

Çocuklarda Böbrek Transplantasyonu

Renal Transplantation in Children

Prof. Dr. Oğuz Söylemezoğlu, Uzm. Dr. Kibriya Fidan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

2008;17 (Ek / Supplement 1) 47-53

Son dönem böbrek yetmezliğine ulaşan çocuklarda tercih edilen tedavi böbrek transplantasyonu- dur. Diyaliz tedavileri transplantasyon bekleme döneminde tercih edilmekte ve zorunlu olarak uygulanmaktadır. Her ne kadar bu prensip nefrologlar tarafından kabul edilmekte ise de transplantasyon her zaman olanaklı olmamaktadır. Transplantasyon için bekleme süreleri ülkeden ülkeye de değişmektedir. Canlıdan yapılan transplantasyonlarda bekleme süresi daha az olmakta ve çocuklar için daha çok anne ve babalar donör (verici) olarak kullanılmaktadır.

Çocuklarda Transplantasyona Hazırlık

Hazırlık protokolü merkezden merkeze değişmekle birlikte, son derece ciddi yapılmalıdır. Aile öyküsü ve primer böbrek hastalığının tipi, aile içi uygun donör seçimi açısından son derece önemlidir. Operasyon öncesi dönemde ABO, HLA, Cross-Match ve PRA uyumluluklarını içeren immünolojik çalışmalar yapılmalı ve gerekli görülürse birden çok kez yinelenmelidir (1,2).

Transplantasyon öncesi kan transfüzyonu önceleri yararlı bir işlem olarak kabul edilmekte ise de son yıllarda aksi görüşler çoğunluktadır. Eritropoetin uygulamaları ile transfüzyon gereksinimi azalmıştır. Böylece transfüzyonla geçebilecek viral enfeksiyonlar ve demir yükü azalmaktadır. HLA uygunluğu iyi olmayanlarda donör spesifik kan transfüzyonunun rejeksiyon riskini azalttığı belirtilmektedir. Her ne kadar kan transfüzyonu azalmış ise de HLA antijenlerinin sensitizasyonu sonucu gelişebilecek sitotoksik antikorlara mutlaka bakılmalıdır (1,2).

Avrupa'da ve ülkemizde böbrek yetmezliğine giden çocukluk çağı olguların üçte biri obstrüktif üro-

pati, renal hipoplazi ve piyelonefrit sonucudur. Bu nedenle bu hastalarda alt üriner sistem mutlaka çok iyi incelenmeli ve gerekli cerrahi ve medikal tedaviler transplantasyon öncesi yapılmalıdır. Voiding sistotüretrografi bu işlem için en gerekli tetkiktir. Grad 4 ve 5 reflülerde transplantasyon öncesi nefrektomi endikasyonu vardır. Çocuk hastaların bağışıklık durumu mutlak gözden geçirilmeli, aşıları transplantasyondan en az iki ay önce tamamlanmalıdır (3).

Son yıllarda uygulanan eritropoetin ve büyüme hormonu tedavileri ile adolesan dönemine kadar hastalar güvenli bir şekilde izlenebilmektedirler. Pretransplant dönemde çocuk hastalarda yapılması gerekenler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Transplantasyon Öncesi Nefrektomi Endikasyonları

Nefrektomi endikasyonu konulmuş ise transplantasyondan en az 1-3 ay öncesinde yapılmalıdır. Diğer bir seçenek diyaliz tedavisi sırasında bir böbreği, transplantasyon sırasında da diğer böbreği almaktır. Karşılaşılan nefrektomi endikasyonları aşağıda sıralanmıştır.

- Wilm's tümörü
- Denys-Drash sendromu
- Kontrol edilemeyen hipertansiyon
- Konjenital nefrotik sendrom (Fin tipi, difüz mezangial skleroz)
- Kronik renal parankimal enfeksiyonlar (infekte reflü, taşlar)

Transplantasyon İçin Kontrendike Durumlar

Kesin kontrendikasyon: İnfeksiyon; Supuratif bronşektazi, akut üriner sistem enfeksiyonu, transplantasyon öncesi mutlaka tedavi edilmelidir. HbsAg ve HCV pozitif ve kronik aktif hepatitli hastaların transplantasyon sonrası uzun süreli izlemde

Yazışma adresi: Oğuz Söylemezoğlu
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

kronik karaciğer hastalığı riski çok fazladır. Ancak bu hastalarda karaciğerin histopatolojik incelemesi, viral yük tayini ve hastalık aktivitesine göre transplantasyon kararı verilebilir.

Rölatif kontrendikasyon: Malignensi; Wilm's tümörlü hastalarda ilk 2 yılda veya daha erken transplantasyon yapılanlarda %90 oranında rekürrens görülmüştür. Bu nedenle bu tip hastalarda bilateral nefrektomi yapıldıktan sonra transplantasyon için en az 2 yıl beklenmelidir (3).

Çocuk Hastalarda Cerrahi Yaklaşım

Pediyatrik yaş grubundaki hastalarda, renal transplantasyon, operasyon öncesi hazırlıklar, cerrahi işlem ve postoperatif bakım açısından erişkin hastalara göre çeşitli farklılıklar ve özellikler görülür.

Operasyon öncesi hazırlıklarda; kardiyovasküler, solunum, metabolik sistemler incelenmeli ve geniş bir biyokimyasal, mikrobiyolojik ve hematolojik

testler ile değerlendirilip transplantasyon sonrası yaşama hazırlanmalıdır. Pediyatrik yaş grubundaki hastaların preoperatif dönemlerinde iyi bir monitörizasyon; hızlı gelişebilen metabolik, hemodinamik ve sıvı elektrolit değişikliklerine etkin müdahale için mutlaka gereklidir (4).

Sıvı ve Elektrolit Dengesinin Korunması

Pediyatrik yaş grubu alıcılarda, sıvı elektrolit dengesinin korunması ve anormalliklerin düzeltilmesi erişkin alıcılara göre daha zordur. Bu yaş grubu hastalar, dehidratasyonu çok daha az tolere edebilmekte ve kolaylıkla yüklenme semptomları gösterebilmektedir. Operasyon sırasında, sıvı replasmanı ve kan elektrolitlerinin izlemi dikkatle yapılmalıdır.

Hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalar, operasyondan bir gün önce diyaliz tedavisine alınmalıdır. Periton diyalizi olan hastalar ise son değişimlerini operasyon sabahı yapmış olmalıdır.

Tablo I. Pretransplant dönemde yapılacaklar

<i>Tam bir aile öyküsü</i>	Sosyal ve medikal, primer böbrek hastalığı tanısı, varsa genetik çalışmalar
Fizik muayene	
Laboratuvar testleri	Tam kan sayımı Koagülasyon durumu (PT; PTT; TT; protein-C, protein-S, antitrombinIII, lupus antikoagülan,antifosfolipid antikorlar)
<i>Biyokimya</i>	elektrolitler, kreatinin, karaciğer fonksiyonları, lipid profili, Ca,P,ALP,PTH
<i>İmmünolojik Çalışmalar</i>	Kan grubu, HLA doku antijenleri, panel reaktif antikor, lenfosit cross-match Steroide dirençli nefrotik sendromda karyotip tayini
<i>Viral çalışmalar</i>	CMV, EBV, VZV, MMR, HAV, HIV, HbsAg, HbsAb, AntiHCV
<i>Laboratuvar</i>	İdrar volümü, kültür ve proteinüri tayini Gaita kültürü ve parazit taraması PPD
<i>Radyoloji</i>	VSUG, akciğer ve kemik yaşı Ana arterlerin Doppler incelemesi, abdominal USG
<i>Konsültasyonlar</i>	Diş hekimi, kardiyolog, beslenme uzmanı, KBB, gastroenterolog, pubertedeki kızlar için jinekolog, psikiyatri ve sosyal hizmet uzmanı
<i>Aşılar</i>	pnomokok, hemafilus, hepatit A+B, DPT/ inaktive polio, influenza, varicella, MMR

Pediyatrik hastalara özgü uygun anestezinin verilmesi operatif başarıyı yakından etkileyen en önemli faktörlerdendir. Hastanın operasyon esnasında devamlı kardiyak monitörizasyonu, periferik arteriyel ve santral venöz kateterizasyonu rutin olarak uygulanmalıdır.

Greft organ genellikle bir erişkin vericiden alınmış olduğundan, pediyatrik alıcının vücuduna oranlandığında oldukça büyük olacaktır. Söz konusu boyut uyumsuzluğu, reperfüzyon sonrasında fazla miktarda alıcı kanının grefte dolaşmasına ve relatif bir hipovolemiye neden olabilir. Söz konusu durumun greftte hipoperfüzyon ve akut tübüler nekroza (ATN) yol açmaması için hastanın operasyon esnasında, reperfüzyon aşamasına henüz gelinmeden, yeterli hatta biraz da fazla hidrasyonu ile kan replasmanının sağlanmış olması gerekmektedir.

Operasyonu izleyen ilk 12-24 saatlik dönemde, hasta yoğun bakım şartlarında izlenmelidir. Herhangi bir anormallik söz konusu değilse hastalar ameliyathaneden ekstübe olarak çıkmalıdır. Etkin bir analjezinin sağlanması erken postoperatif dönemde, hastaların rahat solunum yapması ve konforu için gereklidir.

Operasyondan yarım saat önce başlanan, ikinci jenerasyon bir sefalosporin ve trimetoprim – sulfametaksazol kombinasyonu ile 48 saatlik bir profilaktik antibiyotik kullanımı rutin uygulamalarda yer almaktadır.

Medikal Tedavi ve İzlem

İmmün sistem vücudu yabancı patojenlere karşı korur. Ancak, transplante edilmiş organı da yabancı olarak algılar ve akut veya kronik rejeksiyon epizotlarında bu dokuları yok etmeye çalışır. İmmüno-supresif tedavi grefti korumak için immün sistemin bu tepkisini bloke etmede kullanılır. Çocuklarda kullanılan immüno-supresif protokoller büyük ölçüde erişkinlerde elde edilen deneyimlerden uyarlanmıştır. İmmüno-supresif tedavi erişkindeki tedavilerden farklı değildir. Unutulmaması gereken çocuklarda emilim farklı ve metabolizma hızı daha yüksektir. Bu nedenle erişkinlere oranla daha yüksek dozların kullanılması gerekir (5).

Erişkinlerde görülen yaygın morbiditeye ek olarak ilaç uyumsuzlukları ve posttransplant lenfoproliferatif hastalıklar, büyüme - gelişme eksikliği ve kozmetik problemler (hirsutizm, dişeti hiperplazisi, kaba yüz özellikleri) pediyatrik popülasyonu özellikle etkiler (6).

Kortikosteroidlerin büyüme üzerine olan olumsuz etkileri nedeniyle steroid kullanımında dozu düşük olan veya steroidsiz protokoller tercih edilebilir. İmmüno-supresif tedavi greft fonksiyonu devam ettiği sürece sürdürülür ve hasta ilaç uyumu açısından takip edilir. Klinik uygulamada maksimum uyumlu immüno-supresif ilaçlar yan etkilerini en aza indirmek için kombine olarak kullanılmaktadır.

Farklı transplantasyon merkezlerinde farklı rejimler kullanılmaktadır; ancak bunlar üç ana katagoriye ayrılabilir:

1. Transplantasyonun ilk saatlerinde kullanılan başlangıç (indüksiyon) tedavisi
2. İmmüno-supresyonun uzun süreli profilaksi (devam) tedavisi
3. Rejeksiyon epizotlarının tedavisi

Günümüzde kullanılan immüno-supresif ilaçlar:

- Kalsinörin inhibitör (CNI): Siklosporin-A(Cyc-A), Takrolimus(Tac)
- Steroid: Prednizon ve Metilprednizolon
- Antimetabolit: Azatiopirin(AZA), Mikofenolat Mofetil (MMF)
- Antiproliferatif: Sirolimus ve Everolimus
- Monoklonal antikolar: Basiliksimab, Daklizumab ve Muromonab

Klasik olarak tedavi protokolümüz üçlü tedavidir. Bu tedavi kalsinörin inhibitörü (siklosporin veya takrolimus), azatiopirin veya mikofenolat mofetil ve kortikosteroidlerden oluşur.

Bu tedaviye bazı protokollerde indüksiyon tedavisi olarak antitimosit globülin veya antilenfosit globülin eklenebilir. IL-2 reseptör antagonistleri son yıllarda kullanıma girmiştir ve IL-2'nin indüklediği T hücre aktivasyonunu bloke eder. Ticari kullanımında basiliksimab (Simulect) ve daklizumab (Zenepax) olarak iki preparatı vardır. Bu ajanlar spesifik hedeflere yönlendiğinden gelecekteki biyolojik ajanların prototipleridir. Moleküler mühendislik teknolojisinin bir ürünü olup uzun yarı ömürleri vardır ve minimum yan etkileri olduğundan güvenle kullanılır. Başlangıç tedavisinde kullanılmasının amacı, transplantasyon sırasında lenfosit depleasyonu ile greftin kabulü, toleransa yardımcı olması ve CNI kullanımını minimize etmesidir. Pediyatrik popülasyon açısından, IL-2 reseptör blokajı kullanılarak renal transplantlarda akut rejeksiyon insidansı %50'den %17-25'lere düşürülmüştür. Bu çalışmalardaki CMV enfeksiyonu

veya postlenfoproliferatif hastalık insidansı da değişmemiştir (7-9).

Merkezimizde tedavi protokolü olarak operasyon öncesi uygulanan IL-2 reseptör antagonistine ek olarak üçlü tedavi yapılmaktadır. Bu tedavi protokolü ile akut rejeksiyon sıklığında önemli bir düşüş sağlanmıştır (10-13).

Kalsinörin inhibitörleri transplant hastalarının tedavisinde hâlâ çok önemlidir. Ancak, her iki ilacın da ciddi yan etkileri vardır ve terapötik indeksleri dardır. Düşük doz kullanımları, rejeksiyona, greftin kaybına; yüksek doz ise nefrotoksite, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi yan etkilere neden olacağı için dikkatli izlem çok önemlidir.

Kalsinörin inhibitörlerinin olası nefrotoksite yan etkileri nedeniyle kan düzeyleri rutin olarak bakılmalıdır. Siklosporin düzeylerinin, nefrotoksik etki göstermediği en yüksek düzeylerde tutulması kronik rejeksiyonları önlemek açısından son derece önemlidir. Başlangıç olarak 500 mg/m²'lik ilaç dozu belirlenebilir ve daha sonra C0 ve C2 düzeylerine göre doz ayarlaması yapılır. Pediatrik böbrek transplantasyonu tedavi protokollerinde Cyc-A'nın C2 düzey monitörizasyonu ile Cyc-A'nın dozaj takibinin etkin ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (8).

Mikofenolat mofetil antimetabolit etkisi ile T ve B lenfosit proliferasyonunu önler. Çocuklarda güvenle kullanılabilir (13). En önemli yan etkisi diyare, dispepsi ve lökopenidir. MMF'ye ara verildiğinde bu yan etkilerden sakınılabılır. Özellikle transplantasyon sonrasındaki ilk aylarda ara verilmesi ise akut rejeksiyon riskini artırır. Mikofenolat sodyum mikofenolat asidin gastro-rezistan enterik kılıf kaplı formülasyonu olarak geliştirilmiştir. MMF ile aynı aktif maddeye sahiptir. Enterik kılıf aktif maddenin incebağırsağa ulaşana kadar salınmasını engeller. Transplantasyon hastalarında MMF kadar etkili ve güvenilir olduğu kanıtlanmıştır. Pediatrik renal transplantasyonda MMF ve Cyc-A kombine tedavisinde bu iki immünosupresif ilaç farmakokinetik olarak etkileşime girdiğinden, MMF dozu ayarlanırken ilaç dozu monitörizasyonu gereklidir. (9) MMF dozajı, takrolimus kombinasyonunda, Cyc-A kombinasyonuna göre daha düşük olmalıdır (11).

Sirolimus hücre proliferasyon inhibitörüdür. Özellikle kalsinörin inhibitörleri ile birlikte güvenle kullanılabilir. Çocukluk çağında kullanımı halen çok yenidir. Yeni protokollerde düşük doz siklosporin ve steroidle birlikte kullanılmaktadır. Kronik allogreft nefropatisi (KAN) gelişen renal

transplantasyonlu hastalarda CNI'ların kesilmesinden sonra önemli bir alternatif olmuştur. Bunun yanında primer immünosüpresyonda da pediatrik solid organ transplantasyonunda kullanıma girmiştir ve sonuçları yüz güldürücüdür. Vasküler endotel ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu bloke ederek kronik rejeksiyonu engelleyebilir ve CNI'da uzun sürede ortaya çıkan nefrotoksik etki gözlenmez. Trombositopeni ve hiperlipidemi en sık görülen yan etkileri olup; yavaş yara iyileşmesi, lökopeni, baş ağrısı, bulantı, interstisyel akciğer hastalığı da izlemeye görülebilen yan etkileridir.

Güçlü immünosüpresif ve antiproliferatif etkinliğe sahip yeni bir makrolid olan everolimus, pediatrik böbrek transplantasyonlarında düşük doz CNI ve steroidlerle beraber akut rejeksiyon ataklarının azaltılmasında etkilidir. Bunun yanında primer immünosüpresyonda ve kronik allogreft nefropatisi gelişen hastalarda kullanılmaktadır.

Transplantasyondan sonra kullanılacak diğer ilaçlar antihipertansif ilaçlardır. Hipertansif vakalarda ACE inhibitörleri renal hemodinami üzerine olan etkileri nedeniyle ilk planda tercih edilmez ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir. Antikonvülsan kullanılması gerektiğinde de valproik asit ve klonezapam kullanılmalıdır. Kortikosteroidlerin kemikler üzerine olan etkilerini önlemek için D vitamini ve kalsiyum tedavi protokolüne eklenebilir; ancak hastalar hiperkalsemi ve hiperkalsiüri açısından izlenmelidir.

Rejeksiyon

Greft fonksiyon kaybının en önemli nedeni çocuk hastalarda da rejeksiyonlardır. Bu nedenle takipte en önemli konulardan biri rejeksiyonların erken tanımlanmasıdır. Klasik olarak akut rejeksiyonun bulguları ateş, oligüri, greft hassasiyeti, ve GFR'de düşüklüktür. İlk bir aydan sonra klinik semptomlar azalır. Ancak biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler; kan kreatinin düzeyinde artma, hafif proteinüri, asidoz ve hemoglobinin düşüklüğü akut rejeksiyonu düşündürür. Kesin tanı transplant böbrek biyopsisi ile konulur. Akut rejeksiyon tedavisinde IV metil prednizolon yüksek doz (1g/1.73 m²) uygulanır. Yanıt alınmadığında veya bazen tercihen antilenfosit veya antitimosit globülinler verilebilir (3,13).

GFR'de düşmenin diğer nedenleri üriner sistemde obstrüksiyon, taş veya sekonder stenozlar olabilir ve siklosporin nefrotoksisitesi de gözden kaçırılmamalıdır.

Renal arter stenozları ağır hipertansiyon ile birlikte gösterir. Bu nedenle hipertansiyon ve komplikasyonları açısından hasta yakın takip altında olmalıdır.

Transplantasyon sonrası çocukların izleminde en önemli konu çocukların günlük yaşamını olabildiğince normale döndürmek, okula devamını sağlamak ve bunu yaparken de greft fonksiyonlarını takip edebilmektir. Gereğinden uzun aralıklı kontrol ve uzun tatil dönemlerinin takipsiz kalması greft fonksiyon değişikliklerinin gözden kaçmasına neden olabilir. Genellikle transplantasyon sonrası haftalık izlemler giderek 2 haftada bir ve ilk üç aydan sonra ayda bir kontrol şeklinde yapılır. Üçüncü yıldan sonra kontroller 2 ayda bir yapılır. Özellikle canlıdan yapılan transplantasyonlarda greft ömrü daha uzun süreli olmaktadır.

Kronik Allogreft Disfonksiyonu

Geç dönem greft kaybı nedenleri:

- Kronik allogreft disfonksiyonu
- Rekürren/de novo renal hastalık
- Akut rejeksiyon
- CNI toksisitesi
- Fonksiyon gören grefti olan hastanın KVH sonucu ölümü
- Primer malignensi

Kronik allogreft disfonksiyonu proteinüri, hipertansiyon ile birlikte olan fibrotik proseslerin yol açtığı allogreft fonksiyon bozukluğudur. Etyopatogeneizde kronik siklosporin nefrotoksitesisi ve kronik rejeksiyon yer alır. Bu iki olay çoğu zaman birbirleri ile bağlantılıdır.

Tablo II. Kronik allogreft disfonksiyonunda risk faktörleri

Alloantijen Bağımlı
Akut rejeksiyon
Kronik subklinik rejeksiyon
Alloantijen Bağımsız
Donör ve verici yaş, cinsiyet ve ırkı
Transplant tipi (Kadavra/Canlı)
Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi
Diyaliz süresi
İskemi/reperfüzyon hasarı
CMV enfeksiyonu, BK nefropatisi
İlaçlar

Kronik allogreft disfonksiyonu gelişiminde risk faktörleri belirlense de patogeneze tam olarak aydınlatılmış değildir. Tablo 2'de risk faktörleri belirtilmiştir.

Tedavide immünoşüpresif ilaç hastaya göre seçilmelidir. Patolojik değişiklikler CNI kullanımı ile ilişkilendirildiğinden, CNI içeren protokolden CNI içermeyen protokole dönüş mantıklı görülmekle beraber bu konudaki çalışmalar sınırlı sayıdadır. Uzun dönem sonuçlar henüz bilinmemektedir. Ancak kronik allogreft disfonksiyonu gelişimi ve progresyonunu azaltmak için CNI'nın tedrici azaltılması veya tamamen kesilerek MMF, sirolimus, everolimus'a geçilmesi konusunda başarılı çalışmalar vardır.

Greft kaybı ve ölümlerin en önemli nedenleri olarak kabul edilen kronik allogreft disfonksiyonu ve KVH'da ortak immünolojik olmayan risk faktörleri hatırlanmalıdır. Anemi, hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidemi kontrolü bu nedenle önemlidir (12).

Transplantasyon Sonrası Büyüme

Büyüme çok değişkenlik göstermekte, hastaların yalnızca %20-50'sinde normal büyüme eğrisi yakalanabilmektedir. Ancak iyi bir GFR'ye karşın hastaların bir kısmında büyüme geri kalabilmektedir. Renal transplantasyon sonrası büyümeyi etkileyen en önemli faktörler GFR ve steroid tedavisidir. Kortikosteroidler bilindiği gibi 5-6 mg/m²/gün uygulamalarında büyüme hızını azaltmaktadır. Gün aşırı steroid uygulaması büyüme hızını artırabilir ve özellikle puberte öncesi mümkün olduğunca erken dönemde gün aşırı steroid tedavisi uygulanmalıdır. Yeni immünoşüpresiflerin uygulamaya girmesiyle steroid dozlarının azaltılması veya kesilmesi olanaklı olmuştur. Yedi yaşın altındaki hastalarda büyüme daha hızlı olmaktadır; ancak 17 yaşın altındakilerde bile transplantasyon sonrası büyüme sağlanabilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklar için gerek diyaliz döneminde gerek transplantasyon sonrası rekombinant büyüme hormonu (rhGH) uygulamaları gündeme gelmiştir. Puberte öncesinde rhGH uygulamaları büyüme hızını yaklaşık iki misli artırmaktadır. Ancak rhGH'nin transplantasyon sonrası glomerüloskleroz ve tübülointerstiyel skar oluşumunu artırabileceği bildirilmiştir (3).

Komplikasyonlar

Böbrek naklinden sonra bazı komplikasyonlar görülebilmektedir. Postoperatif dönemde özellikle

kadavra donörden yapılan nakillerde ATN sıklıkla görülmektedir. Uzun süreli olması durumunda nefron kaybına da yol açmaktadır. Primer anuri görüldüğünde özellikle küçük çocuklarda renal arter ve ven trombozu düşünülmelidir (3).

Akut rejeksiyon ilk bir haftadaki en önemli komplikasyonlardan biridir; ancak son yıllarda iyi bir şekilde tedavi edilmektedir. Kronik rejeksiyonlar ise uzun izlem döneminde görülür ve akut rejeksiyon geçirenlerde daha sıklıkla olmaktadır. Takip biyopsileri kronik rejeksiyon için çok değerlidir.

Pediyatrik hastalarda primer hastalık tekrarı %10-15 greft kaybına neden olmaktadır. Bu rekürrenslerin en önemli nedeni fokal glomerülosklerozdur. Daha nadiren membranoproliferatif glomerülofrit, IgA nefropatisi ve hemolitik üremik sendrom rekürrens gösterebilir (3,16,17).

Hipertansiyon transplantasyon sonrası çocuklarda çok dikkatle izlenmeli ve etkili tedaviler yapılmalıdır. Renal arter stenozu şüphesinde mutlaka renal anjiyografi çekilmelidir. Posttransplant dönemde aralıklı kan basıncı yüksekliği saptandığında 24 saatlik monitörizasyon yapılmalı ve sol ventrikül fonksiyonları ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir.

Hiperlipidemi transplantasyon sonrası sıklıkla gözlenmekte ve erken dönem kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Her ne kadar tedavisi konusunda yeteri kadar tecrübe yok ise de statinler etkili bir şekilde kullanılmaktadır.

İmmünoşüpresif uygulamaları nedeniyle enfeksiyonlar ciddi bir risktir. Erken postoperatif dönemde septisemi ve CMV enfeksiyonları görülebilir. Erken tanı etkin tedavi için çok önemlidir. Semptomatik CMV enfeksiyonları solid organ transplantasyonlarında %10-39 oranında görülmektedir (14-16). Yine etkin immünoşüpresiflerin kullanımıyla birlikte çocuk hastalarda da polyoma virüs nefropatisi giderek daha fazla görülmeye başlamıştır. BK nefropatisi olarak da adlandırılan bu hastaların greft fonksiyonlarında önemli derecede bozulma hatta hastaların %50'sinde greft kaybı olmaktadır. İmmünoşüpresiflerin kesilmesi, leflunamid, mTOR inhibitörleri ve antiviral tedavide de sidofovir kullanılmaktadır.

Mesane problemi olanlarda, bakteriyüri ve üriner sistem enfeksiyonları sıktır. Bu nedenle transplantasyon sonrası profilaktik olarak 2-4 mg/kg trimetoprim en az altı ay süreyle önerilmektedir.

Transplantasyon hastalarının immünokompromize olmaları nedeniyle uzun dönemde gelişebilecek malignensi açısından yakın takipleri gereklidir.

Özellikle posttransplant lenfoproliferatif hastalık ve cilt kanserleri açısından aralıklı kontrolleri yapılmalıdır.

Tedavide kullanılan ilaçlara bağlı komplikasyonlar da sıklıkla görülür. Steroid kullanımına bağlı; gastroduodenal kanamalar, psikiyatrik değişiklikler, diabetes mellitus görülebilir. Yüksek doz steroidli protokollerde aseptik nekroz önemli bir problemidir. Uzun dönemde osteoporoz görülebilir. Bu nedenle biz hastalarımıza rutin olarak kalsiyum, D vitamini ve gerektiğinde bifosfonat tedavilerini başlatıyoruz. Siklosporin uygulamaları özellikle nefrotoksisite, nörotoksisite ve hirsutizm yönünden dikkatle izlenmelidir. Takrolimus da nefrotoksisite ve diabetes mellitus gibi yan etkilere sahiptir. Sirolimus kullanan hastalarda gecikmiş greft fonksiyonuna, hiperlipidemiye, interstisyel pnömoniye ve lenfödeme dikkat çekilmektedir.

Greft ve Yaşam Süresi

Kuzey Amerika pediyatrik transplantasyon registri (NAPRTCS) sonuçlarına göre, canlı donörde bir ve beş yıllık greft yaşamı sırasıyla %91 ve %78, kadavra donörde ise %81 ve %64'tür. UNOS verilerinde ise 3 yaş altındaki transplantasyonlarda 1 ve 5 yıllık greft yaşamı sırasıyla %83 ve %64'tür (16,17).

Greft yaşam süresini etkileyen faktörler:

Donör kaynağı: Canlı donörlerde iskemi süresi daha kısa ve allel farklılıkları daha az olduğundan ve genellikle de anne veya babadan nakil yapıldığından, greft ömrü daha uzun olmaktadır (18).

Alıcının yaşı: Çok küçük çocuklarda greft ömrü büyük çocuk ve erişkinlere göre daha kısa olmaktadır.

UNOS verilerine göre 0-2 yaşta bir yıllık greft ömrü %73, 3-12 yaşta %81 ve 13-21 yaşta %85 olmaktadır. Ancak uzun süreli izlemde 5 yılda her üç grup arasında belirgin fark olmamaktadır (%60, %64 ve %57) (17).

HLA uyumu: Genel olarak HLA uyumlu nakillerde greft ömrü daha uzun olmaktadır. UNOS verilerine göre HLA tam uyumlu greft yaşam süresi 26.9 yıl olup, bir haplotip uyumu olanlardaki 10,8 yıla göre belirgin farklılık göstermektedir (18).

İskemi zamanı: Greft ömrünü uzatan faktörlerden biri de soğuk iskemi zamanının kısa olmasıdır. Bu canlı donörlerde kolaylıkla sağlanmaktadır. Erişkinlerde sıfır uyumsuzluğun olduğu transplantasyonlarda 36 saatlik bir iskemi zamanının greft ömrüne çok belirgin etkisi olmadığı bildirilmiştir.

Transplantasyon öncesi diyaliz: Kronik diyaliz tedavisi uygulanmadan (Preemptif) transplantasyon yapılması, büyüme ve psikolojik gelişim üzerine son derece olumlu etkiler yapmakta, hemodiyaliz ve periton diyalizi için gerekli yapıların korunmasını sağlamaktadır. 1998 NAPRTCS raporunda preemptif transplantasyonlar canlı donörden yapılan transplantasyonların %35'ini oluşturmuştur. Yine aynı raporda uzun süreli izlemde preemptif transplantasyonların daha başarılı olduğu vurgulanmıştır (17).

Gecikmiş greft fonksiyonu: Transplantasyon sonrası ilk bir haftada diyaliz gereksinimi olması şeklinde tanımlanır. Canlıdan nakillerde %5.6 ve kadavradan nakillerde %19.1 oranında görülür. En belirgin nedenleri; uzamış soğuk iskemisi zamanı, HLA-DR uygunsuzluğu, indüksiyon tedavisinde antikor kullanılmamasıdır.

Greft Kaybı

Kronik ve akut rejeksiyon en önemli nedenlerdir (%29.5 ve %17.9). Vasküler tromboz, kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölüm, primer hastalık rekürrensi, infeksiyonlar ve malignansiler diğer nedenler arasındadır (18).

Kaynaklar

1. Kasiske BL, Ramosel, Gaston RS et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *J AM Soc Nephrol* 1995;6:1-34.
2. Krensky AM. Transplantation immunobiology. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology*, 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins Baltimore 1999;1289-307.
3. Tejani A, Harmon WE. Clinical transplantation. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology* 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins Baltimore 1999;1309-1337.
4. Fernando ON, Spatenka J. Surgical aspects. In: Cochat P (eds) *ESPN Handbook Medcom, France 2002*;433-35.
5. Anamaria J, Atholl J. Novel therapies in transplantation. *Investig Drugs* 2005;14 (3):295-304.
6. Miriam K. Transition of cognitively delayed adolescent organ transplant recipients to adult care. *Pediatr Transplantation* 2006;10:413-417.
7. Krieger NR, Emre S. Novel immunosuppressants. *Pediatr Transplantation* 2004;8:594-599.
8. Ferrareso M, et.al. Pharmacokinetic of cyclosporine micro-emulsion in pediatric kidney recipients receiving A quadruple immunosuppressive regimen: The value of C2 blood levels. *Transplantation* 2005;79:1164-1168.
9. Ghio L, et.al. Mycophenolate mofetil pharmacokinetic monitoring in pediatric kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37:856-858.
10. Duzova A, Buyan N, Bakkaloglu M, Dalgic A, Soylemezoglu O, Besbas N, Bakkaloglu A. Triple immunosuppression with or without basiliximab in pediatric renal transplantation: acute rejection rates at one year. *Transplant Proc* 2003 Dec;35(8):2878-80.
11. Filler G, et al. Age-dependency of mycophenolate mofetil dosing in combination with tacrolimus after pediatric renal transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:1327-1331.
12. Behdad A, et al. What we CAN do about chronic allograft nephropathy: Role of immunosuppressive modulations. *Kidney International* 2005;68:2429-2443.
13. Shah MB, Schroder TJ, First M. Guidelines for immunosuppression management and monitoring after transplantation in children. *Transplantation Rev* 1999;13:83-97.
14. PodrackaL, Hoyer PF. Immunosuppressive treatment. In: Cochat P (eds) *ESPN Handbook Medcom, France 2002*;439-41.
15. Boyer M, Ehrich J, Jones E, Selwood N. Five-years survival of kidney transplantation in children: data from European (ED-TA_ERA) registry. *Kidney Int* 1993;44:S 22-S 25.
16. Cecka JM, Gjertson DW, Terasaki P. Pediatric renal transplantation: a review of the UNOS data. *Pediatric transplantation* 1997;1:55-64.
17. Benfield MR, McDonald R, Sullivan EK, et al. The 1997 Annual renal transplantation in children report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatric transplantation* 1999;3:152-67.
18. Ishitani M, Isaacs R, Norwood V et al. Predictors of graft survival in pediatric living-related kidney transplant recipients. *Transplantation* 2000;70:288-92.
19. Filler G. Renal Transplantation: Literature review 2004-2005. *Pediatric Transplantation* 2006;10(4)418-28.