

СТРУЧНИ ЧЛАНЦИ

Хемотерапија код трансплантације бубрега

Мајор прим. др Братислав Станковић

Војномедицинска академија, Институт за трансфузиологију, Београд

У периоду од 1996. до краја октобра 1999. године у ВМА је урађено 40 трансплантација бубрега (37 мушкараца и 3 жене) од живих давалаца (1. група) и 10 трансплантација бубрега (6 мушкараца и 4 жене) од кадавера (2. група). Тести на лимфоцитиоцитоксичност је урађен пре сваке трансплантације бубрега и он је био негативан код свих прималаца трансплантата. Сви даваоци бубрега били су исте крвне групе у АВО систему као и примаци. У периодичном трансфузиолошком збрињавању (хемотерапија) прималаца трансплантата бубрега коришћен је одређени волумен филтрираних еритроцита (Ф-Ер) и/или филтрираних тромбоцита (Ф-Тр), сходно интраоперативном губитку крви или тромбоцита, као и према клиничком налазу. Употребљавали смо леукоредуктивне филтере ради превенције алоимунизације у систему HLA.

Од свих прималаца трансплантата бубрега само код 4 (8%) из 1. групе периодично није примењена трансфузиолошка терапија. Код 36 (72%) прималаца трансплантата бубрега из 1. групе просечно је употребљено по 3,27 јединица Ф-Ер (929,44 ml) интраоперативно, код 10 (20%) просечно по 1,9 јединица Ф-Ер (521 ml) пре трансплантације, а код 26 (52%) 2,65 јединица Ф-Ер (739,23 ml) постоперативно.

Код свих прималаца из 2. групе примењена је трансфузиолошка терапија периодично. Просечно су коришћене по 3,4 јединице Ф-Ер (953 ml) интраоперативно, а употребљено је и просечно по 4,9 јединица Ф-Ер (1 328 ml) и 1,4 јединице Ф-Тр постоперативно.

Сви примаци трансплантата бубрега су добро подносили терапију и нису забележени невољни ефекти хемотерапије.

Потреба за трансфузиолошком терапијом интраоперативно биле су приближно исте у обема групама прималаца, док је код прималаца трансплантата од кадавера била неопходна много већа трансфузиолошка помоћ у постоперативном периоду.

Кључне речи: трансплантација бубрега; трансфузија еритроцита; трансфузија тромбоцита.

Увод

Трансплантација бубрега је у свету најчешће извођена трансплантација чврстог органа и највећа искуства из области трансплантације су овде постигнута. Постоји дилема у примени трансфузије крви и/или хемопродуката (хемотерапија) у претран-

сплантацијском периоду, јер су патофизиолошка испитивања при одбацивању бубрежног трансплантата указала на значај имунолошке реакције изазване антигенима система АВО и HLA (1, 2).

Када се ради о бубрежним болесницима, стална брига је уремијска анемија. Зато је уобичајена пракса да они периодично примају трансфузије крви, нарочито у току

извођења хемодијализе (1). Као последица тога 1960. године је запажена повећана HLA сензибилизација и општење калема. Протоколи који су онда били успостављени имали су као основу или избегавање трансфузија, или употребу еритроцита сиромашних у леукоцитима. Године 1973. Ramsey и Sherman (1) су констатовали парадоксалну појаву знатно дужег "преживљавања" алографта, код пораста броја трансфузија препарата еритроцита пре трансплантације. Резултати повољног ефекта на преживљавање калема остају спорни. Једна теорија (1, 3, 4) говори о селекцији прималаца пре трансплантације, којом се путем трансфузиолошких протокола сензибилизација болесници одбацују као кандидати за трансплантацију јер се код њих најчешће јавља неуспех након трансплантације. Друга теорија (1) обухвата имунолошке ефекте, као што је развој повољних антиидиопатских антитела или супресија цитотоксичних лимфоцита. Иако имуносупресија лековима као што је азатиоприн почиње широко да се употребљава пре трансплантације, сензибилизација пре трансплантације се јавља код најмање 10% ових болесника (1). Такво стање се само делимично изменило увођењем савремене посттрансплантацијске имуносупресије (1, 3-8).

Трансфузија крви се може дати код слабије укрштене HLA реакције између болесника и калема. Седамдесетих, а посебно осамдесетих година овог века биле су унапређене HLA технологија (којом је омогућена правовремена и редовна контрола anti-HLA антитела у серуму кандидата за трансплантацију бубрега) и имуносупресивна терапија (1, 2). Касних осамдестих година код болесника којима није идентификован један хаплотип, применом трансфузија крви уз имуносупресивну терапију, побољшано је преживљавање калема за око 4-5%. Побољшање је већином било приписано употреби цикло-

сфузије када се примењује уз терапију циклоспорином. Међутим, због ризика од преношења вируса трансфузијски трансмисивних болести у већини установа престало се са применом трансфузија крви за имуносупресију пре трансплантације и сада се више ослањају на циклоспорин и друге имуносупресивне лекове (1, 8).

Опала је и примена трансфузија крви код болесника на дијализи због сазнања да они добро подносе вредности хематокрита испод 0,30 l/l без већих последица по здравље. То је делимично зато што постоји пораст 2,3-дифосфоглицерата који узиче на пренос кисеоника. Дијализа је зато одвојена од ранијег рутинског давања трансфузије током извођења дијализе (1). Недавни подаци о паду нивоа ендогеног еритропоетина (Еро) код болесника са уремијом, указали су на потребу примене рекомбинантног хуманог еритропоетина (rhЕро) код болесника на дуготрајном програму хемодијализе (1, 9-11), што доводи до значајног повећања хематокрита код ових болесника. Овакви поступци већином елиминишу рутинске трансфузије у случају хроничне уремије. Изгледа да степен сензибилизације опада током примене rhЕро. Неки истраживачи ово приписују смањеном излагању болесника трансфузијама крви, али могу бити присутни и други чиниоци (1).

Циљ ове студије је да се утврди значај примене трансфузиолошке терапије (хемотерапије) у перитрансплантационом збрињавању болесника код којих је урађена трансплантација бубрега од живих давалаца, тзв. "living" трансплантација (1. група) и од кадавера (2. група).

Методe

У периоду од 1996. до краја октобра 1999. године у ВМА је урађено 40 трансплантација бубрега (37 мушкарца и 3 жене) од живих давалаца (тзв. "living" донора) и 10 трансплантација бубрега (6 мушкарца и 4 жене) од кадавера. Број болесника обухваћен трансплантацијом бубрега је приказан у табели 1.

Табела 1

Број болесника којима је урађена трансплантација бубрега у периоду од 1996. до октобра 1999. године

Врста трансплантације бубрега	Број болесника у односу на пол, изражено у % по групама		Укупан број болесника по групама изражено у %
	Мушкарци	Жене	
Од живих давалаца (1. група)	37 (74%)	3 (6%)	40 (80%)
Са кадавера (2. група)	6 (12%)	4 (8%)	10 (20%)

спорина (1). Објављена садашња европска искуства (1) указују да нема статистичке разлике у преживљавању калема између болесника који су раније примали трансфузију и оних који је нису примали. Неки извештаји, такође, показују повољан ефекат тран-

Први ниво селекције при избору парова за трансплантацију била је подударност у АВО систему крвних група. Како би се обезбедила што већа подударност ткива, у Институту за трансфузију крви Србије извршена је обавезна типизација прималаца и давалаца органа.

Примаоци трансплантата бубрега се одмах после извршених одговарајућих тестова разврставају у "листе чекања" на трансплантацију. На основу АВО и HLA фенотипа болесника бира се давалац трансплантата бубрега, који се обично тражи међу блиским сродницима. Ако се не пронађе живи сродни давалац бубрега, у тренутку трансплантације, на основу АВО и HLA фенотипа кадавера бира се болесник одговарајуће крвне групе у систему АВО, као и са највећим бројем подударних антигена у систему HLA. Коначна одлука о трансплантацији се доноси на основу резултата унакрсне реакције између ћелија даваоца и серума примаоца трансплантата бубрега, што се изводи двостепеним тестом лимфоцитотоксичности (који се базира на антиген-антитело реакцији цитотоксичног типа).

У перитрансплантационом трансфузиолошком збрињавању прималаца трансплантата бубрега коришћен је одређени волумен филтрованих еритро-

Резултати

Од свих прималаца трансплантата бубрега само код 4 (8%) болесника из 1. групе периоперативно није примењена трансфузиолошка терапија. Код 10 (20%) прималаца трансплантата бубрега из прве групе просечно је коришћено 1,9 јединица Ф-Ер (521 ml) пре трансплантације. Код 36 (72%) прималаца просечно је употребљено 3,27 јединица Ф-Ер (или 929,44 ml) интраоперативно. Укупно је за њихово трансфузиолошко збрињавање интраоперативно утрошено 118 јединица Ф-Ер, тј. 33 460 ml Ф-Ер. А код 26 (52%) прималаца трансплантата бубрега из исте групе је просечно коришћено 2,65 јединица Ф-Ер (739,23 ml) постоперативно. За њих је укупно постоперативно утрошено 69 јединица тј. 19 220 ml Ф-Ер. Из овога произилази да је за трансфузиолошко збрињавање 1. групе прималаца трансплантата бубрега укупно периоперативно утрошено 206 јединица, односно 57 890 ml Ф-Ер. Употребљени волумен Ф-Ер код трансплантација бубрега од живих давалаца (1. група) приказан је у табели 2.

Табела 2

Употребљени волумен филтрованих еритроцита (Ф-Ер) код трансплантације бубрега од живих давалаца

Време хемотерапије	Број болесника (%)	Употребљени волумен Ф-Ер		
		Укупан број јединица	Укупан волумен (ml)	Просечан број јединица/ml
Интраоперативно	36 (72%)	118	33 460	3,27 / 929,44
Постоперативно	26 (52%)	69	19 220	2,65 / 739,23
Без хемотерапије	4 (8%)	–	–	–

цита (Ф-Ер) и/или филтрованих тромбоцита (Ф-Тр), сходно интраоперативном губитку крви или тромбоцита, као и према клиничком налазу и хематолошким параметрима (контролисан је број еритроцита, вредности хематокрита, концентрација хемоглобина у крви, број леукоцита и леукоцитна формула и број тромбоцита). Употребљавали смо леукоредуктивне филтре за отклањање леукоцита из препарата еритроцита ("Imugard III - RC 4P", Tegumo Corporation, Јапан), као и филтре за отклањање леукоцита из јединица концентрованих тромбоцита ("Imugard III - PL 4P", Tegumo Corporation, Јапан) ради превенције алоимунизације у систему HLA.

Код свих прималаца бубрега из 2. групе примењена је трансфузиолошка терапија перитрансплантационо. Просечно су коришћене 3,4 јединице Ф-Ер (953 ml) интраоперативно, а просечно 4,9 јединица Ф-Ер (1 328 ml) и 1,4 јединица Ф-Тр постоперативно. За интраоперативно збрињавање прималаца трансплантата бубрега од кадавера укупно су употребљене 34 јединице тј. 9 530 ml Ф-Ер, док је за њихово посттрансплантацијско збрињавање употребљено 49 јединица Ф-Ер (13 280 ml) и 14 јединица Ф-Тр. То значи да су за перитрансплантацијско збрињавање 2. групе прималаца трансплантата бубрега укупно утрошене 83 јединице тј. 22 810 ml Ф-Ер и 14 јединица Ф-Тр. У табели 3 је приказана употребљена количина Ф-Ер и Ф-Тр у трансплантацији бубрега од кадавера (2-га група пацијената).

Табела 3

Употребљени волумен филтрованих еритроцита (Ф-Ер) и филтрованих тромбоцита (Ф-Тр) код трансплантације бубрега са кадавера

Време хемотерапије	Број болесника (%)	Употребљени волумен Ф-Ер			Употребљени волумен Ф-Тр	
		Укупан број јединица	Укупан волумен (ml)	Просечан број јединица/ml	Укупан број јединица	Просечан број
Интраоперативно	10 (20%)	34	9 530	3,4 / 953	–	–
Постоперативно	10 (20%)	49	13 280	4,9 / 1 328	14	1,4

За обе групе болесника у претрансплантацијском периоду укупно је утрошено 19 јединица Ф-Ер (5 210 ml); интраоперативно су утрошене укупно 152 јединице Ф-Ер (42 990 ml); а у посттрансплантацијском 118 јединица Ф-Ер (32 500 ml) и 14 јединица Ф-Тр. То значи да је за трансфузиолошко збрињавање 50 болесника у ВМА укупно употребљено 289 јединица Ф-Ер (80 700 ml) и 14 јединица Ф-Тр.

Сви примаоци трансплантата бубрега су добро поднели хемотерапију, без нежељених ефеката.

Дискусија

Обе групе прималаца трансплантата бубрега су имале приближно исте потребе за трансфузиолошком терапијом интраоперативно, док је за примаоце трансплантата са кадавера била неопходна много већа трансфузиолошка потпора у посттрансплантацијском периоду. Употребљен је већи волумен Ф-Ер по једном болеснику у случају трансплантације бубрега од живих давалаца, док су за трансплантације са кадавера поред Ф-Ер била неопходна и примена Ф-Тр посттрансплантационо. Ретке су студије у којима се компаративно испитује хемотерапија код трансплантација бубрега, од живих давалаца и са кадавера.

Приликом трансплантације бубрега много је мањи губитак крви него при трансплантацијама других чврстих органа. Недавна искуства из Northwestern Memorial Hospital САД (1) показују да је код трансплантације бубрега у просеку употребљено 0,6 јединица еритроцита по болеснику (мада се не наводи да ли је разматран интраоперативни или постоперативни период, као и да ли су у питању трансплантације бубрега од живих давалаца и/или са кадавера). Наша искуства показују да су трансфузиолошке потребе за болесника код којих је извршена трансплантација бубрега много веће него што се то наводи у литератури (1) вероватно зато што се наши критеријуми за хемотерапију разликују од других протокола. Став тима за трансплантацију бубрега ВМА је: 1) код болесника који су на трајном програму хемодијализе, због уремијске анемије, обавезно се врши супституција еритроцита непосредно пре или у току извођења трансплантације; 2) због боље и уједначене оксигенације трансплантованог бубрега неопходна је правовремена супституциона терапија крвљу и/или крвним производима, тако да концентрација хемоглобина у крви болесника после трансплантације не сме да буде нижа од 100 g/l, нити хематокрит мањи од 0,30 l/l.

Став тима ВМА је да је за успешно функционисање трансплантованог бубрега, поред савремене хемотерапије, неопходна и правилна имуносупресија претрансплантационо и посттрансплантационо, уз употребу моћних хемотерапијских пре-

парата и редовно праћење нивоа циклоспорина у крви прималаца трансплантата бубрега. Поред тога, време наводима из литературе (1) хематокрит изнад 0,30 l/l може бити потенцијално штетан. У њиховом раду најчешћа је појава одлагања функционисања калема код болесника са хематокритом изнад 0,30 l/l, него код оних са хематокритом испод 0,30 l/l. Ово су приписивали успореном току крви у микроциркулацији. Њихово искуство је да се код болесника са одложеном функцијом калема може пре трансплантације извести брза преоперативна дијализа са комплетном изменом волумена плазме. Консензусна конференција, коју је 1988. организовао Национални институт за здравље САД, препоручила је свим медицинским установама у САД да је праг за хематокрит од 0,30 l/l неоправдано висок, стога болесницима чији је хематокрит виши или једнак 0,24 l/l, односно концентрација хемоглобина виша или једнака 70,0 g/l не треба трансфундовати крв/еритроците (12). Иако је придржавање наведених критеријума препоручено од познатих стручњака, учесника консензусне конференције, оно не би требало да буде круто прихваћено и неконтролисано уведено у систем хируршко-реанимацијског збрињавања у свим медицинским центрима. Више је него сигурно да је болесницима, кандидатима за хируршке процедуре, а посебно примаоцима трансплантата бубрега потребно да хематокрит буде виши од 0,30 l/l, што је и наш генерални став.

Неповољни ефекти хемотерапије могу се јавити код свих прималаца крви и/или хемопродуката, али примаоци органа и ткива представљају посебно осетљиву категорију јер се код њих они јављају чешће него код осталих болесника. Посебни проблеми се јављају у случају ABO инкомпатибилности, алоимунизације на антигене система HLA, дефицита IgA (то је на срећу ретак и најчешће конгенитални имунолошки поремећај у виду дефицита подкласе IgA₁ или IgA₂, који може изазвати стварање антитела на IgA), што може имати за последицу анафилактичку трансфузијску реакцију. Такође се, као последица трансфузије, може јавити и болест "калем против домаћина" ("Transfusion-associated Graft-versus-Host Disease") (1, 2, 13-15). На срећу код болесника у ВМА којима је урађена трансплантација бубрега није било неповољних ефеката хемотерапије.

Што се тиче цене трансфузиолошке терапије приликом трансплантације бубрега веома је тешко извући праву рачуницу због нестабилног курса динара према страним валутама, јер је већина материјала из увоза (нпр. филтри за отклањање леукоцита из препарата еритроцита и тромбоцита), као и теже процене амортизације апарата и уложеног стручног рада. Зна се да је садашња цена једног филтра за отклањање леукоцита из препарата еритроцита 278,18 динара (један филтар се може употребити за филтровање две јединице деплазматисане крви), а цена филтра за отклањање леукоцита из јединица концентрованих тромбоцита 296,73 динара (један филтар се може користити за

филтровање шест јединица концентрованих тромбоцита), док је цена 1 ml ресуспендованих еритроцита 0,80 динара, а једна јединица концентрованих тромбоцита кошта 49,70 динара. Ако се узме у обзир да је укупно употребљено 289 јединица Ф-Ер (80 700 ml Ф-Ер) и 14 јединица Ф-Тр, као и да је утрошено 145 филтера за филтровање еритроцита и 3 филтера за филтровање концентрованих тромбоцита, укупна цена трансфузиолошког збрињавања 50 болесника у ВМА којима је извршена трансплантација бубрега износи 106 482,09 динара (ако се узме у обзир да је тренутни курс немачке марке на "црном" девизном тржишту код нас око 17 динара, то значи да је укупна вредност трансфузиолошке терапије за 50 болесника износила око 6 263,65 немачких марака). Просечна цена трансфузиолошке терапије по једном болеснику је 2 129,64 динара (тј. око 125,27 немачких марака по једном болеснику).

Закључак

Обе групе болесника којима је извршена трансплантација бубрега у ВМА имале су приближно исте потребе за трансфузиолошком терапијом интраоперативно, док је код трансплантације бубрега са кадавера била неопходна много већа трансфузиолошка потпора у посттрансплантационом периоду.

Спроведена хемотерапија је била врло успешна и квалитетна. То потврђује чињеница да није било неповољних ефеката и да је дала жељени хематопоезни одговор, што је повољно утицало на укупно клиничко стање болесника.

При сагледавању укупне цене трансплантације бубрега мора се узети у обзир успешност ове терапијске процедуре, као и побољшавање квалитета живота болесника и њихово укључивање у нормалне животне токове. Цена вишегодишњих хемодијализа или перитонеалних дијализа, као и сва пратећа терапија је много већа од цене једне трансплантације бубрега.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ramsey G, Sherman LA. Transfusion therapy in solid organ transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8: 1117-29.
2. Gligorović V, Stolić I, Simonović R. Sistem HLA - humani glavni kompleks histokompatibilnosti. In: Gligorović V, Balint B, editors. *Klinička transfuziologija*. 1 ed. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1998. p. 453-80.
3. Bordin JO, Heddle NM, Blajchman MA. Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products. *Blood* 1994; 84: 1703-21.
4. Meryman HT. Transfusion-induced alloimmunization and immunosuppression and the effects of leukocyte depletion. *Transfus Med Rev* 1989; 3: 180-93.
5. Blumberg N, Heal JM. Transfusion-associated immunomodulation. In: Anderson KC, Ness PM, editors. *Scientific basis of transfusion medicine. Implications for clinical practice*. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1994. p. 580-97.
6. Dzik S, Blajchman MA, Blumberg N, Kirkley SA, Heal JM, Wood K. Current research on the immunomodulatory effect of allogenic blood transfusion. *Vox Sang* 1996; 70: 187-94.
7. Dzik WH. Mononuclear cell microchimerism and the immunomodulatory effect of transfusion. *Transfusion* 1994; 34: 1007-12.
8. Napier JA. *Handbook of blood transfusion therapy*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 1995.
9. Casati S, Passerini P, Campise MR, Graziani G, Cesana B, Perisic M, et al. Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. *Br Med J* 1987; 295: 1017-20.
10. Samtleben W, Ivanovich P, Gurland HJ. Recombinant human erythropoietin in nephrology. *Biomed Pharmacother* 1989; 43: 607-12.
11. Veys N, Dhondt A, Lameire N. Pain at the injection site of subcutaneously administered erythropoietin: phosphate-buffered epoetin alpha compared to citrate-buffered epoetin alpha and epoetin beta. *Clin Nephrol* 1998; 49: 41-4.
12. Radović M, Balint B. *Intervencije za smanjenje homologne transfuzije*. Beograd: Udruženje anesteziologa, reanimatora i transfuziologa Jugoslavije; 1995.
13. Radović M. *Usmerena hemoterapija*. Beograd: Udruženje anesteziologa, reanimatora i transfuziologa Jugoslavije; 1991.
14. Radović M, Balint B. Kako smanjiti upotrebu homologne transfuzije? *Bil Transf* 1994; 22: 26-34.
15. Stanković B, Radović M, Balint B, Taseski J, Vasiljević N. Imunohematološki značaj sistema HLA. *Anestez Reanim Transfuz* 1996; 25: 87-90.

Рад је примљен 11. X 1999. год.

Abstract

Stanković B. Vojnosanit Pregl 2000; 57(4): 387–392.

HEMOTHERAPY IN KIDNEY TRANSPLANTATION

A total of 40 kidney transplantations (37 males and 3 females) from living donors (Group I) and 10 kidney transplantations (6 males and 4 females) from cadavers (Group II) were performed in the period 1996–October 1999 at the Military Medical Academy (MMA). Lymphocytotoxic crossmatching was done before each kidney transplantation and results from all tests were negative for all recipients. All donors had the same blood group in ABO system as the recipients. In perioperative transfusion treatment (hemotherapy) determined quantity of filtered red blood cells (F-RBCs) and/or filtered platelets (F-PLT) were given to recipients according to intraoperative blood loss and their clinical state. Leukoreduction filters were used to prevent HLA alloimmunization. In only 4 (8%) recipients in group I transfusion therapy was not applied perioperatively. An average of 3.27 units of F-RBCs (929.44 mL) was used intraoperatively in 36 (72%) recipients in group I, an average of 1.9 units of F-RBCs (521 mL) was used before kidney transplantation in 10 (20%) recipients in group I and an average of 2.65 units of F-RBCs (739.23 mL) was used postoperatively in 26 (52%) recipients. In all recipients from group II transfusion therapy was applied perioperatively. An average of 3.4 units of F-RBCs (953 mL) was used intraoperatively. An average of 4.9 units (1.328 mL) and an average of 1.4 units of F-PLT were used postoperatively.

All recipients well tolerated the therapy and no adverse effects of the therapy were observed. The need for transfusion therapy intraoperatively was approximatively same in both recipient groups, while in recipients from cadavers need for transfusion support in posttransplantation period was much higher.

Key words: kidney transplantation; erythrocyte transfusion; platelet transfusion.