

PEDİATRİK RENAL TRANSPLANTASYON

Prof. Dr Sema Akman

Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Nefroloji B.D.

Çocuğa babaanneden hayat öpücüğü

✓ Türkiye'de ilk kez sekiz kilo ağırlığındaki 21 aylık bir çocuğa böbrek nakli gerçekleştirildi

ANTALYA - **Akdeniz** Üniversitesi Böbrek Nakli Merkezi Türkiye'de ilkleri imza atmaya devam ediyor. Antalya'da bir yıl önce 18 aylık Hasan Hüseyin Akkuzu'ya böbrek nakli yaparak böbrek nakli yapılan en küçük hasta rekorunu kıran **Akdeniz** Üniversitesi Organ Nakli Merkezi, bu kez sekiz kilo ağırlığında bir bebeğe böbrek nakli yaptı.

Doğuştan böbrek hastası olan ve bugüne kadar altı kez küçük çaplı ameliyat geçiren 21 aylık Bekir Özbay'a 50 yaşındaki babaannesi Dudu Özbay'ın böbreği nakledildi.

Afyonkarahisar'ın Dazkırı ilçesinde yaşayan 20 yaşındaki Emine ve 21 yaşındaki Mustafa Özbay çiftinin 21 aylık bebekleri Bekir'in sağlık sorunları doğduğu gün başladı. Bekir bebeğin 1.5 aylıktan böbrek hastası olduğu belirlendi. Hayatı hastanelerde geçen Bekir'e, İzmir 9 Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde böbrek nakli yapılması gerektiği ailesine söylendi. Ancak, altı yaşından küçükler nakil yapılamayacağını anlatılması üzerine aile bu kez gazetelerde çıkan haberlerde başarısını duyduğu **Akdeniz** Üniversitesi Hastanesi'ne başvurdu.

BABAANNE HAYAT VERDİ

Doktorların nakil yapılabileceğini söylemesi üzerine babaanne Dudu Özbay, torununa böbreğini vermek istediğini belirterek gönüllü oldu. Bunun üzerine Bekir ile babaanne hastaneye yatırıldı ve nakil için hazırlıklara başlandı. Bir süre küçük çocuğun nakil olabilmesi için 10 kiloya çıkması beklendi. Hastalığı dolayısıyla çocuğun durumunun daha da kötüleşmeye

başlaması üzerine doktorlar nakile karar erdi. Yaşamayı için tek şansı nakil olmak olan Bekir bebeğe, 50 yaşındaki babaannenin böbreği nakledildi.

TORUNUMU HAYATA DÖNDÜRDÜĞÜM İÇİN ÇOK MUTLUYUM

Torununa gözünü hiç kırpmadan böbreğini verdiğini söyleyen babaanne Dudu Özbay: "Torunumu hayata döndürdüm. Çok mutluyum. Umarım ömrü boyunca hep sağlıklı olur. Onu çok seviyorum" dedi.

Bebeğinin yaşamasından umudunu hiç kesmediğini söyleyen anne Emine Özbay ise şunları söyledi: "Doktorların tavsiyesi ile bebeğimi çok dikkatli büyüttüm. Ama artık sıkıntılardan kurtuldum. Onun yaşayacağına dair içimde her zaman bir his vardı. Doktorlara bebeğimi hayata döndürdümü için çok teşekkür ediyorum."

NAKİL OLAN EN AZ KİLOLU ÇOCUK

Oldukça başarılı geçen operasyonun ardından Bekir çevresine gülücükler saçmaya başladı. Operasyon hakkında gazetecilere **Akdeniz** Üniversitesi Organ Nakli Merkezi Müdürü Prof.Dr. Gültekin Süleymanlar ile birlikte bilgi veren Doç.Dr. Alihan Gürkan, "Ameliyat oldukça başarılı geçti" dedi. Bu tür ameliyatların oldukça zor olduğunu anlatan Gürkan, sözlerine şöyle devam etti: "O yüzden hastanın genellikle 10 kiloya çıkması beklenir. 200 gram ağırlığındaki böbreği koyacak yer bulmak için biraz çaba

harcadık.

Böbrek neredeyse bütün karın boşluğunu doldurdu. Şu an Bekir'in en büyük organı böbreği. Karaciğer ve midesinden bile büyük. Aileye çok teşekkür etmek istiyorum. Aile ve doktor işbirliği ile Bekir bebek hayata döndü."

Nefroloji Uzmanı Doç. Dr. Sema Akman ise, bebeği ameliyat yapmaktan başka çareleri kalmadığını belirterek şunları söyledi: "Sağlık durumu kötüye gittiği için 10 yaşına kadar beklemedik. Zorlu bir sürecin ardından Bekir bebeği hayata döndürmeyi başardık."

Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Merkezi Müdürü Prof. Dr. Gültekin Süleymanlar ise, üniversitede 2009 yılında yapılan nakillere değinerek, "10'u kadvradan olmak üzere 45 çocuk hastaya böbrek nakli yaptık. Bu büyük bir başarıdır. Ayrıca 59'u kadvradan 324 böbrek, 17 karaciğer, altı pankreas ve altı kalp nakli yapıldı" dedi.



**SDBY OLAN ÇOCUKLARDA
BİRİNCİL HEDEF
BÖBREK NAKLİDİR**

TARİHÇE

- 1950 -Yetişkinde ilk başarılı böbrek nakli
- 1964 -Çocukta ilk başarılı böbrek nakli
- 1975 –Türkiye’de ilk böbrek nakli bir çocuk hastada yapıldı- Prof.Dr. Mehmet Haberal
- 1989-Antalya’da ilk çocuk böbrek nakli Prof.Dr. Tuncer Karpuzoğlu tarafından yapıldı

FARK YAPAN TEDAVİ YÖNTEMİ

- 20-30 yıl daha uzun yaşam süresi
- Diyalize göre daha iyi büyüme
- Normal okul performansı
- Diyaliz bağımlılığından kurtulma-konfor
- Kognitif fonksiyonlarda anlamlı düzelme
- Mobilite
- Diyetle serbestlik

BÖBREK NAKLİ SAYISI

- Türkiye 2008 (TND verileri-29 merkez)
 - Toplam böbrek nakli sayısı 1209
 - 0-19 yaş: 114 kişi (% 9.4)
- Akdeniz Üniversitesi 2009
 - Toplam böbrek nakli sayısı 330
 - 18 yaş ve altı 44 kişi (% 13.3)

EKİP

- Pediatrik nefroloji uzmanı
- Erişkin nefroloji uzmanı
- Transplant cerrahı
- İmmünoloji uzmanı
- Transplant koordinatörü
- Diyaliz personeli
- Beslenme uzmanı
- Sosyal hizmet uzmanı
- Psikolog
- Eczacı
- Enfeksiyon hastalıkları uzmanı
-
- BAŞARILI YAKLAŞIM BÜYÜK MERKEZLERDE MÜMKÜN

DAHA İYİ ŞARTLARDA DAHA İYİ SONUÇLAR

- Cerrahi tekniklerde iyileşmeler
- İmmünsüpresif protokollerinde yenilikler
- Daha deneyimli ekipler
- 3 Yıllık Graft Sürvisi

Canlı donörde

0-5 yaş % 93

6-10 yaş % 92

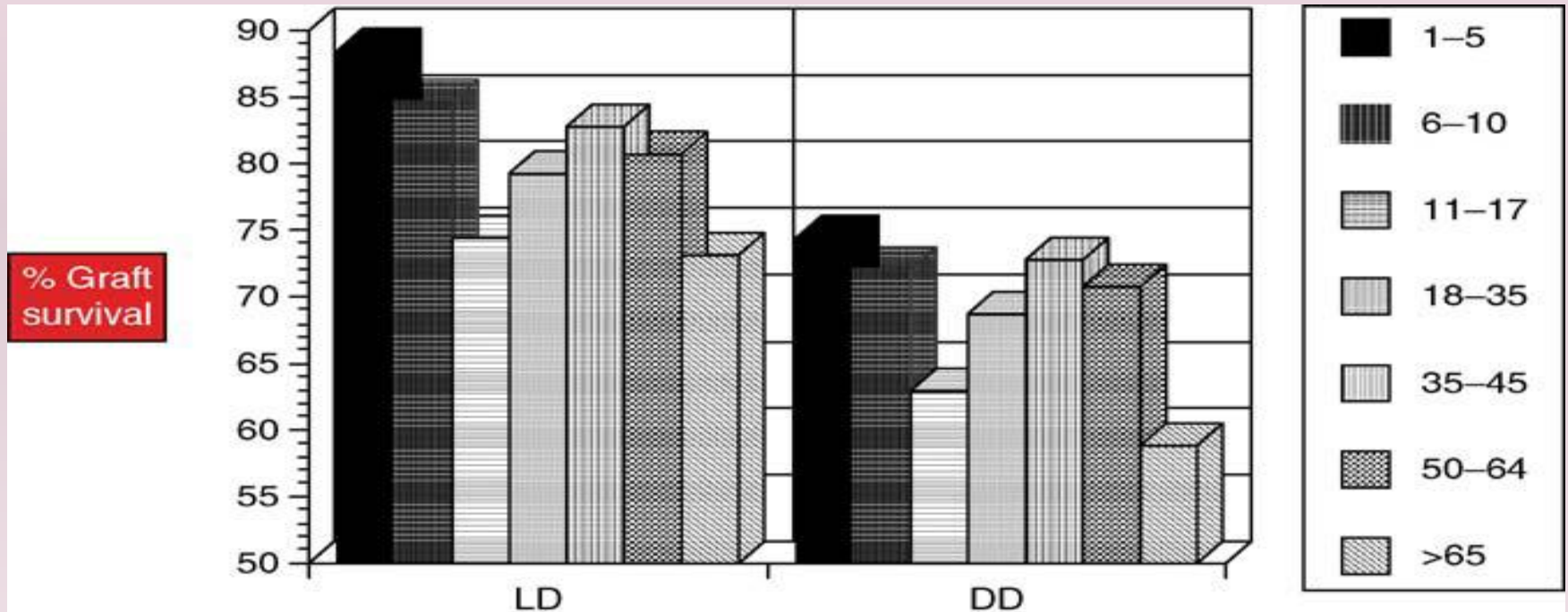
Adolesan % 85

Kadavra vericide

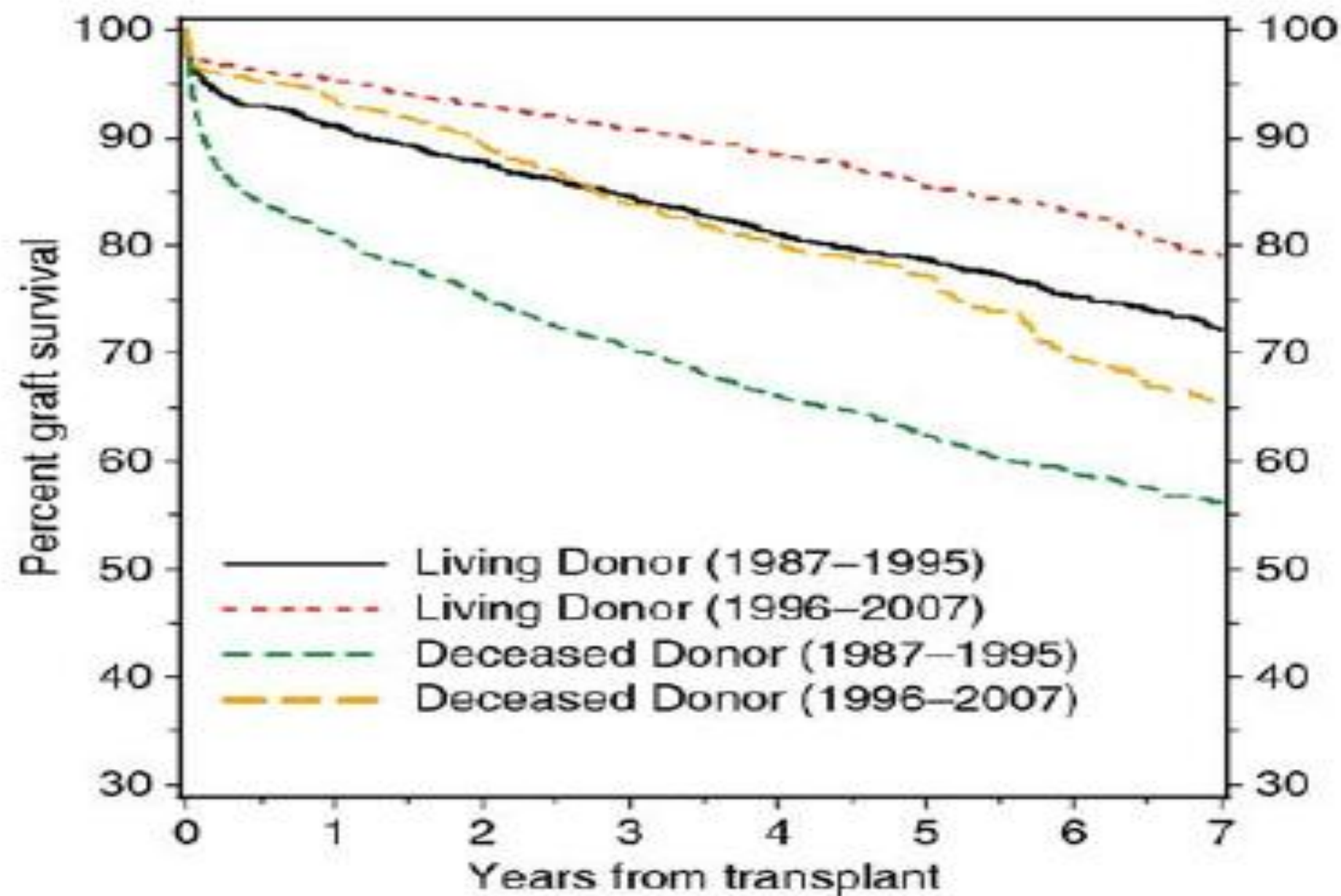
1-10 yaş % 82

Adolesanda % 76

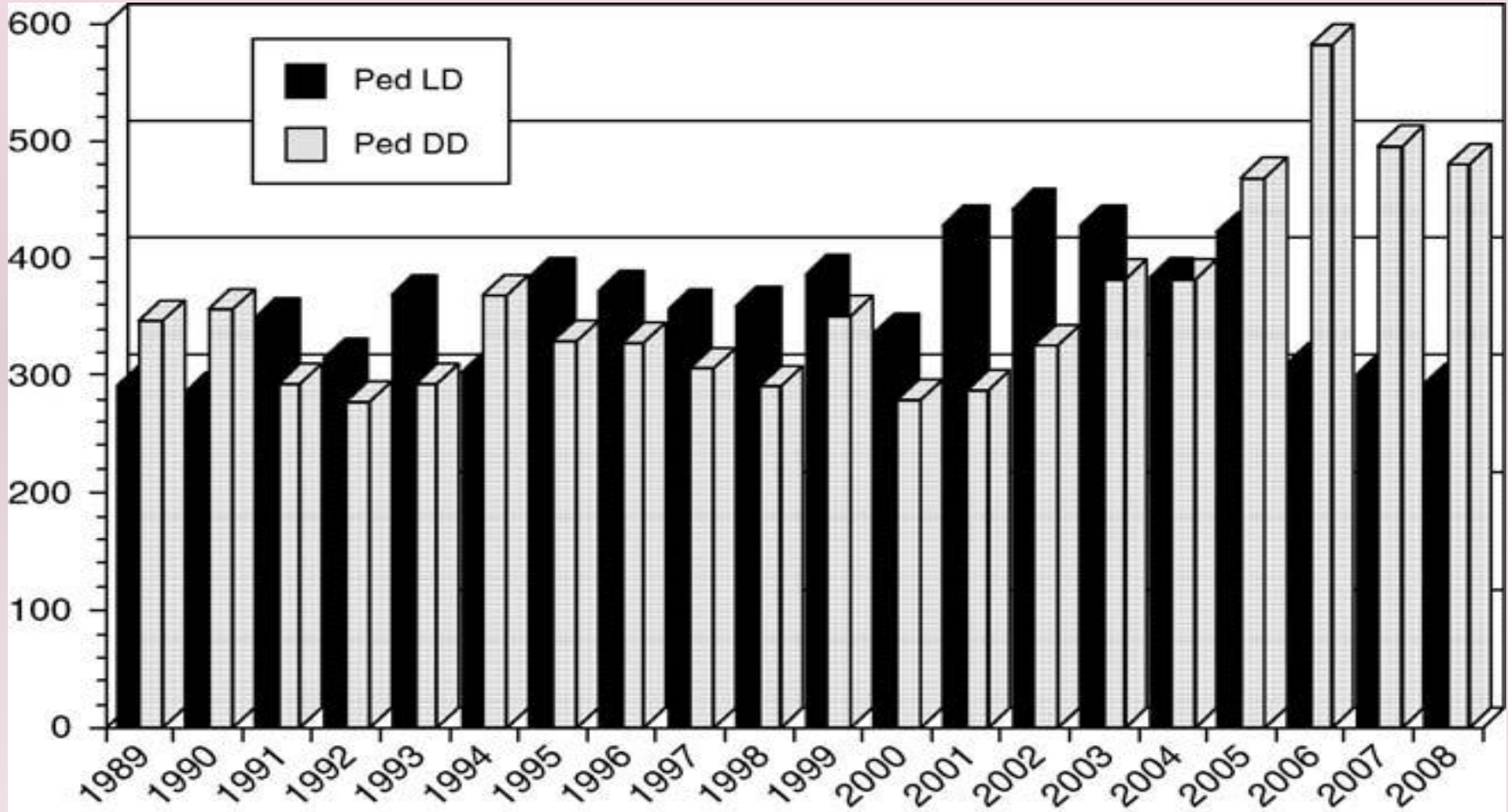
Yaşla İlişkili Böbrek Yaşam Oranı



Kaynak NAPTRTCS



Yıllara Göre Donör Dağılımı



Kaynak NAPTRTCS

BÖBREK NAKLİNDE ORGAN KAYNAKLARI

TÜRKİYE



İNGİLTERE



■ KADAVRA
DONÖR

■ CANLI
DONÖR

Allocation of cadaveric kidneys

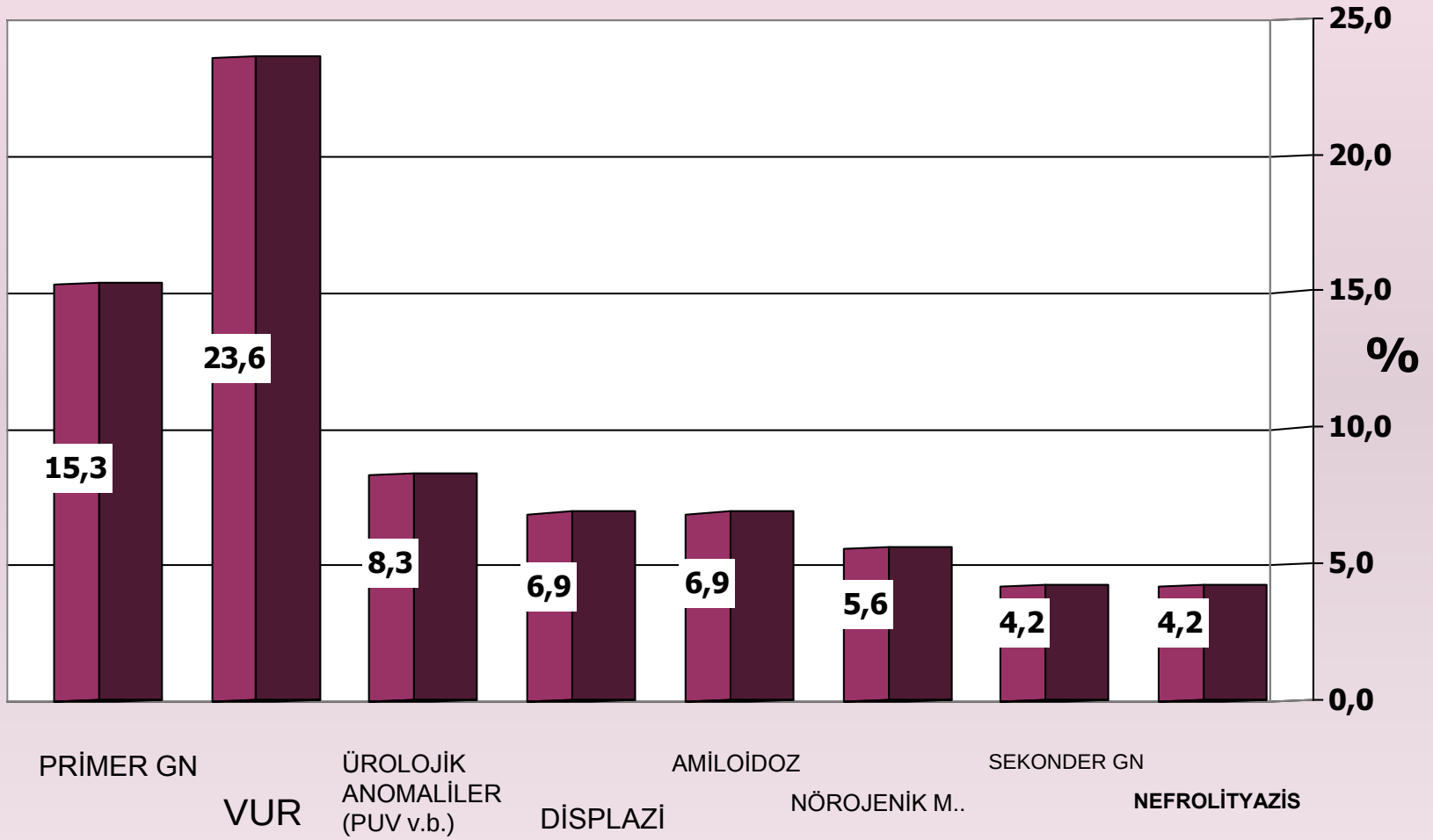
UNOS scoring system

Time waiting	Longest wait time for each ABO group	1 point
	Each additional year on wait list	0.5
Quality of HLA match	0 mismatch	*
	1 B/ 1 DR mismatch	7
	0 B/ 1 DR mismatch	5
	2 B/ 1 DR mismatch	2
PRA	> 79% PRA with negative crossmatch	4
Pediatric recipient Age	0-11 years	3
	11-17 years	2

KESİN KONTRENDİKASYONLAR

- AKTİF ENFEKSİYONLAR
- KANSER
- HIV
- İLERİ NÖROLOJİK HASAR

ETYOLOJİ



TEKRARLAMA RİSKİ OLAN PRİMER BÖBREK HASTALIKLARI

- FSGS-Mutasyon analizi yapılmalı
- HUS-Canlı vericiden kaçınılmalı
- MPGN-Canlı vericiden kaçınılmalı
- OKZALOSİS-Karaciğer nakli!
- SİSTİNOZİS-Cystagon kullanılmaya devam edilmeli

PEDİATRİK HASTANIN HAZIRLANMASI

- Genel değerlendirme
- Bilgilendirme
- Hazırlık
 - Büyüme-beslenme
 - Aşılanma
 - Klinik stabiliteyi sağlama
 - Ürolojik değerlendirme
 - Tetkikler
 - Laboratuvar
 - Konsültasyonlar

Hasta Ad-Soyad-Yaş	
Tarih:	
Dosya No	
Yaşadığı yer	
KBY etiyolojisi-süresi	
Diyaliz tip-süre	
Diyalizde aktif sorun	
Özgeçmiş	
Soygeçmiş	
Kullandığı İlaçlar	

Fizik Muayene :
LABORATUVAR

BUN:	Cr:	Na:	K:	Ü.asit:	Ca:	P:	PTH:
ALT:	AST:	ALP:	GGT:	T.prot:	Alb:	T.bil: -	AKŞ:
LDL:	TG: -	ESR:	CRP:	PSA:	TSH:	GFR: ml/dk	
Hb:	WBC:	PLT:	PT:	PTT:	INR:	Spot prt/kreatin mg/mg 24 saa idr prt : gr/gün	
TİT:							

Boğaz kültürü:	İdrar kültürü:	Dışkı mikroskobisi:	HCV Ab:	HIV Ab:
HBsAg:	HBsAb:	HAV abTotal:		ToxoIgG:
EBVIg G: EBV Ig M:	CMVIg G: CMV Ig M:	Rubella Ig G:	Suçiçeği Ig G:	Kızamık IgG: Kabakulak IgG:

Pa akciğer grafi	
DÜSG	
Üst batın USG	
Renal USG	
VCUG	

Ç.Psikiyatri		Ç.Üroloji
Ç.Kardiyoloji		Diş bölümü

Ekokardi yografi	
EKG	

Kan grubu		LCM		Missmatch sayı	
Doku grubu					

Alıcı ve verici arasında immunolojik değerlendirme

- **Kan grubu uyumu**
(Kan transfüzyonunda geçerli olan kurallar)
- **Doku tiplendirmesi ve uyumu**
- **Lenfosit cross match (LCM) testi**
- **Kadavra organı bekleyen hastalarda PRA testi**
(PRA-Panel reaktif antikor)

ABO kan gruplarına göre uyum

- ABO kan grubu antijenleri kuvvetli nakil antijenleri gibi davranır ve kan transfüzyonu kurallarına uyulmadan yapılan organ nakilleri (ön hazırlık yapılmaz ise) hiperakut rejeksiyon ile sonuçlanır.
- O grubu: genel verici
- AB grubu: genel alıcı

TRANSPLANT İMMUNOLOJİSİ

Major histokompatibilite antijenleri (doku uygunluk antijenleri)

- Klas I : A, B, C, E, F, G lokusları
- Klas II: DP, DQ, DR lokusları
- Klas III: Kompleman sisteminin C2, C4, faktör B komponentleri; TNF ve HSP (ısı şok proteinleri) kodlar.

HLA EŞLEŞMESİ

HLA Lokus

	A	B	DR
Anne	3/29	13/44	5/7
Baba	2/1	8/42	4/3
Hasta	3/1	8/44	5/3

Sık Kullanılan İmmünsüpresifler

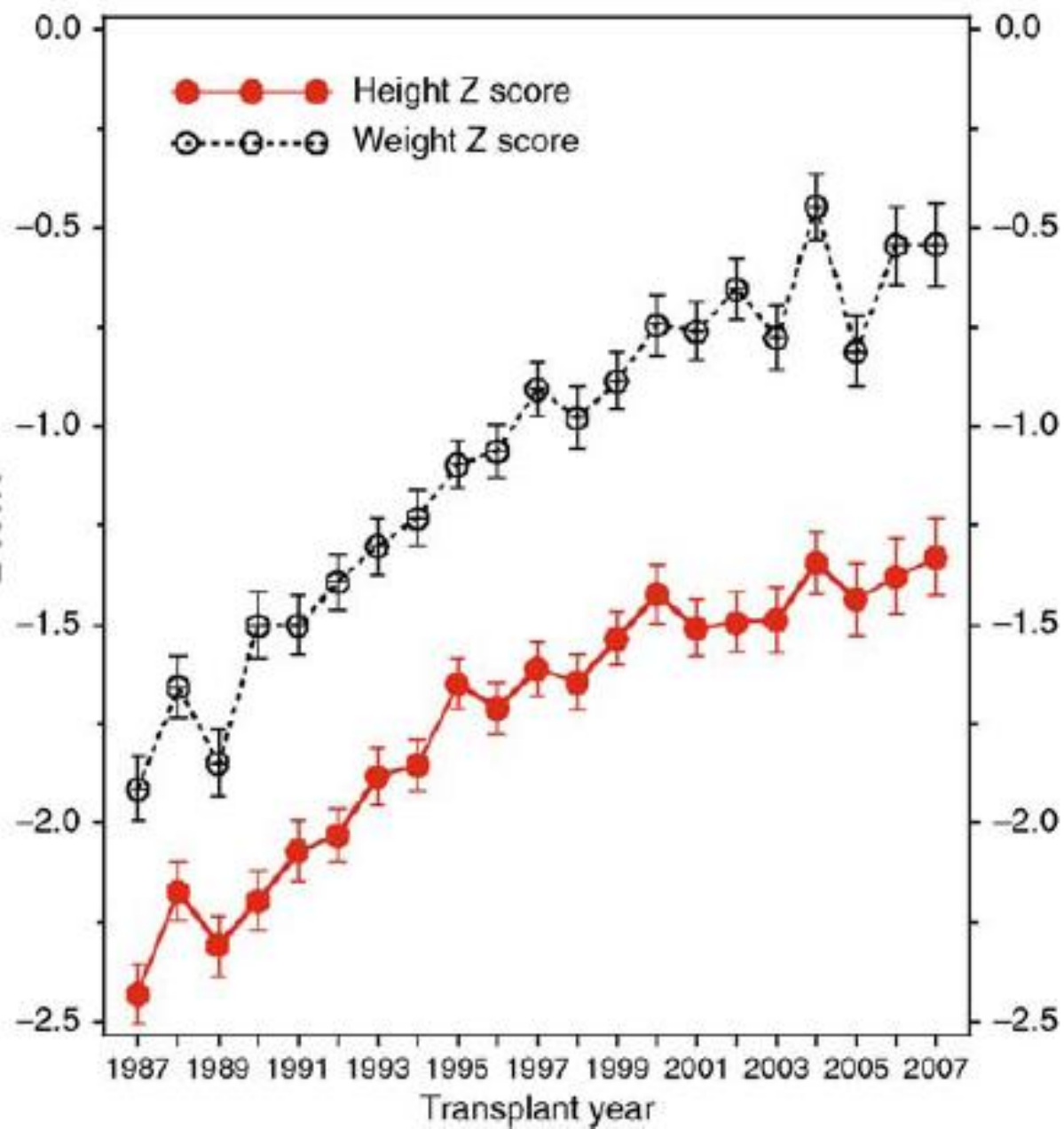
- **Prednizolon**
- **Siklosporin (CsA)**
- **Takrolimus**
- **MMF- MPA**
- **Azatiopirin**

İmmünesupresif Kombinasyonları

- **Geleneksel immünesupresif protokol**
- Klinisyen seçimine bağlı antikor indüksiyonu
- CNI bazlı: CSA veya TAC+ Prednizon+ Tamamlayıcı ajan: MMF veya sirolimus
- **Son zamanlarda sıklıkla kullanılan standart immünesupresif protokoller**
- Il-2R antikor indüksiyonu
- CNI bazlı: Siklosiporin veya takrolimus
- + Prednizon
- + Tamamlayıcı ajan: MMF veya sirolimus
- **Steroid kesme protokolleri**
- Il-2R antikor indüksiyonu + kortikosteroidler (hızlı doz azaltılmasını takiben transplant hekiminin kontrolünde kesilir)
- İdame tedavide CNI + MMF (or sirolimus)
- **CNI kesme protokolleri**
- İndüksiyon tedavisi
- Sirolimus + prednizon + siklosiporin (nakil sonrası 3 ayda kesilir)
- İdame tedavide Sirolimus + prednizon

Prednizolon Yan Etkileri

- **Büyüme geriliği**
- **Hipertansiyon**
- **İnfeksiyon**
- **Hiperlipidemi, hiperglisemi**
- **Peptik ülser**
- **İyatrojenik cushing**
- **Osteoporoz-osteonekroz (femur başı)**
- **Miyopati**
- **Pankreatit**



Siklosporin Yan Etkileri

Nefrotoksisite

Akut (geri dönüşümlü):

- Arter ve arteriollerde endotelial hasar
- Vazokonstriksiyon(endotelin ve tromboxan)
- İskemik akut böbrek yetmezliği (ATN)

Kronik (geri dönüşümsüz) :

- Kronik vaskülopati
- Tübülo-interstisyel fibrozis (TGF- β etkili)
- Kronik transplant nefropatisi

Takrolimus Yan Etkileri

- Akut ve kronik nefrotoksisite
- Hepatotoksisite
- D.Mellitus
- Hipertansiyon
- Hiperpotasemi
- Hiperürisemi
- Hiperkolesterolemi
- Tremor, konvulziyon, depresyon
- Malignite
- Bulantı, kusma

MMF Yan Etkileri

- **Karın ağrısı, bulantı, kusma**
- **İnfeksiyon**
- **Kemik iliği toksisitesi**
- **Diyare**

KOMPLİKASYONLAR

- REJEKSİYON
 - ENFEKSİYON
 - KANSER
 - RENAL ARTERDE TROMBOZ
- ÇOCUKLARDA YETİŞKİNLERE GÖRE DAHA SIKTIR

- Kardiyovasküler-Hipertansiyon, renal arter stenozu
- D.mellitus
- Dislipidemi
- Obezite
- Kas-iskelet-Osteoporoz, Avasküler nekroz
- GIS-Oral, Özafagial lezyon
- Hematolojik-anemi, lökopeni, trombositopeni
- Nörolojik

ÇOCUKLARDA GRAFT YETERSİZLİĞİNİN NEDENLERİ

	Index graft failure	Subsequent graft failure	All graft failures
Death with functioning graft	9.4	7.5	9.2
Primary non- function	2.6	0.7	2.3
Vascular thrombosis	10.3	12.5	10.5
Other technical	1.2	1.3	1.3
Hyperacute rejection	0.6	1.4	0.7
Accelerated acute rejection	1.5	2.6	1.6
Acute rejection	12.9	13.1	12.9
Chronic rejection	34.5	36.4	34.7
Recurrent disease	6.4	9.5	6.8
Renal artery stenosis	0.7		0.6
Infection	2.0	1.3	1.8
CNI toxicity	0.5		0.4
De novo disease	0.3	0.7	0.4
Medication discontinuation	4.6	2.6	4.4
Malignancy	1.3	0.7	1.3
Other/unknown	11.3	9.8	11.1
Total	100	100	100

HLA uyumsuzluğunda gelişen immünolojik reaksiyonlar

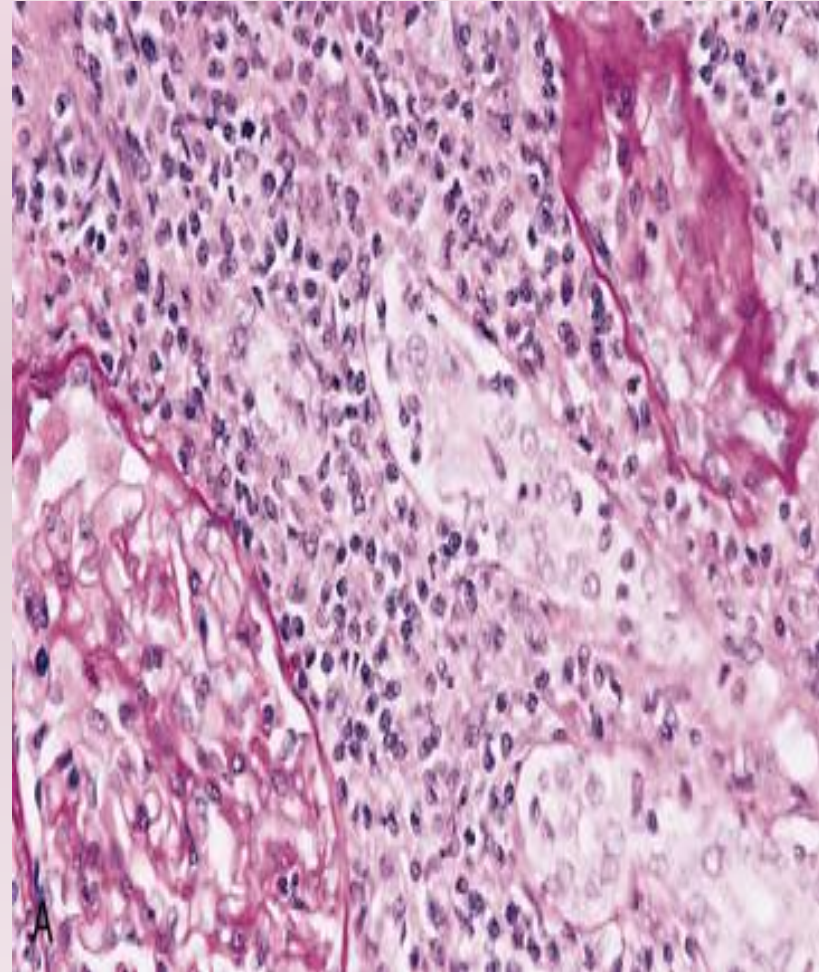
1. Hiperakut rejeksiyon
2. Hızlandırılmış akut rejeksiyon
3. Akut rejeksiyon
4. Kronik rejeksiyon

Hiperakut rejeksiyon

- Hiper akut rejeksiyon greft vaskülarizasyonundan hemen sonra **dakikalar, bazen de saatler içinde** gelişir.
- Bu tip reaksiyon alıcıda önceden greft antijenlerine karşı var olan antikorlarla gelişir. (B lenfositler ve Ab'lar rol oynar)
- Önceden var olan antikorlar çok kısa zamanda greft endoteline bağlanıp, endotel-anti endotel antikor komplekslerini oluşturarak komplemanı aktive eder. Bu aktivasyon sonucu greft dokusunda iskemi ve nekroz gelişir.
- Hiper akut rejeksiyonun önlenmesi için transplantasyon öncesi alıcı ve vericide ABO uygunluğunun saptanması ve HLA antijenlerine karşı antikor araştırması (Cross –match) yapılmalıdır.

Akut rejeksiyon

- Akut rejeksiyon transplantasyondan sonraki birkaç haftada görülür. **(1hf-3ay)**
- Bu tip reaksiyonda T lenfositler merkezi rol oynar, farklı zamanlarda farklı T lenfosit tipleri reaksiyona katılır.
- Greft MHC antijenlerine karşı oluşan allojenik atılım reaksiyonudur
- Histopatolojisi: Nakledilen dokuda lökosit, makrofaj ve T hücrelerinin artışı görülür. Birlikte enfeksiyon yoksa polimorf çekirdekli lökositlere pek rastlanmaz.
- Uygun tedavi ile **geri dönüşümlüdür**

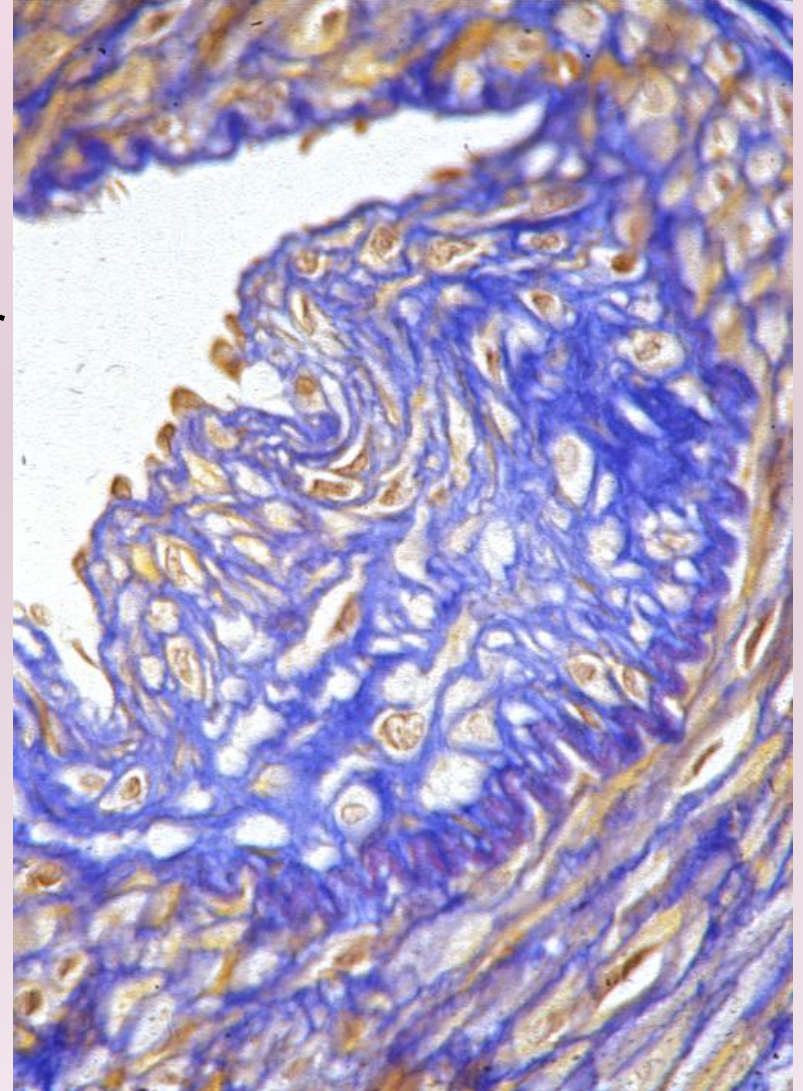


Rejeksiyon Tedavisi

- Pulse steroid(10-30 mg/kg) 3gün
steroid oral olarak inilir veya inilmez.
- Tekrarlayan veya steroid dirençli rejeksiyon: OKT3, ATGAM, Timoglobulin gibi lensosit sayısını azaltan ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır.
- Diğer: Plazmaferez
IVIG
Ritüksimab
Extracorporeal photochemotherapy

Kronik rejeksiyon

- Kronik rejeksiyon, transplantasyondan aylar ve yıllar sonra ortaya çıkabilir ve greft yetmezliğinin en önemli nedenidir.
- **(3 aydan sonra)**
- Bu tip reaksiyonda az miktarda hücresel reaksiyon , bazen antikor birikimi ve antijen –antikor kompleksleri greft hasarına yol açar.
- Histopatolojisi: Nakledilen dokuda büyük damar ve venlerin lümenlerinde yeni intima formasyonu gelişmesi ile tıkanmanın olmasıdır. Atrofi, fibroz ve ateroskleroz ile karakterli
- Greft fonksiyonunu aylar ve yıllar boyunca yitirir



- Çocuklarda, yetişkinlerin tersine transplant sonrası enfeksiyon sıklığında herhangi bir azalma saptanmadı

Dharnidharka VR et al. Transplantation 2006

- Çocuklarda renal transplantasyon sonrası ilk 3 yılda enfeksiyona bağlı hastaneye yatış oranı, diyaliz veya yetişkin renal transplant olguları ile karşılaştırıldığında %47 daha fazla bulundu.

Chavers BM et al. J Am Soc Nephrol 2007

Long-term outcome of pediatric renal transplantation: The Norwegian experience in three eras 1970–2006

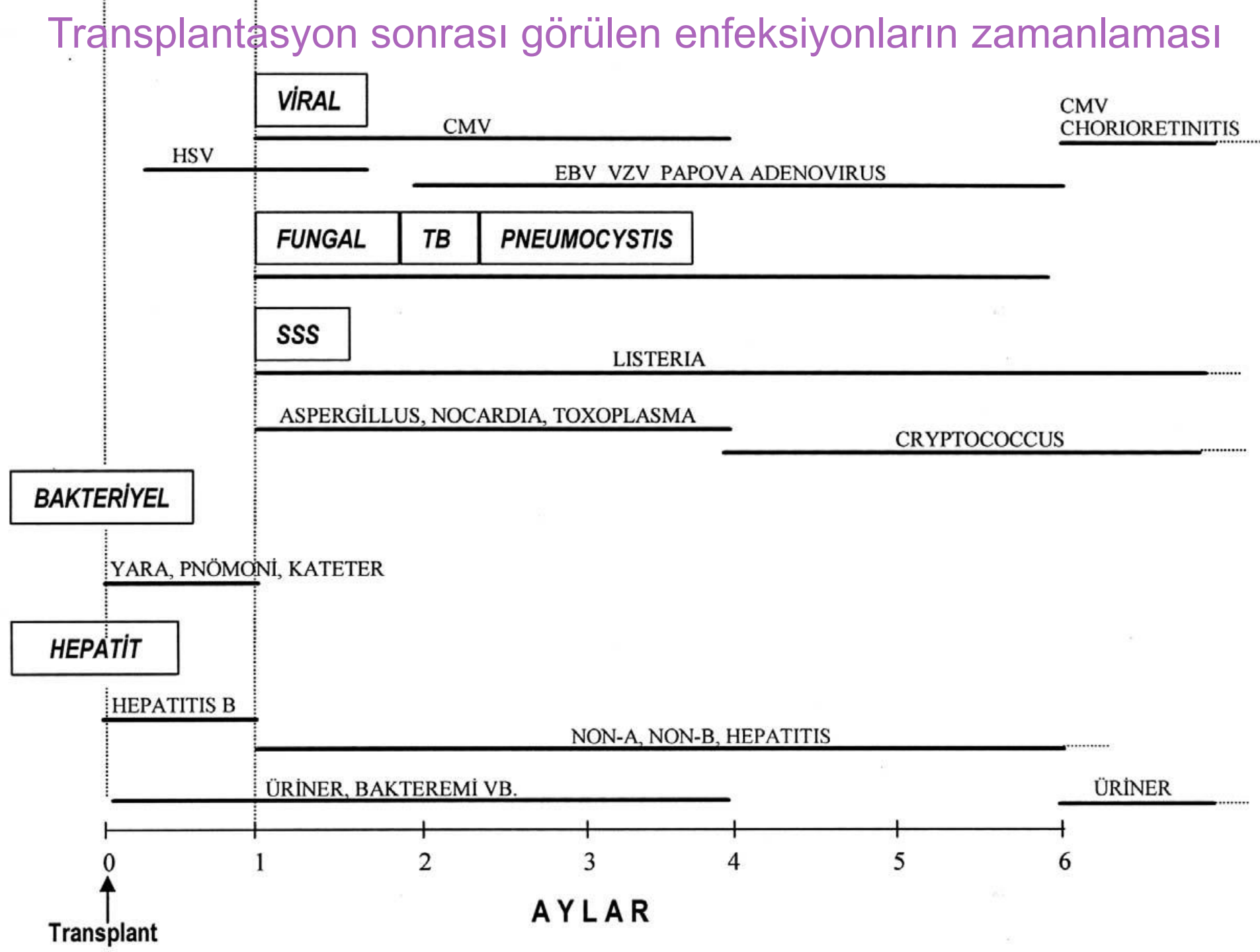
Tangeraas T, Bjerre A, Lien B, Kyte A, Monn E, Cvancarova M, Leivestad T, Reisæter AV. Long-term outcome of pediatric renal transplantation: The Norwegian experience in three eras 1970–2006. *Pediatr Transplantation* 2008; 12: 762–768. © 2008 Wiley Periodicals, Inc.

Abstract: During the years 1970–2006, 251 renal transplantations were performed in 178 children in Norway. The proportion of LD was 84%. Transplantations were performed preemptively in 52%. Pretransplant dialysis time was median three months. Structural abnormalities and hereditary renal disorders constituted 69% of end-stage renal diseases, 29% were caused by glomerulopathies and other acquired disorders and 2% of unknown cause. Patient survival rates were 94.2, 93.5, and 84.4% at five, 10, and 20 yr, respectively. The most frequent cause of death was infections followed by cardiovascular events. For recipients of living donor grafts ($n = 149$), survival of first transplant was 82, 68.8, and 45.1% at five, 10, and 20 yr, respectively, and was significantly higher than for recipients of deceased donor organs ($n = 29$; log rank, $p = 0.008$). The only significant predictor for better transplant survival

Trine Tangeraas¹, Anna Bjerre¹, Bjorn Lien², Anders Kyte¹, Eirik Monn¹, Milada Cvancarova³, Torbjørn Leivestad⁴ and Anna Varberg Reisæter⁵

¹Division of Pediatrics, Section for Specialised Children's Medicine, ²Division of Surgery, Section for Transplant Surgery, ³Cancer Registry Norway, ⁴Institute of Immunology, ⁵Department of Medicine, Rikshospitalet, University Hospital, Oslo, Norway

Transplantasyon sonrası görülen enfeksiyonların zamanlaması



Transplant Alıcılarında Net İmmünsüpresyon Durumuna Katkıda Bulunan Faktörler

- Alıcının yaşı
- İmmünsüpresif tedavi
 - Doz ve süre
- Altta yatan immün yetmezlik
 - Otoimmün hastalık, fonksiyonel immün yetmezlikler
- Deri ve mukoza bütünlüğünün bozulması
 - Kateterler
- Nötropeni, lenfopeni
- Metabolik bozukluklar
 - Üremi, beslenme bozuklukları, Diyabet
- İmmünmodülatör virüs enfeksiyonları
 - Cytomegalovirus, Epstein – Barr virus, Hepatit B ve C virusları, HIV

CMV- Cytomegalovirus

- CMV, herpes virüs ailesinden DNA virüsü
- Renal tx alıcılarındaki en sık enfeksiyonlardan sorumlu ajan
- Sıklık %6- 40
- **CMV Semptomları**
- Viremi sessiz olabilir veya ateş, kilo kaybı, halsizlik, kas ağrısı, baş ağrısı şeklinde bulgu verebilir

CMV'ye bağlı olası klinik tablolar

- CMV en fazla transplante böbreği etkiler. Ancak diğer organ tutulumları da görülebilir
 - Pnömoni, GIS bulguları, hepatit, ensefalit, miyokardit

Bulgular

- Anemi, lökopeni, lenfositoz, trombositopeni, ALT-AST yüksekliği

CMV'den korunma

- Tüm hastalara profilaksi vermek
 - Seronegatif donör/seronegatif alıcı
- Preemptif tedavi
 - Tüm klinik bulgular ortaya çıkmadan, ilk bulguların varlığında tedaviye başlanması Profilaksi

Proflaktik ajanlar

- Asiklovir
- CMVIG – oral/IV gansiklovir, CMV (-) alıcılarda verilebilir, ancak geç dönemde dirençli CMV enfeksiyonu riski var
- Oral gansiklovirin biyoyararlanımı düşük
- Valgancyclovir=oral gansiklovir prodrug, güncel çalışmalarla iyi sonuçlar gösterilmiş
- Valacyclovir ??
- Cidofovir ??
- Süre??, 100 gün, 6 – 12 ay (bu şekilde geç dönem CMV enfeksiyonları azaltılabilir)

CMV tanı testleri

- İlk bir yıl ayda bir kantitatif viral yük değerlendirilmeli
- Pre-emptif tedavi eşik değeri:
 - pp65 antijenemi testi: $\geq 10/2 \times 10^5$ PMNL
 - Cobas Amplicor CMV Monitor: ≥ 1000 -5000 kopya/ml
 - Gerçek Zamanlı PCR: ???

CMV – tedavi

- Gansiklovir IV, süre?, 2-4 hafta
- Yüksek doz valgancyclovir
- Foscarnet ve cidefovir → gansiklovir dirençli olgularda kullanılabilir

EBV – Epstein Barr virüs (HHV4)

- Herpes virüs ailesinden DNA virüsü
- Posttransplant önemli morbidite nedeni
- Genel toplumda özellikle adölesanlarda, kendini sınırlayan mononükleoz kliniği ile seyrediyor
- CMV'ye benzer şekilde retiküloendotelial hücelerde latent kalır
- Primer enfeksiyon, seropozitif donör grefti/seronegatif alıcılarda görülür
- Reaktivasyon, süperenfeksiyon görülebilir
- CMV'den farklı olarak indirekt etkileri görülmez?
- Seronegatif alıcılarda viremi sıklığı %50-80

Klinik

- EBV enfeksiyonları asemptomatik veya nonspesifik viral sendrom kliniği ile seyredebilir
- Enfeksiyon sırasında orofarenkste EBV viral replikasyonu gerçekleşir, B hücreleri transforme olur, normal kişilerde bu hücreler spesifik sitotoksik T hücreleri ile uzaklaştırılır
- İmmünsüprese alıcılarda bu mekanizma bozulur, hücreler kontrolsüz çoğalır ve lenfoproliferatif maligniteler ortaya çıkar

EBV – Tanı

- Serolojik testler, EB nükleer antijen veya viral kapsit antijen için kullanılır
 - EB nükleer antijen erken dönemde, viral kapsit antijen daha sonra saptanır
- Viral DNA'nın PCR ile çoğaltılması
- Periferik kan lökositlerinden, tam kandan ve plazmadan DNA elde edilebilir
- Plasma EBNA PCR, PTLD tanı ve monitorizasyonunda daha üstün

EBV – Proflaksi

- Valacyclovir
- Valgancyclovir
 - İnsidansı azaltmaz, enfeksiyonu geciktirir??
- Süre?? 3 ay
- Proflaksi alanlarda PTLD riski daha düşük
- mTOR inhibitörü everolimus ve sirolimus'un EBV ile infekte hücrelerin çoğalmasını durdurduğu gösterilmiş
- EBV glikoproteinine karşı aşı, test aşamasında

Posttransplant EBV – Tedavi

- Kesin kabul görmüş tedavi şekli yok
- İmmünsüpresiflerin azaltılması
- Antiviral ajanlar
 - Valacyclovir, valgancyclovir
 - Asiklovir etkisiz
 - Süre??
 - Çoğu merkezde EBV PCR negatifleşene kadar
- CMVIG??
 - EBV DNA seviyelerini azalttığını veya etkisiz olduğunu gösteren araştırmalar var
 - Otolog EBV spesifik sitotoksik T hücre hücre hazırlanması ve infüzyonu???

Varisella Zoster Virüs (HHV3)

- Primer enfeksiyon suçiçeği
- Primer enfeksiyon sonrası virüs vücutta latent kalır, reaktivasyonu ile kutanöz herpes zoster (zona) ortaya çıkar.
- Yetişkinlerde zona sıklığı %7.4, antilenfosit antikor alanlarda sıklığı daha fazla
- Çocuklarda primer enfeksiyon morbidite ve mortalitesi yüksek
- 9-12 ay üzerindeki tüm transplant adayı çocuklar aşılanmalı
 - Diyaliz hastalarında iki doz aşı yapılmalı (0-1 ay)

VZV Proflaksi (Seronegatif immünsüprese hasta, temas sonrası)

- Suçiçeği immünsüprese hastalarda çok ağır seyirli
 - Ensefalit, pnömoni, hepatit, pankreatit, DIC, GIS ülserleri görülebilirTemas sonrası 72-96 saat içinde proflaksi başlanmalı
- VZIG, ticari preparat 2004'ten beri yok, araştırma amaçlı kullanılan preparat elde edilebilir
- IVIG verilebilir
- Acyclovir
 - oral preparatın çocuklarda biyoyararlanımı düşük, IV verilmeli
 - Valacyclovir oral kullanılabilir

Polyoma virüs ailesi

BK virüs

JC virüs

Simain virüs 40 (SV 40)

- Yavaş virüsler olarak sınıflandırılırlar
- Çocukluk döneminde kazanılır ve böbrek, karaciğer, beyin, lenfositler ve akciğerlerde? latent kalır
- BK virüs renal transplant alıcılarının idrarında sitolojik olarak gösterilebilir %20 – 40
- Renal transplant hastalarında
 - BK virüs aktivasyonu → greft disfonksiyonu, greft kaybı
 - JC virüs → multifokal lökoensefalopati
 - Çok nadir, siklosporin ilişkili lökoensefalopati ile ayırıcı tanı yapılmalı

BK virüs nefropatisi (BKVAN)

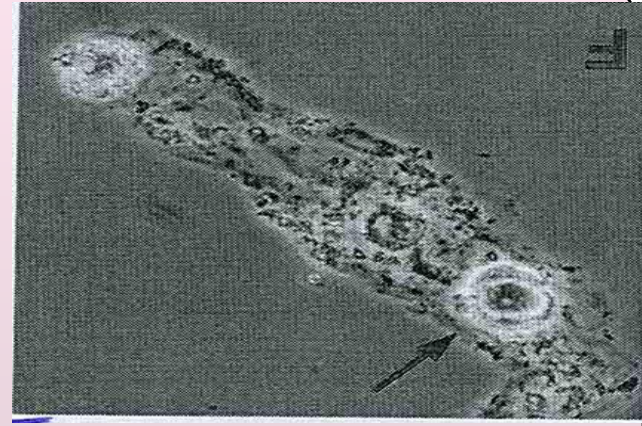
- BK virüs renal transplant alıcılarının idrarında ilk kez 1970'lerde izole edilmiş, 1990'larda klinik önemi anlaşılmış
- Herpes virüslere benzer
 - Çocuklukta kazanılır, latent kalır
 - Ancak üroepitelyuma yerleşir
- Yerleşim yeri nedeni ile
 - KİT alıcılarında → hemorjik sistit
 - Renak transplantlarda → intersitisyel nefropati nedeni
- BKVAN sıklığı çocuk ve yetişkinde benzer %3-8
- Transplant sonrası ort. 6-12.aylarda tanı alır

BKVAN – Risk Faktörleri

- İmmünsüpresif tedavinin ağırlığı
- Yeni akut rejeksiyon tedavisi almış olmak
- Üreteral stent yerleştirilmesi
- Antilenfosit antikorlarla indüksiyon tedavisi
- 0 uyum allograft
- Spesifik immünsüpresif ajanlarla ilişki?

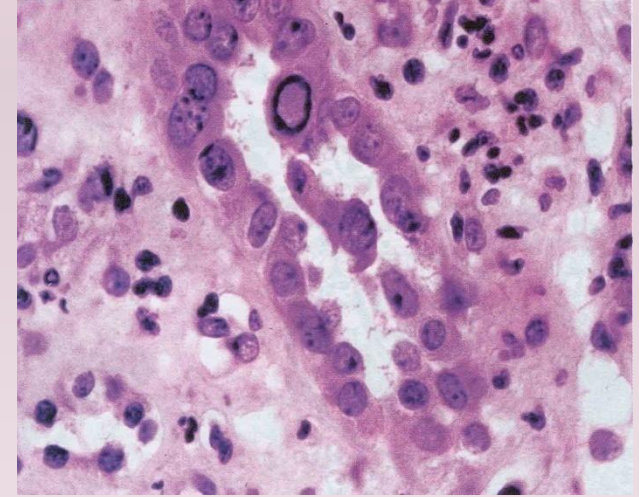
BKV replikasyon belirteçleri

- İdrarda inklüzyon cisimciği 'Decoy hücre'si'
 - %100 sensitif, prediktif değeri değeri %27
- Plazma ve idrarda BK virüs DNA'sının saptanması
 - Sensitivitesi %100, spesivitesi %92, prediktif değeri %74
 - Posttransplant 2 yıl boyunca 3 ay ara ile bakılmalı
 - Pozitif sonuçlar 4 haftadan önce tekrar edilmeli



Böbrek biyopsisi

- İntersitisyel nefrit, plazma hücrelerinden zengin
- Atipik intranükleer viral inklüzyon cisimcikleri



BKV enfeksiyonu – BKV hastalığı

- PCR, idrarda kandan daha erken pozitifleşir
- Ek bulgu olmaksızın yalnızca idrarda virüs bulunması renal disfonksiyona neden olmaz

BKVAN

- Nefropati varlığında (artmış serum kreatinini veya doku enflamasyonu), virüsün kanda veya böbrek dokusunda gösterilmesi (PCR veya immünboyama ile)
- BKVAN kliniği akut rejeksiyon ile çok benzer, ancak tedavileri çok farklı, bu nedenle doğru tanı çok önemlidir

Tedavi

- Nefropati bulgusu olmaksızın viremi durumunda immünsüpresif tedavinin azaltılması ilk basamak tedavidir, bu yeterli olabilir
- Ancak immünsüpresif tedavinin azaltılması, akut rejeksiyon riski taşır
- BKVAN tanısı almış, kreatinin değerleri yüksek olgularda, sonrasında greft fonksiyonlarının daha da kötüleştiği görülmüş. Bu nedenle BKV'nin yakın monitorizasyonu gerekli
- Cidofovir
 - 1 mg/kg hafta iki kez, iki hafta sonra doz tekrar edilebilir, probenecid ile birlikte uygulanır
 - Nefrotoksik, greft fonksiyonları bozulabilir
- Leflunomide
 - DNA sentez inhibitörü, hem antiviral, hemde immün süpresif özelliği var
- MMF'in azaltılması veya tamamen kesilmesi, leflunomide ile devam edilmesi
- Leflunomide cidofovir ile kombine olarak da verilebilir
- Prognoz, temel olarak tanı zamanına bağlı

Herpes simplex virüs (HHV 1 ve 2)

- Renal transplant alıcılarında sık görülür
- Sıklıkla orolabial bölge etkilenir, nadiren konjonktiva ve kornea tutulabilir, dissemine enfeksiyon çok daha nadir
- Topikal acyclovir etkisiz, önerilmez
- Tedavi oral acyclovir yada valacyclovir



Mantar enfeksiyonları

- Çocuk renal transplant alıcılarında aspergillosis gibi ağır mantar enfeksiyonları çok nadir görülmektedir
- Sıklık hafif candida enfeksiyonlarını da içeren bir seride %4-10 bulunmuş (yetişkin)
- Yoğun bakım hastalarında sıklık %16.5
- Candida ensık etken, oral mukozit, vaginit, İYE ve çok nadiren sistemik enfeksiyon nedeni olabilir
- Tedavi veya profilaksi nistatin veya clotrimazole
- Çocuk alıcılarda tüm hastaneye yatış nedenleri değerlendirildiğinde fungal enfeksiyonlar %0.2 – 2.7 sıklıkta
- Ancak greft kaybı için 1.64 kat daha fazla risk taşıyor

Mortality in pediatric renal transplantation: A study of the French pediatric kidney database

Allain-Launay E, Roussey-Kesler G, Ranchin B, Guest G, Maisin A, Novo R, André JL, Cloarec S, Guyot C. Mortality in pediatric renal transplantation: A study of the French pediatric kidney database. *Pediatr Transplantation* 2009; 13: 725–730. © 2009 John Wiley & Sons A/S.

Abstract: Objective and Methods: To assess patient survival in pediatric renal transplantation, we retrospectively reviewed 573 transplants in 553 patients, registered from 1995 to 2005.

Results: Mean age at transplantation was 9.9 years. Patient survival at 1, 5 and 10 years was respectively 99%, 97% and 96%. Death occurred at a median time of 2.6 years after transplantation. Long-term patient survival was significantly lower in recipients younger than 5 years old.

Seventeen patients (3.1%) died. Two deaths occurred while under maintenance dialysis. Among the remaining patients, the two main causes of death were infections (33%) and malignancies (27%). Interestingly, initial disease-related complications were a major cause of death (34%).

Conclusion: A low mortality rate was observed, with the majority of deaths due to malignancies and infections, and with a notable participation of complications related to the initial disease. No impact of cardiovascular disease was noted with the given follow-up period. Improvements in managing immunosuppression may contribute to reducing mortality in pediatric renal transplantation.

E. Allain-Launay^{1*}, G. Roussey-Kesler^{1*}, B. Ranchin², G. Guest³, A. Maisin⁴, R. Novo⁵, J. L. André⁶, S. Cloarec⁷ and C. Guyot¹

¹Pediatric Department, Centre Hospitalier et Universitaire, Nantes, France, ²Pediatric Nephrology Department, Centre Hospitalier et Universitaire, Lyon, France, ³Pediatric Nephrology Department, Centre Hospitalier Necker-Enfants Malades, Paris, France, ⁴Pediatric Nephrology Department, Centre Hospitalier Robert Debré, Paris, France, ⁵Pediatric Department, Centre Hospitalier et Universitaire, Lille, France, ⁶Pediatric Department, Centre Hospitalier et Universitaire, Nancy, France, ⁷Pediatric Department, Centre Hospitalier et Universitaire, Tours, France.

*Both authors contributed equally to this work.

Key words: renal transplantation – mortality – children

Dr. Emma Allain-Launay, Clinique Médicale Pédiatrique, Quai Moncousu, 44093 Nantes Cedex, France
Tel.: +33 2 40 08 34 80
Fax: +33 2 40 08 36 65
E-mail: emma.allainlaunay@chu-nantes.fr

Accepted for publication 26 June 2008

KANSER

- Farklı çalışmalarda, çocukluk döneminde organ nakli uygulanan hastalarda o yaş grubu için beklenenden 2-10 kat daha sık bulunmuştur.
- Pediatrik alıcılarda meydana gelen kanserlerin dağılımı erişkin alıcılarda ve genel pediatrik popülasyonda görülenlerden farklıdır.
- Erişkin alıcılarda 1.sırada deri kanseri yer alırken, çocukluk yaş grubunda PTLD ilk sırada yer almaktadır.

Predispozan Faktörler

- Çocuğun immunolojik durumu
- İmmunsupresif tedavi
- Onkojenik virüsler
- Diğer

ÇOCUKLARDA KANSER ÖNEMLİ BİR SORUN

- Nisan 1987-Mart 2007, 19 yaş altı 240 böbrek nakli
- Ortalama yaş 11.1 (0,6-18,6), 127 erkek, 92 kız,
- 42Tx (%17.5) canlı verici
- Ortalama takip süresi: 10.4 yıl (0.1-20.4)
- Kanser sıklığı ortalama %7.3
- CA'nın kümülatif insidensi;
- Post-tx 1.yılda % 1.9 ± 0.9
- Post-tx 5.yılda % 4.0 ± 1.4
- Post-tx 10.yılda % 6.9 ± 2.0
- Post-tx 15.yılda % 10.2 ± 2.7

Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalık

- İmmunsuprese transplant hastalarında kontrolsüz lenfoid büyüme sendromudur. Lenfoid hücrelerin hiperplazisinden malign lenfoid proliferasyona kadar geniş bir spektruma sahiptir.
- Çocuklarda PTLD İnsidansı; Klinik ve histolojik parametrelere dayanan standart bir tanımı olmadığı için insidansı geniş bir varyasyon gösterir.
- Sıklığı 0.5% -20% arasında bildirilmiştir.

EBV İlişkili Kanserler

- Burkitt lenfoma
- Nondiferansiye nazofaringeal karsinoma
- Hodgkin's lenfoma
- T hücreli lenfomanın belli tipleri
- İmmunosuprese bireylerde B-cell lenfoma ile ilişkilidir.

PTLD

- PTLD; herhangi bir zamanda meydana gelebilirse de vakaların çoğu posttransplant ilk iki yılda meydana gelir.
- Klinik prezentasyon heterojendir ve hastalığın lokalizasyonuna ve yaygınlığına bağlıdır.
- Etkilenen hastalar nonspesifik konstutisyonel semptomlar (ateş, halsizlik), infeksiyöz mononükleoz benzeri sendrom, tutulan organ disfonksiyonuna ait semptomlarla gelebilir ya da semptom olmaksızın rutin izlemde, görüntüleme çalışmalarında veya otopside tanı alabilir.
- Özellikle akciğer, barsak ve pankreas naklinde, allograft tutulumu daha yaygındır.

PTLD

- Abdominal Tutulum: En sık semptom ağrı, bazen hepatomegali, splenomegali veya palpe edilebilen diğer abdominal kitlelerle birlikte olabilir.
- GIS tutulumu GIS kanama, anemi, intusepsiyon, diare, protein kaybettiren enteropati veya kilo kaybına yol açabilir. İnce barsak tutulumu intusepsiyon ve perforasyon riskini artırır.
- Dissemine abdominal ve torasik tutulumun neden olduğu sepsis ve multiorgan yetmezliği ile gelebilirler.

CİLT KANSERİ

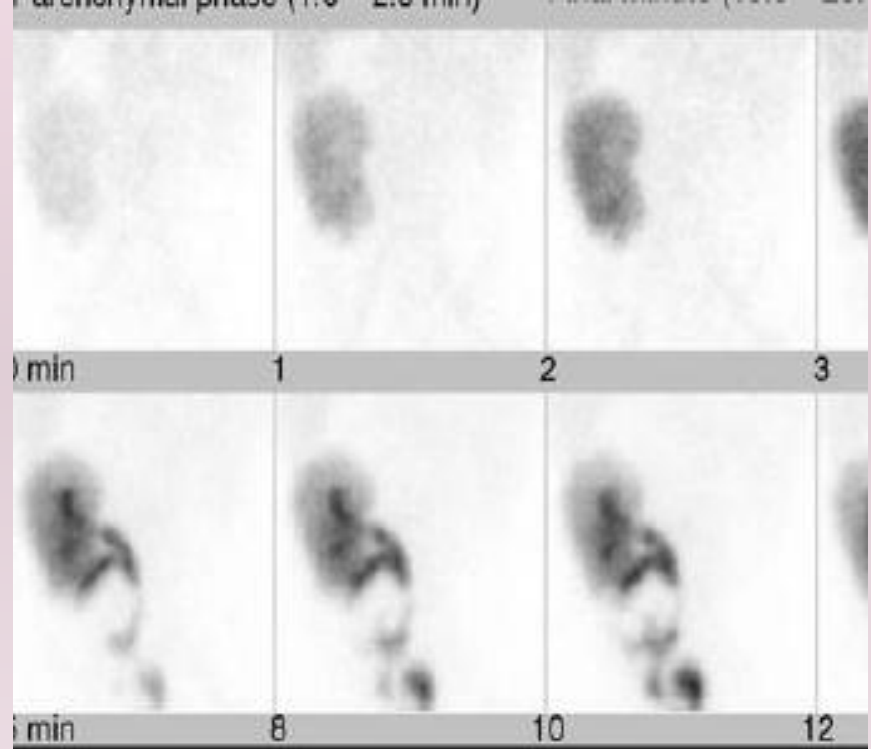
- Cilt kanserinin meydana gelmesi için yaşlanma kritik faktör olduğu için Tx sonrası çocukluk döneminde nadir görülür. Sıklıkla erken erişkin dönemde gelişir.
- En sık skuamöz ve bazal hücreli karsinomlar görülür. Bildirilen diğer tipler; anogenital karsinomları, melanomu ve Kaposi sarkomunu (yetişkinlerden farklı olarak visseral lezyonlarla karakterizedir) içerir.
- Güneş ışınlarından korunma, güneş kremi kullanımı ile ilgili aileler ve hastalar eğitilmelidir.

GRAFT TROMBOZU

- Çocuk hastalarda daha sık görülür
- Acil nonfonksiyone graftın temel nedenidir
- Çocuklarda graft yetersizliğinin 3. en sık nedenidir
- Etiyoloji multifaktöryeldir
- Yaş küçüldükçe risk artar
- İnterlökin 2 reseptör antagonisti kullanılması riski artırır
- Soğuk iskemi zamanı 24 saatten uzunsa risk yüksektir
- Transplant öncesi tromboza eğilimlilerde risk yüksektir (PD, nefrotik sendrom v.b.)
- Tedavi cerrahi müdahale, heparin kullanımı

OBSTRUKSİYON, İDRAR KAÇAĞI, ÜROLOJİK KOMPLİKASYONLAR

- Üreterin kıvrılması, ödemi, implantasyon yerinin blokajı nedeniyle idrar akımı engellenir
- Distal üreter veya mesanede rüptür varsa çok ağrılıdır
- Hidronefroz vardır
- Tanı US ve sintigrafi ile konur



TEŞEKKÜRLER

