији од 75 година, нађена је знатно смањена функција бубрега, због чега се одустало од даљег испитивања. Од осталих метода у употреби су били ултрасонографски и рендгенски прегледи бубрега, који омогућавају визуализацију паренхима бубрега и/или васкуларизацију бубрега. Искуство је показало да налаз мањих циста и атеросклеротичних промена на крвним судовима бубрега благог степена нису контраиндикације за трансплантацију бубрега [11], као ни каменци у бубрегу могућег даваоца. Осим примене хируршких поступака (операције или разбијања каменца ударним таласима), као код наших болесника, потребно је размишљати о могућности поновне појаве каменца после трансплантације и код даваоца и код примаоца бубрега [12].

Од 98 испитаних сродних давалаца, којима је урађена нефректомија, 30 посто је било старије од 60

година. Досадашња испитивања су потврдила краће време преживљавања и функцију калемова добијених од старијих особа него од млађих [13, 14]. Па ипак, многи центри за трансплантацију, укључујући и наш, прихватају даваоце бубрега старије од 60 година. Оправдање за такав став налази се у резултатима анализе која је показала да су смртност и оболевање болесника с трансплантисаним бубрегом мањи у поређењу с болесницима на хемодијализи на листама за чекање за трансплантацију од кадавера [15]. У нашој средини, постоји додатни интерес родбине болесника на хроничној дијализи за испитивањем, јер још увек није довољно организована трансплантација бубрега од умрле особе. Додатни негативан утицај на функцију и време преживљавања калема, уочен код трансплантације од умрлих давалаца, показује артеријска хипертензија код давалаца [16]. Ради што бољег увида у стање артеријског притиска, неки аутори, поред рутинског кардиолошког испитивања, предлажу испитивање артеријског притиска код давалаца бубрега током 24 сата, посебно код оних с граничним нивоима артеријског притиска [17]. Иако је код скоро половине одабраних давалаца у нашој анализи била блага артеријска хипертензија, а код још пет стабилна ангина пекторис и код једног повремено виша концентрација шећера у крви, пажљивим испитивањем су потврђени нормална функција и изглед бубрега и његових крвних судова, и они су одабрани за даваоце бубрега.

Да би се искључио ризик од настанка постоперационих компликација, код пет давалаца су урађене друге хируршке интервенције пре операције: операција жучне кесице због камена и разбијање камена; и у току нефректомије код донора: трансуретрална ресекција простате и пијелотомија. И поред свеобухватне припреме, код пет давалаца бубрега настале су компликације у непосредном постоперационом току: акутна инсуфицијенција преосталог бубрега, стресни улкус и плеуропнеумонија код по једног и тромбофлебитис код два даваоца. После лечења њихов опоравак је био потпун. Ризик од настанка компликација, посебно акутне инсуфицијенције бубрега, био је предвидив у нашој групи болесника, ако се узме у обзир да је 30 посто давалаца старије од 60 година. После нефректомије, код два даваоца задржала се нешто нижа функција преосталог бубрега. Осим старости даваоца, наводе се подаци да су компликације чешће када је давалац гојазан и мушког пола [11]. Три наша даваоца су умрла у првој години после операције (један је био старији од 70 година), а узрок смрти је био непознат. Њихова документација је још једном детаљно прегледана и смртни исход није могао да се доведе у везу с операцијом. И у другим студијама наводи се низак морталитет давалаца бубрега, а ризик од смрти се процењује на око 0,03 посто [18].

ЗАКЉУЧАК

Наша анализа је указала на значај пажљивог и детаљног испитивања потенцијалних живих давалаца, јер само таква испитивања омогућавају успешну трансплантацију бубрега од живог средног даваоца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen B, D'Amaro J, De Meester J, Persijn GG. Changing patterns in organ donation in Eurotransplant 1990-1994. *Transplant Int* 1997;10:1-6.
2. Hou S. Expanding the kidney donor pool: ethical and medical considerations. *Kidney Int* 2000;58:1820-36.
3. Wesley JA. Donor management and procurement. *Curr Opin Organ Transplant* 2000;5/3:225-6.
4. EBPG Group ERA-EDTA I ESOT. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 (Suppl 7).
5. Polymenidis Z, Adam K, Parapanissiou E, Sakellariou G, Papakyriazi E, Antoniadis A et al. Importance of certain HLA-A, B haplotypes for survival of renal grafts from living-related donors. *Transplant Proc* 1992;24/6:2458-60.
6. Cole E, Naimark D, Aprile M, Wade J, Cattran D, Pel Y et al. An analysis of predictors of long term cadaveric renal allograft survival. *Clin Transplantation* 1995;9:282-8.
7. Cohen D, Benvenisty A, Benstein J, Reed E, Ho E, Suci-Foca N et al. Influence of HLA matching on kidney allograft survival: UNOS allocation system greatly improves the outcome. *Transplant Proc* 1995;27(1):805-6.
8. Ishida H, Koyama J, Sawada T, Utsumi K, Murakami T et al. Anti AB titer changes in patients with ABO incompatibility after living related kidney transplantation: survey of 101 cases to determine whether splenectomy are necessary for successful transplantation. *Transplantation* 2000;70(4):681-5.
9. Szmajc FS, Kittur DS. Organ donor maintenance and procurement. *Curr Opin Organ Transplant* 2000;5:232-6.
10. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate. *Kidney Int* 1997;52(Suppl 63):151-4.
11. Bia MJ, Ramos EL, Danovich GM. Evaluation of living renal donors. The current practice of U.S. transplant centers. *Transplantation* 1995;69: 322.
12. Kumar A, Mandhani A, Verma BS, Srivastava A, Gupta A, Kumar Sharma R et al. Expanding the living related donor pool in renal transplantation: use of marginal donors. *J Urol* 2000;163:33-6.
13. Ležaić V, Djukanović Lj, Blagojević-Lazić R, Radivojević D, Marković V, Petronić V et al. Living related kidney donors over 60 years old. *Transplant Int* 1996;9:109-14.
14. Shapiro R. Use of expanded criteria donors in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2000;5: 227-31.
15. Wolfe RA, Ashby VB, Miford EL. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
16. Cho YW. Expanded criteria donors. Ed Cecka JM and Terasaki PI. Los Angeles, USA: UCLA Tissue Typing Laboratory 1999.
17. Ozdemir FN, Guz G, Sezer S, Arat Z, Haberal M. Ambulatory blood pressure monitoring in potential renal transplant donor. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15/7:1038-40.
18. Johnson EM, Remucal MJ, Gillingham KJ, Dahms RA, Najarian JS, Matas AJ. Complications and risks of living donor nephrectomy. *Transplantation* 1997;64:1124-8.

VIŠNJA LEŽAIĆ

Nefrološka klinika

11 000 Beograd, Pasterova 2

Tel.: 3618-444, lok 2434

ANALYSIS OF DONOR SELECTION FOR LIVING RELATED KIDNEY
TRANSPLANTATION AND THEIR POSTOPERATIVE OUTCOMEV. LEZHAITSH, LJ. DJUKANOVITSH, D. RADIVOJEVITSH-DJOKITSH, R. BLAGOJEVITSH-LAZITSH,
S. RISTITSH, ZH. DOKITSH, D. STOJKOVITSH.

Department of Nephrology, Clinical Centre of Serbia Beograd

Lack of cadaveric organs for transplantation resulted in increased number of living related kidney donors examinations and consequent transplantations in our Department. Donor procedure, selection, drop-outs and final results for living related donors (LRD) were retrospectively analyzed in this paper. Between 1987 and 1994 202 potential LRD were examined. Most of them were females (59%) and about 30% were older than 60 years. The family relation between LRD and recipients were: parents (95%), siblings (3%), grandmother/ grandfather (1.5%) and uncle (0.5%). Potential LRD were informed on risks, advantages and procedure of living donor transplantation. After primary information 26% of potential LRD gave up further examinations. Following immunological and clinical evaluations 48% of LRD actually donated a kidney. The other 26% were excluded during the selection procedure. High immunological risks including ABO incompatibility, HLA mismatches and positive cross match test were the reasons for drop outs of 35 potential

LRD (17%). Five more donors were excluded for medical reasons: one because of low creatinine clearance and four because of neoplasms, discovered during examination (kidney, laryngeal, lung). Fourteen transplantation were not realized due to different recipient reasons: 5 of them had clinical contraindications, two died and in 7 cadaveric kidney transplantations were performed. Mild hypertension, coronary disease and diabetes mellitus type 2 were presented in 5 LRD accepted for transplantation. Five more had to be operated before donation (abdominal or urological operation). Early complications after donor nephrectomy were acute renal failure, stress ulcer, pleuropneumonia in three and thromboflebitis in two donors. In conclusion, although kidney transplantation from LRD is highly successful, careful examination during selection procedure is indispensable.

Key words: Living kidney donor, selection, follow-up. (SRP ARH CELOK LEK).