

Hannu Jalanko, Ilkka Mattila, Paula Rautiainen ja Mikko Pakarinen

Lasten elinsiirrot

Suomessa on lapsille ja nuorille tehty runsaat 550 elinsiirtoa, joista tärkeimmät ovat munuais-, maksan- ja sydämensiirrot. Lisäksi muutama lapsi on saanut suolen- tai keuhkogensiirron. Siirtoleikkauksen syynä on useimmiten synnynnäinen sairaus, joka hoidoista huolimatta johtaa elimen vaikeaan vajaatoimintaan. Toinen vanhemmista on luovuttajana puolessa munuaissirroista, muuten siirre on peräisin aivo-kuolleelta luovuttajalta. Elinsiirron saaneet lapset ja nuoret tarvitsevat elinikäisen hylkimisenestolääkityksen sekä jatkuvan seurannan, jossa otetaan huomioon siirteen toiminta, lääkitys, infektiot, kasvaimet, metaboliset ongelmat, sydän- ja verisuoniongelmat, kasvu ja kehitys sekä elämänlaatu ja neuropsykologinen selviytyminen. Nuoren seurannan siirtyminen aikuisiäkköön vaatii yhteistyötä hoitavien keskuksen välillä. Pitkäaikainen eloonjäämisosuus on munuaissirroissa yli 90 % sekä sydämen- ja maksansiirroissa noin 70 %.

Lasten elinsiirtotoiminta HYKS:n Lasten-
klinikassa käynnistyi munuaissirrrolla vuonna 1986, ja toistaiseksi siirtoleikkauksia on tehty runsaat 550. Siirtoleikkausten kirjo on laajentunut vuosien kuluessa kattamaan viisi tärkeintä elintä (TAULUKKO 1). Toiminnan alusta lähtien hoidon laatua on pyritty tukemaan potilaiden tiiviillä seurannalla ja tutkimustyöllä, mikä heijastuu tämän artikkelin kirjallisuusviitteissä, joihin on valittu lähinnä suomalaisten elinsiirtolasten tuloksia (1,2).

Kuka tarvitsee elinsiirtoa?

Elinsiirtoa tarvitsevien lasten tautikirjo on varsin laaja, ja usein syynä on synnynnäinen sairaus, toisin kuin aikuisilla (TAULUKKO 2). Tärkein lasten munuaissiirron aihe maassamme on synnynnäinen suomalaistyyppinen nefroosi (CNF, NPHS1), joka on syynä 40 %:ssa elinsiirroista (TAULUKKO 2). Nämä lapset saavat siirteen varhain eli 1–2 vuoden iässä nefroosivaiheen komplikaatioiden välttämiseksi (3). Suomalaisten munuaissiirron saaneet lapset nuoria siirtohetkellä muihin maihin verrattuna (Kuva).

Lasten maksansiirtojen tärkein aihe on synnynnäinen sappiteatresia, kuten muuallakin

maailmassa. Näiden lasten leikkaushoidon, Kasain portoenterostomian, keskittäminen yhteen yksikköön Suomessa on kuitenkin vähentänyt – mutta ei poistanut – maksansiirron tarvetta, joka nykyisin on 1–2 potilasta vuodessa (4). Nykyään jo 67 % potilaista selviytyy vähintään viisi vuotta oman maksansa turvin. Osuus saattaa suurentua tulevaisuudessa uusien lääkehoitojen ansiosta.

Sydämensiirron kaksi valta-aihetta ovat kardiomyopatia ja sydämen synnynnäinen rakennevika, nykyisin usein yksikammiovika (5,6). Keuhkonsiirron tarve on maassamme lapsilla ilahduttavan pieni, mikä osaksi johtuu kystisen fibroosin niukasta esiintyvyydestä suomalaisilla. Kaikilla neljällä suolensiirtolapsella syynä oli

TAULUKKO 1. Lasten elinsiirrot Suomessa 1986–9/2017.

	Potilaita	Siirtoleikkauksia	Aloitusvuosi
Munuainen	273	300	1986
Maksa	123	142	1987
Maksa-munuainen	13	13	1993
Sydän	82	85	1991
Sydän-keuhko	2	2	2007
Keuhko	4	4	2009
Suoli	4	4	2009
Yhteensä	501	550	

TAULUKKO 2. Lasten elinsiirtojen syiden jakauma Suomessa vuosina 1986–2017.

Munuainen (275 potilasta)	%
Synnynäinen nefroosi	39
Rakenneviat, dysplasiat	26
Perinnölliset (ei CNF)	13
Munuaistulehdus	11
Muut	11
Maksa (124 potilasta)	%
Synnynäinen sappitieatresia	38
Metabolinen tauti	22
Kasvaimet	16
Akuutti vaikea vajaatoiminta	9
Muut	15
Sydän (82 potilasta)	%
Synnynäinen rakenneviika	60
Kardiomyopatia	40
Keuhko (4 potilasta)	%
Kystinen fibroosi	50
Pulmonaalihypertensio	50
Suoli (4 potilasta)	%
Suolen agangliosisi	100

ARPKD = autosomissa peittyvästi periytyvä munuaisten monirakkulatauti

synnynnäisen motiliteettihäiriön aiheuttama suolen vajaatoiminta ja sen edellyttämän suonensisäisen ravitsemuksen komplikaatiot (7).

Siirtoleikkaus ja toipumisvaihe

Kiireellinen elinsiirto on lapsilla harvinainen ja tulee kyseeseen lähinnä sydänlihastulehduksen laukaisemassa sydänviassa ja maksan toiminnan äkillisessä pettämisessä virusinfektion tai myrkytyksen seurauksena. Pitkäaikaissairautta potevilla siirtoleikkauksen ajoitukseen vaikuttavat elintoiminnan lisäksi potilaan elämälaatu, kasvu, ravinnonsaanti, mahdolliset verisuonikomplikaatiot sekä neurokognitiivinen kehitys. Siirteen odotus käynnistetään ennen loppuvaiheen ongelmien ilmaantumista, ja esimerkiksi munuaissiirrot pyritään yhä enemmän tekemään ilman dialyysivaihetta (pre-emptiivinen siirto).

Puolet lapsipotilaista saa munuaissiirteen toiselta vanhemmistaan, muuten siirteenä käytetään aivokuolleen luovuttajan elintä tai sen osaa (maksan osasiirre, keuhkolohkon siirre). Luovuttaja on valtaosassa tapauksista aikuis-

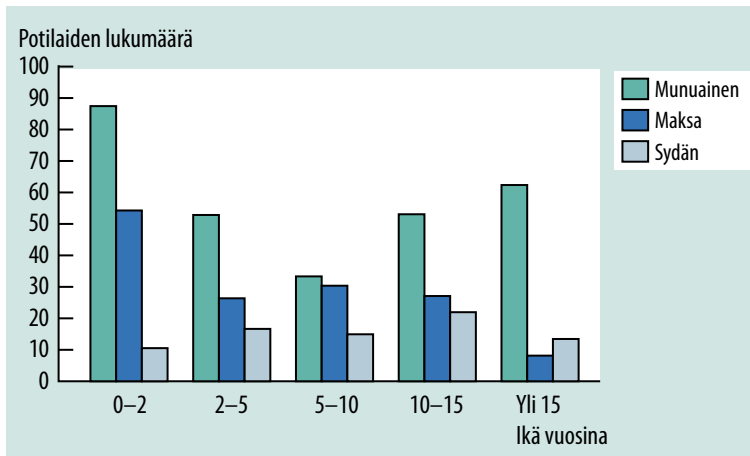
nen, ja kokoero vastaanottojaan saattaa tuottaa kirurgisia haasteita. Tehohoitovaihe leikkauksen jälkeen vaihtelee vuorokaudesta pariin kuukauteen. Pienikin lapsi kykenee hylkimään siirrettä lääkityksestä huolimatta. Alkuvaiheen hylkimisreaktiot samoin kuin myöhäsvaiheen muutokset diagnosoidaan siirteen histologisten näytteiden avulla käyttäen samoja kriteereitä kuin aikuisilla (8,9).

Pitkäaikaisseuranta on tärkeää

Elinsiirron saaneiden lasten ja nuorten hylkimisenestolääkkeet ovat samoja kuin aikuisilla (metyyliprednisoloni, atsatiopriini tai mykofenolaatti sekä siklosporiini tai takrolimuusi), mutta altistus lääkkeiden haitoille kestää parhaimmillaan vuosikymmeniä. Haittavaikutuksiin tulee pyrkiä reagoimaan herkästi (TAULUKKO 3). Seuranta tapahtuu yhteistyönä potilaan oman yliopistosairaalan ja Hyksin Lastenkliniikan kanssa.

Hylkiminen. Totunnaisen T-lymfosyyttivälitteisen hylkimisen merkitys on nykyisin pieni, mutta ”uudeksi” ongelmaksi on ilmaantunut akuutti ja krooninen vasta-ainevälitteinen hylkiminen. Tällöin potilas muodostaa vasta-aineita siirteen HLA-antigeeneja kohtaan, mikä laukaisee erityisesti komplementtivalitteisen kudostuhon. Vasta-ainevälitteisen hylkimisen merkityksestä, diagnostiikasta ja erityisesti hoidosta vallitsee vielä erilaisia näkemyksiä (10,11). Tilannekohtaisesti voidaan harkita plasmanvaihtoa, immunoglobuliinin antoa, B- ja T-lymfosyyttejä tuhoavien vasta-aineiden käyttöä ja peruslääkityksen lisäämistä.

Infektiot. Hylkimisenestolääkitys heikentää T-lymfosyyttivälitteistä immuniteettia ja altistaa erityisesti herpesvirusinfektioille, joiden diagnostiikka on vuosien kuluessa tarkentunut. Lapset sairastuvat usein oireiseen primaariinfektioon siirtoleikkauksen jälkeen. Human herpesvirus 6 (HHV6) aiheuttaa herkästi pienillä lapsilla kuumeisen ”vauvarokon” heti leikkauksen jälkeen (12). Aiemmin yleisten sytomegalovirusinfektioiden (CMV) esiintyvyys ja merkitys on pienentynyt puoli vuotta kestävänsä valgan-sikloviiristolääkityksen myötä. Epstein–Barrin viruksen (EBV) aiheuttama viremia on usein oi-



KUVA. Lasten elinsiirtojen jakautuminen eri ikäryhmiin 1985–2015.

reeton mutta voi myös aiheuttaa kuumeisen systeemitaudin. Erityisen ongelmallinen on EBV:n laukaisema lymfoproliferatiivinen tila (PTLD, post-transplantation lymphoproliferative disorder), joka voi johtaa lymfoomaan. Herpesvirusten ohella erityisen tärkeitä patogeeneja ovat polyomavirukset (BK- ja JC-virukset), jotka munuaissiirteeseen saaneilla voivat saada aikaan vaikeaa nefriitin ja siirteeseen menetyksen (13). Elinsiirron saaneet lapset sairastavat kuitenkin tavallisia virusinfektioita hyvin normaalin määrän, ja systeemiset bakteeri-infektiot ovat harvinaisia. Niinpä lapset voivat käydä normaalisti päiväkodissa tai koulussa (14).

Metaboliset ongelmat. Erityisesti glukokortikoidilääkitykseen liittyvä painonnousu on tavallista ensimmäisten kuukausien aikana siirtoleikkauksesta. Lääkityksen vähenemisen myötä tilanne korjautuu valtaosalla. Ylipainoon liittyy metabolisen oireyhtymän vaara, joka todettiin 9 %:lla suomalaisista maksansiirtopotilaista keskimäärin 12 vuotta siirtoleikkauksesta ja 14 %:lla munuaissiirron saaneista lapsista keskimäärin viisi vuotta leikkauksen jälkeen (15,16). Munuaissiirtopotilaista heikentynyt glukoosinsieto oli todettavissa 20–40 %:lla ja tyypin 2 diabetes 4 %:lla. Tyypin 1 diabetesta todetaan ääni harvoin. Kolesteroli- ja triglyseridipitoisuudet ovat suurentuneet varsinkin ensimmäisten kuukausien aikana (16,17). Munuaissiirtopotilaista noin kolmanneksella esiintyy hypertriglyseridemiaa ja 4–22 %:lla

hyperkolesterolemiaa ja suurentuneita LDL-pitoisuuksia useita vuosia leikkauksen jälkeen.

Sydän- ja verisuoniongelmat. Kohtalaisesti kohonnut verenpaine on tavallinen löydös kaiken ikäisillä siirtopotilailla, mikä pääosin johtuu hylkimisenestolääkityksestä (18). Verenpaine on koholla etenkin yöaikaan, ja niinpä potilaita seurataan 1–2 vuoden välein tehtävällä vuorokauden verenpainerekisteröinnillä. Lääkityksenä käytetään ensisijaisesti pitkävaikutteisia kalsiumsalpaajia. Sydän- ja verisuonitautien aiheuttamat komplikaatiot, kuten sydän- ja aivoinfarkti, ovat lapsilla ja -nuorilla erittäin harvinaisia. Sydämen vasemman kammion paksuuntuminen on melko yleinen löydös munuaisten vajaatoimintaa potevilla lapsilla, mutta tilanne korjautuu yleensä muutaman kuukauden aikana leikkauksen jälkeen (1). Ilahduttavaa on, että tuoreessa selvityksessämme aikuisiän saavuttaneiden munuaissiirtopotilaiden verisuonilöydökset olivat valtaosin normaalit ja kalkkiutumia todettiin vain harvoilla (Tuula Hölttä, julkaisematon tieto).

Munuaisten toiminta. Kalsineuriinin estäjät (siklosporiini ja takrolimuusi) ovat munuaistoksisia lääkkeitä, ja siirtotoiminnan keskeinen ongelma on näiden lääkkeiden aiheuttama munuaistoiminnan hiipuminen vuosien kuluessa (19–21). Seurannan tärkeä osa on munuaispuhdistuman mittaaminen kerran vuodessa ja lääkityksen muokkaaminen saatujen arvojen perusteella.

TAULUKKO 3. Elinsiirron saaneiden lasten seurannassa keskeisiä asioita.

Siiirteen toiminta
Kirurgiset ongelmat
Akuutti ja krooninen hylkimisreaktio
Polyomavirusinfektio (munuainen)
Virtsatieanomaliat (munuainen)
Metaboliset ongelmat
Dyslipidemiat
Osteoporoosi
Sydän- ja verisuonimuutokset
Munuais toiminta (kaikki siirrot)
Endokriiniset ongelmat
Kasvu
Hypokortisolismi
Diabetes
Murrosiän kehitys
Fertiliteetti
Syöpä
Lymfoproliferatiivinen tila (PTLD)
Muut kasvaimet
Maksasyövän uusiutuminen
Neurokognitiivinen kehitys
Neurologiset oheissairaudet
Älyllinen kehitys
Koulunkäynti ja opiskelu
Psykososiaaliset ongelmat
Elämänlaatu
Sitoutuminen lääkitykseen
Kosmeettiset ongelmat
Murrosiän ongelmat
Siirtyminen aikuisyksikköön

Luuston terveys. Siirtoleikkauksen saaneilla lapsilla ja nuorilla on noin kuusinkertainen riski luunmurtumiin, ja osalla potilaista on todettavissa luuston pienentynyt mineralisaatio (22,23). Aikuisiän luuston mineraalipitoisuus määrytyy pitkälti murrosiässä, ja luuston tilan seuraaminen säännöllisin DXA-mittauksin on tärkeitä (24). Kaikki siirron saaneet lapset ja nuoret saavat D3-vitamiinia ja kalsiumkarbonaattia. Bisfosfonaattihoitoa on tarvinnut muutama nuori.

Kasvu. Vaikea perussairaus voi aiheuttaa selkeän kasvuhäiriön ennen siirtoleikkausta, mikä on yleistä erityisesti munuaissiirron saaneilla (1). Leikkauksen jälkeen tilanne useimmilla

korjaantuu, mutta ei täysin. Suomalaisten munuaissiirtopotilaiden keskimääräinen loppupituus on poikien osalta 168 cm ja tytöillä 154 cm (25,26). Mikäli vaikea kasvuhäiriö jatkuu siirron jälkeen, hoitona voidaan käyttää kasvuhormonia, jonka teho on hyvä.

Seksuaalinen kehitys. Murrosiän kehitys on elinsiirtopotilailla jokseenkin normaali. Varhaislapsuudessa siirron saaneilla munuaispotilailla puberteetti käynnistyi keskimäärin 12,3 vuoden iässä ja myöhemmin leikatuilla 13,4 vuoden iässä (25). Viidenneksellä pojista puberteetti käynnistyi myöhässä, mutta ei kellään tytöistä. Normaalisti puberteettikehityksestä huolimatta osalla aikuisiän saavuttaneista miehistä on todettavissa sperman huono laatu, jonka syy on vielä avoin (27). Lasten hankinta on mahdollinen niin siirron saaneilla naisilla kuin miehilläkin, mutta mykofenolaatti on syytä lopettaa tätä ennen. Raskauksiin ei liity epämuodostumia, mutta pienen syntymäpainon riski on lisääntynyt.

Syöpä. Jatkuvaan immunosuppressiiviseen lääkitykseen liittyy tunnetusti syöpäriski, ja siirron saaneista lapsista 1–10 % sairastuu syöpään (1). Merkittävin lasten syöpämuoto (80–90 %) on EBV-infektion laukaisema suurten B-solulymfooma (PTLD). Sen riski on suurin niillä, joille kehittyy siirron jälkeen primaari pitkäkestoinen EBV-viremia. Taudin hoito perustuu anti-CD20 vasta-aineiden ja solunsalpaajien käyttöön, ja hoidon tulokset ovat hyvät. Aikuisilla yleiset ihosyövät ovat lapsilla harvinaisia, mutta niitä on raportoitu lapsena siirron saaneilla nuorilla aikuisilla.

Neurologinen ja kognitiivinen kehitys. Elinsiirron saaneiden lasten ja nuorten neurologinen ja älyllinen kehitys vaihtelee suuresti. Ratkaisevaa on potilaan perustauti ja siirtoleikkausta edeltävien komplikaatioiden määrä (28). Osalla erityisesti munuaissiirron saaneista perustautiin liittyy neurologista vammautuneisuutta. Usean suomalaislasten selviytymistä analysoineen tutkimuksen perusteella suurella osalla lapsista neurologinen ja kognitiivinen selviytyminen ovat varsin tyydyttävät. Myös elämänlaatukselyissä niin nuoret kuin aikuisiän saavuttaneetkin pitävät elämänlaatuun varsin tyydyttävänä, joskin siirteen hiipuva

toiminta, opiskelu- ja työasiat sekä seksuaaliset ongelmat voivat sitä heikentää (29,30).

Pitkäaikaistulokset

Suomalaisten munuaissiirron saaneiden lasten eloonjäämisosuus 10–15 vuotta siirron jälkeen on yli 90 %. Siirteiden pitkäaikaistoiminnan osalta Suomi sijoittuu eurooppalaisessa vertailussa ensimmäiseksi (31). Kymmenen vuotta siirron jälkeen 87 % siirteistä toimi, kun vastaavat osuudet muissa Pohjoismaissa (65–77 %), Euroopassa (69 %) ja Yhdysvalloissa (noin 55 %) ovat pienempiä (1,32). Kymmenen vuotta maksansiirron jälkeen potilaiden ja siirteiden eloonjäämisosuudet ovat suomalaislapsilla 70 % ja 62 %, jotka ovat puolestaan muuttaman prosentin parhaimpien maiden alapuolella (33). Sydämensiirroissa potilaiden ja siirteiden eloonjäämisosuudet kymmenen vuoden kulut-

tua ovat noin 70 %, mikä on 10 % parempi luku kuin maailmanlaajuiseen sydämensiirtorekisterin antamat luvut (33).

Lopuksi

Lasten ja nuorten elinsiirtojen tulokset ja potilaiden elämänlaatu ovat parantuneet vuosien kuluessa. Lapset elävät varsin normaalia elämää mutta tarvitsevat jatkuvan lääkityksen. Erityisesti munuaissiirteiden hitaasti kehittyvä krooninen vaurio voi kuitenkin edellyttää uusia siirtoja aikuisiässä. Maksa- ja sydänsiirteisissä krooniset muutokset ilmenevät sappitie- ja sepevaltimomuutoksina, ja niiden ilmaantuminen on yksilöllistä mutta voi myös johtaa uusia siirtoja. Potilaiden säännöllinen seuranta niin lasten kuin myöhemmin aikuisyksiköissä on tärkeää. ■

HANNU JALANKO, professori, osastonylilääkäri

ILKKA MATTILA, dosentti, osastonylilääkäri

PAULA RAUTIAINEN, dosentti, osastonylilääkäri

MIKKO PAKARINEN, dosentti, osastonylilääkäri

HYKS Lastenkliniikka

SIDONNAISUDET

Hannu Jalanko: Ei sidonnaisuuksia

Ilkka Mattila: Ei sidonnaisuuksia

Paula Rautiainen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (GE Healthcare)

Mikko Pakarinen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas, Baxter)

SUMMARY

Pediatric organ transplantations – treatment assisted by research

Around 550 pediatric organ transplantations have been performed in Finland since the late 1980s. The indications include various genetic disorders, such as congenital nephrotic syndrome, biliary atresia and congenital heart anomalies. A living donor is used in half of the kidney transplantations, otherwise the organ is received from a deceased donor. Organ transplant children and adolescents need continuous immunosuppressive medication and follow-up, including graft function, rejections, infections, metabolic problems, growth, neurocognitive development, adherence to medication, and quality of life. The long-term (10 years) patient survival is over 90% after renal transplantation and around 70% in liver and heart transplant patients.

KIRJALLISUUTTA

1. Holmberg C, Jalanko H. Long-term effects of pediatric kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:301–11.
2. Jalanko H, Pakarinen M. Combined liver and kidney transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2014;29:805–14.
3. Jalanko H, Mattila I, Holmberg C. Renal transplantation in infants. *Pediatr Nephrol* 2016;31:725–35.
4. Lampela H, Ritvanen A, Kosola S, ym. National centralization of biliary atresia care to an assigned multidisciplinary team provides high-quality outcomes. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:99–107.
5. Raissadati A, Pihkala J, Jahnukainen T, ym. Late outcome after pediatric heart transplantation in Finland. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23:18–25.
6. Jahnukainen T, Rautiainen P, Mattila IP, ym. Outcome of pediatric heart transplantation recipients treated with ventricular assist device. *Pediatr Transplant* 2013;17:73–9.
7. Varkey J, Simren M, Jalanko H, ym. Fifteen year's experience of intestinal and multivisceral transplantation in the Nordic countries. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:278–90.
8. Miettinen J, Helin H, Pakarinen M, ym. Histopathology and biomarkers in prediction of renal function in children after kidney transplantation. *Transpl Immunol* 2014;31:105–11.
9. Kosola S, Lampela H, Jalanko H, ym. Low-dose steroids associated with milder histological changes after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:145–54.
10. Miettinen J, Peräsaari J, Lauronen J, ym. Donor-specific HLA-antibodies and graft function in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2012;27:1011–9.
11. Kivelä J, Kosola S, Peräsaari J, ym. Donor-specific antibodies after pediatric liver transplantation: a cross-sectional study of 50 patients. *Transplant Int* 2016;29:494–505.
12. Ylinen E, Lehtinen S, Jahnukainen T, ym. Human herpes virus 6 infection in pediatric organ transplant patients. *Pediatr Transplant* 2017. DOI: 10.1111/ptr.12905.
13. Lautenschlager I, Jahnukainen T, Kardas P, ym. A case of primary JC polyomavirus infection-associated nephropathy. *Am J Transplant* 2014;14:2887–92.
14. Their M, Holmberg C, Lautenschlager I, ym. Infections in pediatric kidney and liver transplant patients after perioperative hospitalization. *Transplantation* 2000;69:1617–23.
15. Kosola S, Lampela H, Mäkisalo H, ym. Metabolic syndrome after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:1185–92.
16. Tainio J, Qvist E, Hölttä T, ym. Metabolic risk factors and long-term graft function after pediatric renal transplantation. *Transplant Int* 2014;27:583–92.
17. Siirtola A, Antikainen M, Ala-Houhala M, ym. Serum lipids in children 3 to 5 years after kidney, liver, and heart transplantation. *Transplant Int* 2004;17:109–19.
18. Tainio J, Qvist E, Miettinen J, ym. Blood pressure profiles 5 to 10 years after transplant in pediatric solid organ recipients. *J Clin Hypertens* 2015;17:154–61.
19. Laine J, Jalanko H, Leijala M, ym. Kidney function in cyclosporine-treated pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:1217–24.
20. Kivelä J, Räisänen-Sokolowski A, Pakarinen M, ym. Long-term renal function in children after liver transplantation. *Transplantation* 2011;91:115–20.
21. Seikku P, Krogerus L, Jalanko H, Holmberg C. Better renal function with enhanced immunosuppression and protocol biopsies after kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2005;9:754–62.
22. Helenius I, Remes V, Salminen S, ym. Incidence and predictors of fractures in children after solid organ transplantation: a 5-year prospective, population-based study. *J Bone Miner Res* 2006;21:380–7.
23. Valta H, Mäkitie O, Rönholm J, Jalanko H. Bone health in children and adolescents after renal transplantation. *J Bone Miner Res* 2009;24:1699–708.
24. Valta H, Jalanko H, Holmberg C, ym. Impaired bone health in adolescents after liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:150–7.
25. Tainio J, Qvist E, Vehmas R, ym. Pubertal development is normal in adolescents after renal transplantation in childhood. *Transplantation* 2011;27:404–9.
26. Sarna S, Hopppu K, Neuvonen P, ym. Methylprednisolone exposure, rather than dose, predicts adrenal suppression and growth inhibition in children with liver and renal transplants. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:75–7.
27. Tainio J, Jahnukainen K, Jalanko H, Jahnukainen T. Testicular function, semen quality, and fertility in young men after renal transplantation during childhood or adolescence. *Transplantation* 2014;98:987–93.
28. Haavisto A, Korkman M, Jalanko H, ym. Neurocognitive function of pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:764–70.
29. Haavisto A, Jalanko H, Sintonen H, ym. Quality of life in adult survivors of pediatric kidney transplantation. *Transplantation* 2011;92:1322–6.
30. Kosola S, Lampela H, Lauronen J, ym. General health, health-related quality of life and sexual health after pediatric liver transplantation: a nationwide study. *Am J Transplant* 2012;12:420–7.
31. Harambat J, van Stralen K, Verrina E, ym. Likelihood of children with end-stage kidney disease in Europe to live with a functioning kidney transplant is mainly explained by nonmedical factors. *Pediatr Nephrol* 2014;29:453–9.
32. Jahnukainen T, Bjerre A, Larsson M, ym. The second report of the Nordic Pediatric Renal Transplantation Registry 1997–2012: More infant recipients and improved graft survivals. *Pediatr Transplant* 2016;20:364–71.
33. Kim J, Marks S. Long-term outcomes of children after solid organ transplantation. *Clinics* 2014;69:28–38.