

TRANSPLANTACIJA BUBREGA U SRBIJI ‡ PERSPEKTIVE NA PRELASKU U 21. VEK

*Goran J. Paunovi}, Karolina Paunovi}, Svetislav M. Kosti},
Radmila Veli-kovi} i Marina Avramovi}*

Uvo|enjem azatioprina u terapiju {ezdesetih godina pro{log veka, zapo-inje istorija klini-ke transplantacije. Transplantacija bubrega }e i u budu}nosti nuditi najve}e mogu}nosti u pogledu du`ine pre`ivljavanja i kvaliteta `ivota bolesnicima u terminalnoj fazi hroni-
ne slabosti. Prva transplantacija bubrega u regionu biv{e Jugoslavije ura|ena je 1970.
godine u Klini-kom centru u Ljubljani, a u Beogradu 1973. godine, dok po-etak trans-
plantacije u Ni{u vezuje se za maj 1979. godine. Do sada je ura|eno preko 900 transplantacija
u Srbiji, a od toga preko 70% su `ive srodni-ke transplantacije. Na du`inu pre`ivljavanja
recipijenta i transplantata uti-u kako imunolo{ki tako i neimunolo{ki faktori. Infekcije su
najzna-ajnji razlog morbiditeta i mortaliteta kod transplantiranih bolesnika u na{ojoj zemlji,
a na drugom mestu se nalaze kardiovaskularne komplikacije. Pobjlj{avanje uspe}nosti
transplantacije bubrega i pove}anje donatorskog pula su dva osnovna cilja kojima te`e timovi
za transplantaciju. Nepostojanje adekvatne zakonske regulative, religijsko-obrazovni razlozi
i organizaciono-logisti-ki problemi su ograni-avaju}i faktor za razvoj kadaveri-
ne transplantacije kod nas. *Acta Medica Medianae 2004; 43 (3): 55-58.*

Klju-ne re-i: transplantacija bubrega, du`ina pre`ivljavanja, imunosupresija

Institut za nefrologiju i hemodijalizu Klini-kog centra u Ni{u

Kontakt: Goran J. Paunovi}
Institut za nefrologiju i hemodijalizu Klini-kog centra
Bulevar Dr Zorana \in|ija 48
18000 Ni{, Srbija i Crna Gora
Tel.: 018/530-856, e-mail: goranp@bankerinter.net

Uvod

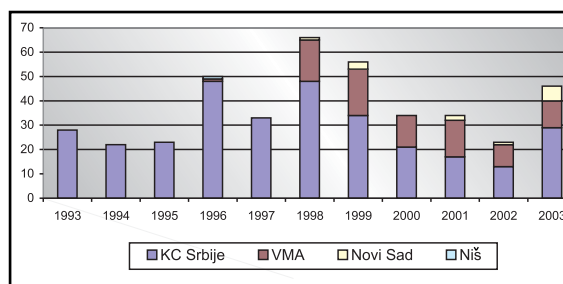
Zamena obolelog ljudskog organa istim orga-
nom dobijenog od zdrave osobe je vekovni san lekara
koji je tek nedavno postao stvarnost. Istorija klini-ke
transplantacije zapo-inje {ezdesetih godina pro{log
veka uvo|enjem azatioprina u terapiju, koji je zajedno
sa steroidima bio, prakti-no, bazi-na imunosupresija
slede}ih dvadesetak godina. Ulaskom u 21. vek trans-
plantacija bubrega postala je terapija izbora u le-enju
terminalne faze hroni-
ne slabosti. Jedan od
najva-nijih ograni-avaju}ih faktora za br`i razvoj ove
metode kod nas je nepostojanje kadaveri-
ne trans-
plantacije u poslednjih nekoliko godina.

Transplantacija u Srbiji

Prva transplantacija bubrega u regionu biv{e
Jugoslavije ura|ena je 1970. godine u Klini-kom cen-
tru u Ljubljani, a u Beogradu 1973. godine. Prva tran-
splantacija u Centru za transplantaciju bubrega u Beo-
gradu, u na{ojoj najve}oj instituciji koja se bavi ovim vi-

dom le-enja, ura|ena je 15. juna 1975. godine, a zatim
su se re|ale transplantacije u Ni{u (11. maj 1979.
godine), De-ijoj klinici u Beogradu, Novom Sadu i
VMA. Do sada je ura|eno preko 700 transplantacija
kod nas, a od toga preko 70% su `ive srodni-ke tran-
splantacije. Svaki drugi primalac bubre`nog transplan-
tata imao je neki od imunolo{kih rizika, ~ak 25 % njih
je imalo povi{en titar cirkuli{u}ih antitela, a ostali
razli-ite, ali kompatibilne krvne grupe, povi{enu lim-
focitnu stimulaciju u me{anoj kulturi limfocita ili
konverziju u ukr{tenoj reakciji (Grafikon 1).

Analizom liste ~ekanja za kadaveri-nu tran-
splantaciju uvi|a se mali procenat nesenzibilisanih
bolesnika u odnosu na druge zemlje (17,6 u odnosu na
59 u Velikoj Britaniji), i visok procenat visokosen-
zibilisanih bolesnika (23,11 u odnosu na 3 u Velikoj
Britaniji).



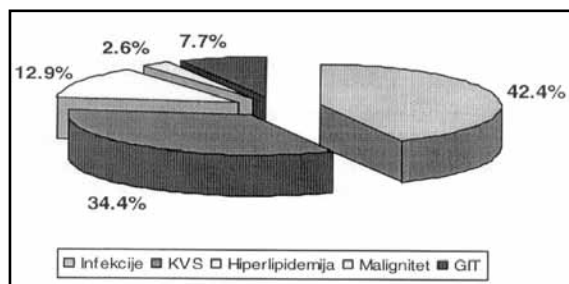
*Grafikon 1. Broj bolesnika kojima je ura|ena
transplantacija bubrega u centrima za transplantaciju u
Srbiji od 1993. do 2003. godine*

U našoj zemlji, nekom od aktivnih metoda le-enja terminalne faze hroni-
ne bubre`ne slabosti, le-i se 3961 bolesnik od ~ega hemodijalizom 81%,
peritonealnom dijalizom 6,3%, dok je transplantirano, svega, 12,3%,
{to je zna-ajno manje od procenta transplantiranih (35) koji se mo`e na`i u EDTA
registru.

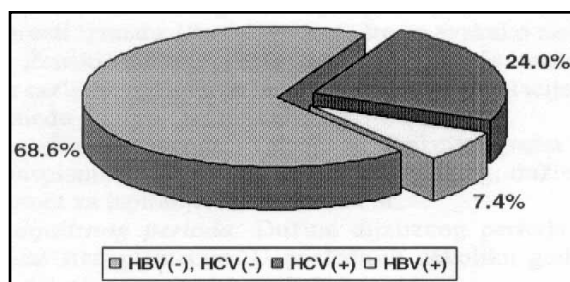
Za du`inu pre`ivljavanja recipijenta i trans-
plantata osim imunolo{kih faktora va`na je i dob donora koja se kod nas u mnogome ne razlikuje u
pore|enju sa rezultatima iz drugih zemalja, {to se za u-e{e HbsAg i anti-HCV pozitivnih recipijenata ne
mo`e re}i s obzirom na ve}u incidencu, prevashodno anti-HCV pozitivnih recipijenata, u našoj zemlji.

Infekcije su najzna-ajni razlog morbiditeta i
mortaliteta kod transplantiranih bolesnika u našoj zemlji. Naj-e{e su virusne infekcije izazvane cito-
megalovirusom i herpes virusom, dok od bakterijskih infekcija tuberkuloza razli-
itih organa nije zanemar-
ljiva. Na drugom mestu se nalaze kardiovaskularne komplikacije koje se opa`aju u 22% transplantiranih.
Arterijsku hipertenziju vi|amo kod svakog drugog bolesnika i ne{to je ~e}a i sa te`im tokom kod onih na
trostrukoj imunosupresivnoj terapiji. U posttransplan-
tacionom periodu, 20% bolesnika bele`i intenzivan porast telesne te`ine, dok njih 11% ima signifikantnu
hiperholesterolemiju i hipertrigliceridemiju. Maligna oboljenja vi|ena su kod 40 transplantiranih bolesnika,
a naj-e{a lokalizacija je na ko`i. Od ukupnog broja, 38 bolesnika je iznelo trudno}u (1±6).

Svi pobrojani faktori zna-ajno uti-u na pre-
`ivljavanje grafta i recipijenta ne samo u prvoj posttransplantacionoj godini, nego i kasnije, posebno
na razvoj hroni-
ne nefropatije transplantata, odnosno hroni-
ne reakcije odbacivanja. Na našem uzorku petogodi{nje pre`ivljavanje se vi|a u 59,8% reci-
pijenata (Grafikon 2 i 3).



Grafikon 2. Procentualna zastupljenost komplikacija kod transplantiranih bolesnika



Grafikon 3. Procentualna zastupljenost HBV i HCV infekcije kod transplantiranih bolesnika

Perspektive transplantacije

Dva su osnovna cilja kojima te`e timovi za transplantaciju:

1. pobolj{avanje uspe{nosti transplantacije bubrega, i
2. pove}anje donatorskog pula.

Faktori koji uti-u na uspe{nost transplantacije

Mnogi faktori uti-u na uspe{nost transplantacije i du`inu pre`ivljavanja transplantata, a ovde }emo izneti samo najva`nije.

Zna-aj centra za transplantaciju. Rezultati jednogodi{njeg pre`ivljavanja transplantata variraju od 52 do 100%, a polu`ivot grafta od 3 do 25 godina, te se ovaj faktor mo`e uzeti kao najva`niji za uspe{nost transplantacije, izuzimaju}i rezultate transplantacije izme|u blizanaca.

Dob recipijenta. Najbolje rezultate u transplantaciji vi|aju se u `ivotnoj dobi izme|u 15. i 54. godine `ivota. Slabiji rezultati u mla|oj `ivotnoj skupini obja`njavaju se ~e}im i ozbiljnijim epizodama akutnog odbacivanja, dok je u starijoj dobi ve}i mortalitet.

Imunolo{ki rizik. Vi{i titar citotoksi-nih antitela direktno dovodi do smanjenja uspe{nosti transplantacije. Transplantacije niskog imunolo{kog rizika mogu se smatrati onima kod kojih recipijent ima manje od 10% citotoksi-nih antitela, srednjeg rizika su oni koji imaju od 11 do 50%, a visokorizi-ni recipijenti imaju preko 50% titar citotoksi-nih antitela. HLA podudarnost je od izuzetne va`nosti kod hiperimuniziranih recipijenata. Otklanjanje preformiranih antitela imunoadsorpcijom i plazmaferezom su obavezne procedure kod ove grupe kandidata za transplantaciju bubrega.

Osnovna bubre`na bolest. Forme idiopatskog glomerulonefritisa ~esto se vra}aju na transplantat i dovode do gubitka njegove funkcije. Fokalnosegmentalni glomerulonefritis vrlo brzo dovodi do propadanja funkcije transplantata te je jedna od relativnih kontraindikacija za `ivu-srodni-ku transplantaciju. S druge strane za dijabetesnu nefropatiju je, s obzirom na du`inu pre`ivljavanja u odnosu na druge vidove aktivnog le-enja hroni-
ne bubre`ne slabosti, ovo metoda izbora.

Donor. Prema UNOS registru najbolje rezultate u kadaveri-
noj transplantaciji imaju donori starosti izme|u 18 i 34. godine, {to se svakako ne odnosi na `ivu-srodni-ku transplantaciju. @enski donori, verovatno zbog manje mase nefrona, imaju manju uspe{nost. Osim razlike u polovima na uspe{nost transplantacije uti-e i razlika u uzrastu i telesnoj masi izme|u donora i recipijenta.

Odlo`ena funkcija grafta. Odlo`ena funkcija grafta je udru`ena sa kra}im polu`ivotom transplantata. Na nju uti-u, izme|u ostalog, du`ina tople i hladne ishemije grafta, vrsta rastvora za ispiranje, dob donora i dr.

Du`ina dijaliznog perioda. Du`ina dijaliznog perioda je nezavisni faktor koji uti-e na uspe{nost

transplantacije. U poslednjih nekoliko godina pokazana je potpuna opravdanost pre-emptivne transplantacije bubrega.

Akutne reakcije odbacivanja. Lindholm i sar. pokazali su da veća učestalost akutnih reakcija odbacivanja može smanjiti poluvivot transplantata sa 12,5 na 6,6 godina. Ukoliko je restitucija posle akutne reakcije odbacivanja potpuna, sa vrednostima kreatinina koje se vraćaju na ispod 130 $\mu\text{mol/l}$, onda nema značajne razlike u {estogodišnjem pre`ivljavanju transplantata.

Imunosupresivni protokoli. Nema više sumnje da je uvo|enjem ciklosporina A u trostruki imunosupresivni protokol došlo, kako do kratkoro-nog, tako i do dugoro-nog poboljšanja u uspešnosti transplantacije. Takrolimus i mikofenolat mofetil dovode do signifikantnog smanjenja rizika od akutne reakcije odbacivanja i usporavaju hroni-no odbacivanje alografta. Značajan napredak se očekuje od uvo|enja sirolimusa i humaniziranih monoklonskih antitela na IL-2 receptore u standardne imunosupresivne protokole. Individualnost i minimiziranje imunosupresivnih protokola su trenutno najvažniji faktori, a budućnost će verovatno pripadati preparatima koji će obezbe|ivati stabilni mikrohimerizam.

Komorbiditeti. Konkomitantna stanja doprinose većem riziku od nastanka komplikacija koje mogu biti i fatalne, a bitno utiču na modifikaciju imunosupresivnih protokola. Pažljiva i minuciozna pretransplantaciona evaluacija je, stoga, nezaobilazan i možda najvažniji faktor koji doprinosi uspešnosti transplantacije.

Uvećavanje donorskog pula

Stalni pratilac povećanja uspešnosti transplantacije je produ`etak liste za `ekanje za kadaveri-nu transplantaciju. Trenutno u svetu postoje tri najvažnija puta za uvećavanje donorskog pula:

1. odabir marginalnih donora;
2. upotreba organa sa kadavera kojima je prestala srčana funkcija, i
3. `ivi ž nesrodni donori.

Nepostojanje adekvatne zakonske regulative, religijsko-obrazovni razlozi i organizaciono-logisti-ki problemi su ograničavajući faktor za razvoj kadaveri-`ne transplantacije kod nas.

Marginalni donori

Anatomske abnormalnosti bubrega, ozbiljna arterijska hipertenzija, bubrežna disfunkcija, produ`ena hladna ishemija ili poodmakla dob su faktori koji smanjuju broj potencijalnih donora.

Postojanje nekih od vaskularnih i/ili uroloških abnormalnosti ne moraju predstavljati kontraindikaciju, tako da se bubreg sa benignom cistom, multiplim krvnim sudovima ili nekim drugim urološkim malformacijama može sa velikom sigurnošću transplantirati.

Ne postoji veliki broj studija o du`ini pre`ivljavanja bubrežnog transplantata koji potiče od hipertenzivnog donora. Na osnovu dobrih rezultata na malim serijama preporučuje se da se prihvataju i hipertenzivni donori sa početnom bubrežnom disfunkcijom, smanjenim i ehogenijim bubrezima i promenama na o-nom dnu.

Većina transplantacionih centara odbacuje donore sa preoperativnom bubrežnom disfunkcijom. Retrospektivna studija francuskih autora, na velikom uzorku, nije našla razliku u jednogodišnjem pre`ivljavanju transplantata `ija se poslednja vrednost kreatinina kretala oko 200 $\mu\text{mol/l}$ u odnosu na donore sa normalnom vrednošću kreatinina.

Dužina hladne ishemije grafta je faktor koji utiče na pojavu odložene funkcije i dužinu pre`ivljavanja transplantata. U literaturnim podacima nema signifikantne razlike u jednogodišnjem pre`ivljavanju grafta u odnosu na dužinu hladne ishemije koja ne prelazi 48 sati.

Starija `ivotna dob potencijalnog donora ne može biti isključujući kriterijum pri selekciji i u tim se slučajevima, uglavnom, oslanjamo na klirens kreatinina. Najvažniji problem kod starijih donora je smanjenje mase nefrona, koja se susreće u procesu starenja, tako da je takav bubreg u slučajevima akutnih epizoda odbacivanja, arterijske hipertenzije i izloženosti nefrotoksi-nim agensima br`e gubiti svoju funkciju. Transplantat od ovakvih donora bio bi prevashodno namenjen starijim recipijentima sa manjim masenim indeksom (površinom).

Usvajanjem fleksibilnijih kriterijuma prilikom prihvatanja marginalnih donora smanjuje se jedno i dvogodišnje pre`ivljavanje za približno 10 do 20% u pore|enju sa idealnim kadaveri-nim donorom, ali se istovremeno broj potencijalnih donora povećava za 20 do 50%.

Donori sa asistolijom

Ireverzibilne promene na bubrezima koje se javljaju neposredno posle prestanka cirkulacije razlog je za vrlo loše početne rezultate transplantacije bubrega sa donora u asistoliji. Uvo|enje novih imunosupresivnih lekova i metoda koje smanjuju ishemi-ka oštećenja nastala pri asistoliji dovelo je do toga da su sadašnji rezultati komparabilni sa rezultatima transplantacije sa klasi-nim kadaveri-nim donorima. Uprkos problemima koji prate ovu tehniku računalo se da bi se njenim uvo|enjem u rutinsku praksu uvećao donorski pul za 2 do 4,5 puta.

Živi donori

Sve veći broj centara u svetu propagira `ivu-srodni-ku transplantaciju s obzirom na značajno bolje rezultate u pre`ivljavanju recipijenta i transplantata u pore|enju sa kadaveri-nom transplantacijom. U isto vreme raste trend i `ive-nesrodne, posebno motivisane, transplantacije (me|u supru`nicima, roditelji-usvojena deca i sl.) koja ima približno iste rezultate kao kadaveri-na transplantacija.

Transplantacija bubrega je i u budućnosti nuditi najveće mogućnosti u pogledu dužine preživljavanja i kvaliteta života bolesnicima u terminalnoj fazi hronične bubrežne slabosti. Uspješnost lečenja ovim vidom zavisi od kadrovske i prostorne organizacije centara za transplantaciju i njihove tehničke opremljenosti, brljive pripreme recipijenta i donora i mogućnosti praćenja savremenih trendova u ovoj oblasti, prevashodno misleći na dostupnost novih

imunosupresivnih i drugih lekova, te dijagnostičkih procedura. U pogledu povećanja broja transplantacija predlaže se regionalno otvaranje centara za transplantaciju, stvaranje teritorijalnih donatorskih organizacija, kao nevladinih organizacija, koje bi se bavile promocijom donatorstva organa i njihove donatorske mreže u Srbiji te svakako još bolju saradnju među lekarima i članovima transplantacionih timova.

Literatura

1. \ukanović Lj, Radović M. Annual registry of dialysis and transplantation in Yugoslavia; 2000.
2. Annual Report on Management of Renal Failure in Europe EDTA/ERA XXX; 1999.
3. United Network for Organ Sharing. Kidney and pancreas graft and patients survival rates. UNOS Update 1996; 4: 28-78.
4. Ponticelli C. Can we improve results and increase the number of renal transplants? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl 3): 10-4.
5. Blagojević-Lazić R. Kidney transplantation in Yugoslavia and other Balkan countries. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl 6): 142-3.
6. Ponticelli C, Civati G, Tarantino A. Randomized study with cyclosporine in kidney transplantation: 10 years follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1996; 17: 792-7.

KIDNEY TRANSPLANTATION IN SERBIA †† PROSPECTIVES IN NEW MILLENIUM

*Goran J. Paunović, Karolina Paunović, Svetislav M. Kostić,
Radmila Velicković and Marina Avramović*

The substitution of human tissues by similar material obtained from other humans or animals has been one of the most ancient dreams but has only recently become a reality. Successful renal transplantation is the treatment of choice for most end stage renal disease (ERDS) patients, improving quality of life and increasing survival as compared with long-term dialysis treatment. The purpose of this article is to explain the process of transplantation by discussing the development of this method in region, postoperative course, potential complications and benefits. A brief overview of immunosuppression will also be discussed as well as future prospects including measure of improving the results and increasing the number of renal transplants. *Acta Medica Medianae* 2004; 43 (3): 55-58.

Key words: kidney transplantation, graft survivals, immunosuppression