

*Originalni članci/
Original articles*

ŽIVE NESRODNE TRANSPLANTACIJE U
SRBIJI - IZAZOV I DILEMA

LIVING UNRELATED DONOR KIDNEY
TRANSPLANTATION - CHALLENGES AND
DILEMMAS

Correspondence to:

Prof.dr sc.med. **Dragan Jovanović**
Klinika za nefrologiju Vojnomedicinske
akademije, Beograd
Tel: ++381 64-29-23-366

E-mail: nefron_drjovanovic@yahoo.com

**Dragan Jovanović, Ljiljana Ignjatović, Andjelka
Jovanović, Zoran Kovačević**

Klinika za nefrologiju, Odeljenje za NIR VMA, Beograd, Srbija

Apstrakt

Key words

kidney transplantation, living unrelated
donors, Serbia

Ključne reči

transplantacija bubrega, živi nesrodni
davaoci, Srbija

Kao mogućnost lečenja terminalne bubrežne slabosti koriste se hemodijaliza, peritoneum-ska dijaliza i transplantacija bubrega (Tx). Zakonska regulativa dozvoljava uzimanje organa od preminulog donora i živih srodnih kao i živih nesrodnih emocionalno povezanih donora (ŽNSD). U cilju povećanja broja transplantacija započeli smo program transplantacije bubrega od ŽNSD-supružnika. Cilj rada je da se ukaže na mogućnost povećanja broja potencijalnih donora bubrega obzirom na stalni nesklad između ograničene ponude organa i sve veće potrebe. Rezultati: u periodu od 21.05 1996.g. do kraja 2010.g. u Odeljenju za transplantaciju bubrega u VMA urađeno je 17 Tx od ŽNSD. Kod prvog para graft traje već 12 godina, kod drugog 8, trećeg 7, četvrtog 5, kod dva para po 4 godine, a ostali po 2 godine. Jedino je loše završila Tx kod bolesnice gde je suprug bio donor i to preko krvno-grupne barijere zbog komplikacija koje su nastale u posttransplantacijskom periodu. Svi donori su normalnom funkcijom preostalog bubrega.

Zaključak: obzirom da žive nesrodne Tx pokazuju jednako dobre rezultate kao i žive srodne Tx, na sve veću diskrepancu između potrebe za bubregom i broja dostupnih organa, neophodno je povećati broj potencijalnih davaoca bubrega gde značajno mesto zauzimaju nesrodni davaoci. Treba insistirati na kvalitetnoj psihosocijalnoj evaluaciji koja bi trebalo da isključi trgovinu, prinudu i mentalni poremećaj ali i osmisliti neku vrstu adekvatne trajne zahvalnosti za humani gest donacije.

UVOD

U cilju povećanja broja transplantacija značajno mesto ima program transplantacije bubrega od živih nesrodnih emocionalno vezanih davalaca (ŽNSD)-supružnika. Prednosti transplantacije od živih davaoca su: bolje preživljavanje pacijenta i graftova, mogućnost transplantacije predijalizno, skraćanje vremena čekanja na transplantaciju i bolja HLA podudarnost^(1,2). Transplantacije bubrega od emocionalno bliskih nesrodnih osoba zakonite su u većini zapadnoevropskih zemalja i SAD uz posebne uslove (dužina braka > 3 godine u Hong-Kongu, komisijska odluka u Britaniji i Nemačkoj), a zabranjene u Francuskoj⁽¹⁾. Naš zakon ne zabranjuje međusupružničku transplantaciju bubrega ali je neophodno odobrenje Etičkog komiteta⁽¹⁾. Prednosti međusupružničke transplantacije, pored dobrog ishoda i preživljavanja, su poboljšanje porodične psihodinamike, jačanje bračne veze, obnova funkcionalnih uloga supružnika,

poboljšanje seksualne veze i jačanje emocionalnih veza sa decom⁽¹⁾.

Cilj rada je da se ukaže na mogućnost povećanja broja potencijalnih donora bubrega obzirom na stalni nesklad između ograničene ponude organa i sve veće potrebe.

METODE

Retrospektivnom analizom identifikovali smo 17 bolesnika koji su dobili bubreg od supružnika u periodu od 1996 do kraja 2010 godine. U kontrolnoj grupi je bilo 17 bolesnika koji su bubreg dobili od živog srodnog davaoca, odabranih iz postojeće baze uparivanjem sa ispitanicima prve grupe u odnosu na pol, životnu dob, osnovnu bubrežnu bolest, imunološki i virusološki pretransplantacioni status i prvi modalitet lečenja terminalne bubrežne slabosti. (tabela 1 i 2.)

	donori		P
	nesrodni	srodni	
praćenje	41±38 m	41,±38 m	ns
№ bol.	17	17	ns
muškarci	9	9	ns
žene	8	8	ns
sžd ± SD	49 ± 6.82	47 ± 4.5	ns

Tabela 1. Podaci o bolesnicima.

U periodu 41±38 meseci pratili smo imunosupresivnu terapiju, hiruške komplikacije, epizode akutnog odbacivanja, infekciju citomegalovirusom i funkciju grafta preko serumskog kreatinina. Primaoci sa supružničkim graftom su imali lošiju HLA podudarnost. Dvojica su imala i krvno grupnu inkompatibilnost sa pretransplantacionim titrom izoaglutinina nula. Svi pacijenti su pretransplantaciono imali negativanu unakrsnu reakciju. Osnovni podaci o grupama su prikazani na tabelama 1 i 2 dok su međugrupne razlike testirane Kolmogorov - Smirnov testom.

REZULTATI

Nisu uočene razlike među grupama u praćenim parametrima (tabela 3 i 4). Dva bolesnika iz prve grupe su se vratila na hemodijalizu nakon 82 i 22 meseca zbog komorbidnih stanja koja su doprinela progresivnom smanjenju funkcije transplantiranog bubrega (infekcije/odbacivanja i HBV ciroza jetre).

Ispitanici obe grupe su pokazali poednako dobro preživljavanje i funkciju bubrežnog kalema.

Parametri	P: nesrodni : srodni
IS TH	ns
Hir. kompl.	ns
AO	ns
CMV	ns

Tabela 3. Posttransplantacioni status.

Ns-nesignifikatni,
 ISTH- imunosupresivna terapija,
 AO- akutno odbacivanje
 CMV-citomegalo virusna infekcija

DISKUSIJA

Kao modaliteti lečenja terminalne bubrežne insuficijencije (TBI) koriste se hemodijaliza (HD), peritoneumska dijaliza (PD) i transplantacija bubrega (Tx). Zakonska regulativa dozvoljava Tx od preminulog donora i živih srodnih kao i živih nesrodnih emocionalno povezanih donora⁽¹⁾.

parametri	donori		P
	nesrodni	srodni	
HD	13	12	ns
CAPD	0	1	ns
Tx bubrega	4	4	ns
Anti HCV+	2	1	ns
HBe +	1	0	ns

Tabela 2. Pretransplantacioni status.

HD-hemodijaliza; CAPD-kontinuirana automatska peritoneumskadijaliza; Tx-transplantacija bubrega; ns-nesignifikatno

Problem Tx je u sve većoj diskrepanci između potrebe za bubregom i broja dostupnih organa. U cilju povećanja broja transplantacija započeli smo program transplantacije bubrega od živih nesrodnih davalaca (ŽNSD)⁽¹⁾. ŽNSD mogu biti: supružnici, dalji rođaci (od 3. kolena), upareni razmenjeni davaoci i indirektno ili direktno razmenjeni živi ili preminuli davaoci⁽¹⁾. Transplantacije bubrega od emocionalno bliskih nesrodnih osoba zakonite su u većini zapadnoevropskih zemalja i SAD uz posebne uslove (dužina braka > 3 godine u Hong-Kongu, komisijska odluka u Britaniji i Nemačkoj), a zabranjene u Francuskoj⁽³⁾. Naš zakon ne zabranjuje međusupružničku transplantaciju bubrega ali je neophodno odobrenje etičkog komiteta⁽¹⁾. Pretransplantaciona obrada ovih parova je bila povezana sa mnogo detalja iz psihosocijalne evaluacije i administrativnim procedurama⁽¹⁾. Psihosocijalna evaluacija se obavlja u dve faze: informacioni pregled i profesionalna evaluacija. Oni su kompetentne osobe,

Davalac bubrega	kreatinin u serumu [µmol/l]		P
	početak	kraj praćenja	
srodni	120±30	122±41	ns (0,73)
nesrodni	124±36	125±17,	ns (0,86)
P	ns (p=0,81)	ns (p=0,77)	

Tabela 4. Funkcija bubrežnog grafta.

koje nisu pod pritiskom, medicinski i psiho-socijalno odgovarajućeg profila, potpuno informisani o rizicima, prednostima i alternativnim tretmanima. Nije bilo značajne razlike u ishodu funkcije transplantiranog bubrega između parova sa

srodnim i nesrodnim ali emocionalno povezanim donorima bubrega.⁽¹⁾ Slične rezultate su imali i drugi autori ⁽⁴⁾ upoređujući preživljavanje grafta u grupi recipijenata od živih srodnih i živih nesrodnih donora bubrega. ŽNSD emocionalno povezani imaju veliki značaj kao living donori jer bez obzira na lošiju HLA podudarnost, preživljavanje grafta je slično kao i kod živih srodnih donora⁽²⁾. Trogodišnje preživljavanje grafta u supružničkoj transplantaciji bubrega opisano je u 87% kod žena koje nisu bile gravidne a kod onih sa ranijim graviditetom u 76% ⁽²⁾. Do 2000. godine u SAD urađeno je preko 2500 transplantacija od živih nesrodnih donora i predstavljaju značajan izvor organa koji participira sa skoro 15% u smanjenju liste čekanja a pri tom su rezultati preživljavanja grafta odlični⁽⁵⁾.

Gjertsen i sar ⁽⁵⁾ su upoređivali supružničku i drugu genetski nepovezanu transplantaciju i nisu pronašli razliku u preživljavanju grafta. Poznato je da HLA podudarnost značajno utiče na ishod transplantacije što je i dokazano analizama registra^(5,6). Međutim, skorašnje studije su pokazale slično preživljavanje grafta kod živih srodnih davaoca (ŽSD) i ŽNSD uprkos većoj HLA nepodudarnosti kod ŽNSD^(7,8). U drugoj studiji mada je kod ŽNSD HLA nepodudarnost bila značajno veća nego kod ŽSD ($p < 0.001$) to nije imalo nikakav štetan uticaj na ishod transplantacije ⁽⁴⁾. HLA nepodudarnost možda je doprinosila pojavi ranog odbacivanja u ŽNSD grupi ali da li ima uticaja na dugoročno preživljavanje nije potvrđeno obzirom na kratkoročno praćenje do 45 meseci⁽⁴⁾. Mates i sar⁽⁹⁾ pratili su akutno odbacivanje više od 6 meseci posle transplantacije i našli 8.6% kod ŽNSD i 2.6% kod ŽSD. Fulčer i sar⁽¹⁰⁾ prijavili su jednogodišnje akutno odbacivanje sa učešćem 30% kod ŽNSD i 18.5% kod ŽSD a Voiculescu i sar⁽¹¹⁾ su našli mnogo veće odbacivanje (54.2%) kod ŽNSD i 52.2% kod ŽSD koristeći vrlo osjetljivu metodu indukcije antitela. S druge strane, Cambell i sar⁽¹²⁾ su našli 44% odbacivanja kod živih davaoca i 28% od kadavera sa češćom kasnijom indukcijom antitela.

ŽNSD transplantacija je bezbedna i efikasna procedura jer je rizik za donora prihvatljivo mali a velika je uloga ŽNSD transplantacije u situaciji kad nema prihvatljivih članova porodice⁽¹³⁾. Ovakav pristup je prihvatljiv i ima značajnu ulogu u pojedinim zamljama⁽¹³⁾.

Finansijska kompenzacija može biti prisutna u bilo kom obliku transplantacije od ŽNSD. Postoje tri šeme plaćanja: organizovani, nestalni i komercijalni. Jedini model organizovanog plaćanja je u Iranu gde centralna agencija nagrađuje donore⁽¹⁴⁾. Od 1988. do kraja 2005.g. uradili su 15356 transplantacija od ŽNSD sa dobrim dugoročnim preživljavanjem⁽¹⁵⁾. Kao rezultat povećanog broja ŽNSD do 1999.g. su kompletno nestale liste čekanja u Iranu⁽¹⁵⁾. Iran nema liste čekanja za transplantaciju bubrega i preko 50% bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom živi sa funkcionalnim graftom i bez HD^(15,16,17). U razvijenim zemljama udruženja za transplantaciju organa su, zbog nedostataka organa za transplantaciju, bila prisiljena da razviju nove strategije kako bi se proširio krug živih donora bubrega ^(3,18). U poređenju sa Iranskim modelom, ni jedan od ovih modela nema potencijal da eliminiše, ili makar smanji, progresivno povećanje broja pacijenata na listi čekanja za transplantaciju organa⁽³⁾. Davaoci-prodavci bubrega su naj-

češće neobrazovani i siromašni⁽¹⁹⁾. Male isplate nisu promenile njihov socijalni i finansijski status i većina je zažalila zbog donacije ⁽¹⁹⁾.

Izraelski program funkcioniše skoro 10 godina i nedavno je uključen u novi zakon o transplantaciji organa. U ovom programu donor se procenjuje i prati najmanje 3 meseca, uz stalnu mogućnost da odustane od doniranja bubrega ⁽²⁰⁾.

Uprkos prijavama odličnog ishoda ŽNSD transplantacija ovaj izvor donora bubrega se još uvek nedovoljno koristi. Donacija od supružnika je takođe mala među potencijalnim donorima bubrega zbog etičkih pitanja i potencijalne komercijalizacije, pogotovu u nerazvijenim zemljama. Najvažnije je napraviti ravnotežu između koristi za pacijente od dragocenog izvora organa i izbeći eksploataciju donora strogim ispitivanjem svakog nesrodnog živog donora ⁽¹²⁾. U studiji iz Norveške od 1800 ŽNSD praćenih više od 30 godina 7 donora je razvilo terminalnu bubrežnu slabost^(21,22). Svi naši donori imaju stabilnu funkciju preostalog bubrega ⁽¹⁾.

Zbog svih dilema i nedostataka koje prate ŽNSD transplantaciju preporučuje se: produžen psihosocijalni nadzor nad potencijalnim davaocima kao i trajno posttransplantaciono praćenje^(23,24,25), Transplantacije od drugih živih nesrodnih davaoca se kod nas ne rade zbog nepostojanja preciznije zakonske regulative.

ZAKLJUČAK

S obzirom da žive nesrodne Tx pokazuju jednako dobre rezultate kao i žive srodne Tx, na sve veću diskrepancu između potrebe za bubregom i broja dostupnih organa, neophodno je povećati broj potencijalnih davaoca bubrega gde značajno mesto zauzimaju nesrodni davaoci. Treba insistirati na kvalitetnoj psihosocijalnoj evaluaciji koja bi trebalo da isključi trgovinu, prinudu i mentalni poremećaj ali i osmisliti neku vrstu adekvatne trajne zahvalnosti za humani gest donacije.

Abstract

There are three options for treatment of end stage renal disease: hemodialysis, peritoneal dialysis and kidney transplantation. State legislation permits transplantations from deceased, living related and living unrelated -but emotionally related donors (LURD). In order to increase number of kidney transplantations we started with transplant program from LURD. The aim of this work is to stress out the possibility for increment number of transplanted kidneys, keeping in mind permanently increasing gap between number of retrieved kidneys and waiting list. Results: from Rf 21.05 1996.g. to the end of 2010. we performed 17 transplantations from LURD. Stable kidney allograft function is noticed in almost all transplanted patients (12 years in the first, 8 in second, 7 in third, 5 in fourth, 4 in fifth and sixth patient, and 2 years in the rest of transplanted patients). One recipient who got graft across blood group barrier died in second post transplant year due to serious infective complications. Serum creatinine in all donors are in normal range.

Conclusion: Transplantations from LURD had the same survival and outcome as transplantations from living related donors. They contribute significantly to kidney transplant program. Very important in these situations is psychosocial evaluation in order to exclude mental illness, trading and different pressures for organ donation. For generous act of organ donation all LURD should receive some permanent gratitude.

LITERATURA

1. Ignjatović Lj, Jovanović D, Kronja G i sar: Transplantacije bubrega od živog nesrodnog davaoca-14 godina iskustva. Vojnosanitetski pregljed 2010;67(12):998-1003.
2. Terasaki I.P, cecka M,Gjertsen D and Takemoto S. Haigh survival rates of kidney transplant from spousal and living unrelated donors. The New England Journal of Medicine 1995; 333(10):333-336.
3. The Organ Procurement and Transplantation Network-OPTN Annual report from January 1, 1988 to November 30, 2009 based on OPTN data through access February 12, 2010 available at www.optn.transplant.hrsa.gov/latestData
4. Nadeem A, Kamran A, Mohamed SK, Francis K, Nizam M, John T, Geoff K. Living-unrelated donor renal transplantation: an alternative to living-related donor transplantation? Ann R Coll Surg Engl 2008; 90:247-250.
5. Gjertson W.D and Cecka M.J. Living unrelated donor kidney transplantation. Kidney International 2000; 58:491-499.
6. Cecka JM. The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry. Clin Transpl 2003; 1-12.
7. Kizilisik AT, Ray JM, Nylander WA, Langone AJ, Helderman JH, Shaffer D. Living donor kidney transplantation in a Veterans Administration medical center: 40 years experience. Exp Clin Transplant 2004; 2: 238-244.
8. Simforoosh N, Basiri A, Fattahi MR, Einollahi B, Firouzan A Pour-reza-Gholi F et al. Living unrelated versus living related kidney transplantation: 20 years experience with 2155 cases. Transplant Proc 2006 2006; 38: 422-425.
9. Mates AJ, Payne WD, Sutherland DE, Humar A, Gruessner RW, Kandaswamy R et al. 2500 living donor kidney transplants a single-center experience. Ann Surg 2001; 234:149-164
10. Voiculescu A, Ivens K, Hetzel GR, Hollenbeck, Sandmann W, Grabitzn K et al. Kidney transplantation from related and unrelated living donors in a single german centre. Nephrol Dial Transplant 2003 18:418-425.
11. Campbell SB, Hothersall E, Preston J, brown AM, Hawley CM, Wall D et al. Frequency and diversity of acute rejection in live-versus cadaveric donor renal transplants. Transplantation 2003; 76:1452-1457.
12. Israni CK, Halpern SD, Yink S, Sidhwani SA, Caplan A. Incentive models to increase living kidney donation: encouraging without coercing. Am J Transplantation 2005; 5:15.
13. Park Y.H, Lee J.N, Min S.K, Lee W.K, oo K.W, Cha M.K and Lee Y.D. Clinical Outcome of Living Unrelated Donor Kidney Transplantation. Transplantation Proceedings 2003;35:152-153.
14. Rashad S.B. Trends in unrelated-donor kidney transplantation in the developing world. Pediatr Nephrol 2008; 23:1925-1929.
15. Ahad J.G and Shekoufeh S. Iranian Model of Paid and regulated Living-Unrelated Kidney Donation. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1:1136-1145.
16. Ghods AJ and Savaj S. Iranian model of paid and regulated living-unrelated kidney donation. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:1136-1145.
17. Nejatisafa A, Mortaz-Hedjri S, Malakoutian T, et al. Quality of life and life events of living unrelated kidney donors in Iran: a multicenter study. Transplantation 2008; 86:937-940.
18. Barsoum RS. Trends in unrelated-donor kidney transplantation in the developing world(Editorial commentary). Pediatr Nephrol 2008; 23: 1925-1929.
19. Naqvi SAA, Ali B, Mazhjar F, et al. A socioeconomic survey of kidney vendors in Pakistan. Transpl Int 2007; 20:934-939.
20. Israel Transplant Law; 2008.
21. Holdas H, Leivestad T, Hartmann A, et al. The incidence of end stage renal disease (ESRD) in living donors. A 31 years follow-up of 1668 living donors in Norway. J Am Soc nephrol 2001; 12:895.
22. Westlie L, Fauchald P, Talseth T, et al. Quality of life in Norwegian kidney donors. Nephrol Dial Transplant 1993; 8:1146-1150.
23. Mor Eytan. Kidney transplantation from unrelated donors. Current Opinion in Organ Transplantation. April 2009;14(2):113-115.
24. Leo JL, Smith BA and Mori DL. Guidelines for conducting a psychiatric evaluation of the unrelated kidney donor. Psychosomatics 2003;44:452-460.
25. Simforoosh N, Basiri A, Fattahi MR, Einollahi B, Firouzan A, Pour-Reza_Gholi F, Nafar M and Farrakhi F. Living unrelated versus living related kidney transplantation: 20 years' experience with 2155 cases. Transplant Proceed 2006;38(2):422-425.