



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μεταμόσχευση νεφρού στα παιδιά

Ξανθοπούλου Δέσποινα

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Πρίντζα Νικολέτα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής- Παιδιατρικής Νεφρολογίας Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Επιβλέπουσα
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας- Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λάρισα, Ιανουάριος, 2022



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS
Kidney transplant in children

Xanthopoulou Despoina

Examination committee:

- Printza Nikoleta, Assistant Professor of Pediatrics - Pediatric Nephrology Aristotle University of Thessaloniki, (Supervisor)
- Stefanidis Ioannis, Professor of General Pathology – Nephrology University of Thessaly
- Eleftheriadis Theodoros, Assistant Professor Nephrology University of Thessaly

Larisa, January, 2022

Υπεύθυνη δήλωση

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Μεταμόσχευση νεφρού στα παιδιά

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νεφρική νόσος τελικού σταδίου στα παιδιά αφορά ένα μικρό ποσοστό του συνολικού πληθυσμού αλλά δεν παύει να είναι μια οδυνηρή κατάσταση με πολλές συνέπειες. Η μόνη οριστική θεραπεία που προσφέρει οφέλη που είναι μοναδικά για την νεφρική νόσο τελικού σταδίου παραμένει η μεταμόσχευση νεφρού. Σε αυτή την περίπτωση ξεκινάει ο προμεταμοσχευτικός έλεγχος για το παιδί και μπαίνει σε λίστα αναμονής για την εύρεση του κατάλληλου δότη. Ορισμένες προϋποθέσεις οι οποίες ελέγχονται πριν είναι η ιστοσυμβατότητα, η ηλικία σε σχέση με το ταίριασμα του μοσχεύματος, ο κίνδυνος θρόμβωσης, ο εμβολιασμός που απαιτείται πριν την μεταμόσχευση και η εμφάνιση πρωτογενούς ιογενούς λοίμωξης μετά τη μεταμόσχευση. Ενημερώνεται το παιδί και η οικογένεια ότι μετά την επέμβαση θα ακολουθεί έναν υγιεινό τρόπο ζωής και θα λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή εφ' όρου ζωής η οποία αποτρέπει την απόρριψη αλλά έχει και κάποιες δυσμενείς επιπτώσεις που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής του παιδιού.

Λέξεις κλειδιά: Μέθοδοι υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας, Μεταμόσχευση νεφρού σε παιδί, Ιστορία μεταμοσχεύσεων, Επιλογή δότη σε μεταμόσχευση, Επιδημιολογία μεταμόσχευσης νεφρού σε παιδί, Ανοσοκατασταλτική αγωγή, Επιπτώσεις μεταμόσχευσης στα παιδιά.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους εκείνους οι οποίοι συνέβαλλαν στην πραγματοποίηση της διπλωματικής μου εργασίας. Ξεκινώντας μ' ένα μεγάλο ευχαριστώ στην επιβλέπουσα καθηγήτρια κ. Πρίντζα για την στήριξη και την καθοδήγηση της καθ' όλη την διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα. Καθώς και όλους του καθηγητές του προγράμματος για την προσφορά τους. Τέλος, ευχαριστώ όλους τους φίλους και την οικογένεια μου για την συμπαράσταση όλα αυτά τα χρόνια.

Πίνακας συντομογραφιών

FSGS	Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση
GH	Αυξητική Ορμόνη
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
PD	Περιτοναϊκή Κάθαρση
BK	Πολύομα Ιοί
ΣΚΠΚ	Συνεχής Κυκλική Περιτοναϊκή Κάθαρση
IVIG	Ανθρώπινη Φυσιολογική Ανοσοσφαιρίνη
ΣΦΠΚ	Συνεχής Φορητή Περιτοναϊκή Κάθαρση
HLA	Ανθρώπινα Λευκοκυτταρικά Αντίγονα
EOM	Εθνικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων
EBV	Ιός Epstein-Barr
CMV	Κυτταρομεγαλοϊός
VZV	Ιός της Ανεμοβλογιάς-Ζωστήρα
HSV	Ιός του Απλού Έρπητα
GFR	Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης
XNN	Χρόνια Νεφρική Νόσος
XNNTΣ	Χρόνια Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	ii
1. Εισαγωγή	1
2. Λειτουργίες των νεφρών	2
2.1 Μέθοδοι ελέγχου- εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας	4
2.2 Σταδιοποίηση της νεφρικής νόσου στα παιδιά	7
2.3 Χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου στον παιδιατρικό πληθυσμό	8
2.4 Αιτιολογία της χρόνιας νεφρικής νόσου στον παιδιατρικό πληθυσμό- Κλινική εικόνα	10
Πίνακας 1.Τα αίτια της ΧΝΝΤΣ σε ασθενείς ηλικίας <15 ετών, το 2015.	10
2.5 Επιδημιολογία της νόσου	16
2.6 Οι επιπτώσεις της χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στον παιδιατρικό πληθυσμό	19
2.7 Μέθοδοι υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας στα παιδιά	22
3. Η ιστορία των μεταμοσχεύσεων	25
3.1 Η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού	26
3.2 Επιδημιολογικά δεδομένα μεταμόσχευσης νεφρού στα παιδιά	28
3.3 Νομοθεσία των μεταμοσχεύσεων στην Ελλάδα	30
3.4 Λίστα αναμονής -Μοριοδότηση	32
3.5 Επιλογή λήπτη-δότη νεφρικού μοσχεύματος	34
3.6 Προμεταμοσχευτικός έλεγχος, διαφορές από τον ενήλικο πληθυσμό	38
3.7 Τι συμβαίνει κατά την διάρκεια της μεταμόσχευσης νεφρού και μετά την ολοκλήρωση της	42
3.8 Ανοσοκατασταλτική φαρμακευτική αγωγή-παράγοντες κινδύνου, επιπτώσεις	49
4. Ζώντας με το μόσχευμα	54
4.1 Ψυχολογική υποστήριξη του παιδιού	56
4.2 Ψυχολογική υποστήριξη οικογενειακού περιβάλλοντος	57
4.3 Ιατρείο μεταμοσχεύσεων	58
4.4 Συμμόρφωση εφήβων στα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα	60
4.5 Ποιότητα ζωής μεταμοσχευμένων παιδιών	61
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	642
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	64
ΞΕΝΗ BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	64
ΕΛΛΗΝΙΚΗ BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	70

1. Εισαγωγή

Η θεραπεία εκλογής στη χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου είναι η μεταμόσχευση νεφρού. Η μεταμόσχευση αντισταθμίζει την απώλεια της λειτουργίας των νεφρών και επιτρέπει στον λήπτη να συνεχίσει μια παραγωγική ζωή. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η κατανόηση των προβλημάτων που δημιουργούνται στην περίπτωση απώλειας της λειτουργίας των συγκεκριμένων οργάνων-νεφρών στο παιδί, οι επιπτώσεις που επιφέρει στον οργανισμό αυτή η απώλεια καθώς και η εκτίμηση του παιδιού που τελικά υποβλήθηκε σε μεταμόσχευση νεφρού.

Η παρούσα εργασία αποτελείται από τρία κεφάλαια, το πρώτο κεφάλαιο αφορά τις λειτουργίες των νεφρών, την εμφάνιση συμπτωμάτων στο παιδί και τις μεθόδους που έχουμε για να εκτιμήσουμε την νεφρική λειτουργία. Σε διαπίστωση νεφρικής δυσλειτουργίας χρησιμοποιείται η σταδιοποίηση, για την καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση, με βάση τον ρυθμό της σπειραματικής διήθησης (GFR) και τα παθολογικά ευρήματα σε απεικονιστικές μεθόδους και στα ούρα. Κατόπιν γίνεται αναφορά στα αίτια τα οποία είναι διαφορετικά από εκείνα των ενηλίκων, την συχνότητα της χρόνιας νεφρικής νόσου στα παιδιά, τις επιπτώσεις που έχει στον οργανισμό και στην καθημερινότητα του παιδιού η νεφρική νόσος και συγκεκριμένα του τελικού σταδίου καθώς και στην περίπτωση όπου το παιδί βρίσκεται στο τελευταίο στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ποια μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να υποβληθεί.

Το δεύτερο κεφάλαιο αφορά την ιστορία των μεταμοσχεύσεων, ένα από τα μεγαλύτερα επιτεύγματα στο χώρο της ιατρικής του 20^{ου} αιώνα. Γίνεται αναφορά στην πρώτη μεταμόσχευση νεφρού από άνθρωπο σε άνθρωπο και πως οδηγηθήκαμε με την πάροδο των δεκαετιών η μεταμόσχευση να αποτελεί σήμερα την κύρια μέθοδο θεραπείας για τη χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου κάτι το οποίο δεν ήταν πάντα έτσι για τα παιδιά. Για την επίτευξη της μεταμόσχευσης γίνεται αναζήτηση δότη (ζώντας ή αποβιώσαντας δότης) και η επιλογή του κατάλληλου δότη νεφρικού μοσχεύματος μέσα από τον προμεταμοσχευτικό έλεγχο, πάντα τηρώντας την νομοθεσία των μεταμοσχεύσεων που υπάρχει στην χώρα μας. Ακόμη, γίνεται αναφορά στο τι συμβαίνει κατά την διάρκεια της μεταμόσχευσης νεφρού και μετά την ολοκλήρωση της επέμβασης, όπου το παιδί θα έχει να διαχειριστεί το κομμάτι της ανοσοκατασταλτικής φαρμακευτικής αγωγής δια βίου διότι είναι αυτό που διασφαλίζει την μακροζωία του μοσχεύματος αποτρέποντας την απόρριψη, οδηγώντας όμως σε αύξηση του κινδύνου κακοήθειας και επιπλοκών από ιούς στα παιδιά, είτε πρόκειται για πρωτοπαθείς είτε για αναζωπύρωση παλαιότερων λοιμώξεων.

Στο τρίτο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στην ποιότητα ζωής του μεταμοσχευμένου παιδιού, που παρότι η μεταμόσχευση αποτελεί την οριστική θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου μερικές φορές δεν φαίνεται να απαλλάσσει πλήρως το παιδί και την οικογένεια του από τη ψυχική επιβάρυνση κυρίως του άγχους και της κατάθλιψης. Τέλος, αναφέρεται ότι για την μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος θα πρέπει να υπάρχει συμμόρφωση του παιδιού ή του έφηβου στην ανοσοκατασταλτική αγωγή και επιβάλλεται η άριστη συνεργασία του μεταμοσχευμένου λήπτη με το ιατρείο μεταμοσχεύσεων για την τακτική παρακολούθηση του και την έγκαιρη αναγνώριση της δυσλειτουργίας του μοσχεύματος.

2. Λειτουργίες των νεφρών

Το ουροποιητικό σύστημα αποτελείται από τους νεφρούς, την νεφρική πύελο και τον ουρητήρα σε κάθε νεφρό, την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα. Τα όργανα του ουροποιητικού συστήματος είναι εξωπεριτοναϊκά και διακρίνονται σε αυτά που συμμετέχουν στην παραγωγή των ούρων και σε αυτά που σχετίζονται με την αποβολή των ούρων Fritsch and Kuhnel (2009).

Τα ούρα παράγονται και συμπυκνώνονται στους νεφρούς από ένα υπερδιήθημα του πλάσματος του αίματος. Συγκεκριμένα η παραγωγή των ούρων γίνεται στα νεφρικά σωμάτια, εκεί ένα υδατικό διήθημα το πρόουρο μετακινείται έξω από το αίμα που κυκλοφορεί μέσα στο σφαιροειδές αγγειώδες σπείραμα του νεφρικού σωμάτιου και μεταφέρεται στη νεφρική κοιλότητα του έλυτρου του Bowman που συνδέεται με αυτό. Στην συνέχεια αυτό το πρωτογενές ούρο κυκλοφορεί στα νεφρικά σωληνάρια, αυτά περιβάλλονται από πλέγμα πολύ μικρών αιμοφόρων αγγείων, το τριχοειδικό δίκτυο, ώστε να είναι δυνατή η σταθερή ανταλλαγή ουσιών μεταξύ του πρόουρου και του αίματος. Τα αθροιστικά σωληνάρια των νεφρικών σωμάτων σχηματίζουν ένα σύστημα σωληναρίων που μεταφέρουν ούρα στη νεφρική πύελο, από όπου οδηγούνται μέσω του ουρητήρα στην ουροδόχο κύστη. Fritsch and Kuhnel (2009). Οι νεφροί επιτελούν την λειτουργία αυτή που είναι απαραίτητη διηθώντας περίπου 200 λίτρα υγρών κάθε 24 ώρες. Από αυτά, περίπου δύο λίτρα απομακρύνονται από το σώμα με τη μορφή των ούρων, και επαναρροφώνται περίπου 198 λίτρα. Οι νεφροί επομένως αποβάλλουν περισσότερο νερό στα ούρα όταν υπάρχει πλεονάζον στο αίμα, με αποτέλεσμα το χρώμα των ούρων να είναι ανοικτό κίτρινο. Αντίθετα, αν αποβάλλουν λίγο νερό το χρώμα των ούρων είναι σκούρο κίτρινο. Τα ούρα που εκκρίνονται, μπορούν να αποθηκευτούν στην ουροδόχο κύστη για 1 έως 8 ώρες.

Οι νεφροί επιτελούν μία σειρά από φυσιολογικές λειτουργίες διότι επεξεργάζονται το πλάσμα του αίματος από το οποίο κατακρατούν διάφορες ουσίες και σε κάποιες περιπτώσεις προσθέτουν σε αυτό κάποιες άλλες. Η λειτουργία αυτή επιτυγχάνεται με την απέκκριση κάποιας ποσότητας ύδατος και ανόργανων ιόντων έτσι ώστε αυτές οι ουσίες να παραμένουν σε σχετικά σταθερή συγκέντρωση στον οργανισμό Vander, et al. (2011). Συγκεκριμένα το αίμα εισέρχεται στο σπείραμα, όπου διηθείται και το εναπομένον υγρό κατόπιν περνά κατά μήκος του ουροφόρου σωληναρίου μέσα στο οποίο χημικές ουσίες και νερό αποβάλλονται από το διήθημα και από τον οργανισμό. Έτσι επιτυγχάνεται η διατήρηση της ομοιόστασης ύδατος, η διατήρηση των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας, αποβάλλοντας τα περίσσεια οξέα και τις βάσεις του οργανισμού. Πρόκειται για λειτουργία η οποία αν διαταραχθεί, δημιουργεί σοβαρότατες λειτουργικές επιπλοκές σε ολόκληρο τον οργανισμό. Αυτό οφείλεται στο ότι κάθε είδος κυττάρου χρειάζεται ένα ορισμένο περιβάλλον οξύτητας Vander, et al. (2011).

Μία δεύτερη λειτουργία των νεφρών είναι ότι απεκκρίνουν τα μεταβολικά παραπροϊόντα, τα οποία παράγονται από το σώμα σε καθημερινή βάση μέσα στα ούρα, τα οποία μπορεί να είναι τοξικά αν συσσωρευτούν μέσα στο σώμα. Τα μεταβολικά αυτά υπολείμματα είναι η ουρία, το ουρικό οξύ, η κρεατινίνη και παραπροϊόντα της αιμοσφαιρινικής αποδόμησης, όπως και άλλα υπολείμματα(κυρίως των λευκωμάτων). Επίσης απεκκρίνουν στα ούρα κάποιες εξωγενείς χημικές ουσίες, όπως είναι τα φάρμακα Vander, et al. (2011).

Μία τρίτη λειτουργία των νεφρών είναι η γλυκονεογένεση. Σε παρατεταμένη νηστεία, οι νεφροί παράγουν γλυκόζη από αμινοξέα και άλλες ουσίες και την απελευθερώνουν στην αιματική ροή. Οι νεφροί μπορούν να απελευθερώσουν γλυκόζη μέχρι και το 20% της συνολικής γλυκόζης που παράγει το ήπαρ σε τέτοιες καταστάσεις Vander, et al. (2011).

Μία τέταρτη λειτουργία των νεφρών είναι η παραγωγή ορμονών (ερυθροποιητίνη, ρενίνη, προσταγλανδίνες, ενεργός βιταμίνη D). Η ερυθροποιητίνη διεγείρει την παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο μυελό των οστών και η ρενίνη, ένα πρωτεολυτικό ένζυμο, εκκρίνεται στο αίμα και μετατρέπει το αγγειοτενσινογόνο σε αγγειοτενσίνη. Το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης είναι σημαντικό για την ομοιόσταση υγρών-ηλεκτρολυτών και για τη ρύθμιση της πίεσης του αίματος. Τα νεφρικά σωληνάκια μετατρέπουν επίσης τη 25-υδροξυβιταμίνη D σε ενεργή 1,25-διυδροξυβιταμίνη D, που δρα στους νεφρούς, στο έντερο και στα οστά ρυθμίζοντας την ομοιόσταση του ασβεστίου Vander, et al. (2011).

2.1 Μέθοδοι ελέγχου- εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας

Η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας οφείλεται σε πολλά νοσήματα και σε μεγάλο ποσοστό τα συμπτώματα αυτών μπορούν να περάσουν απαρατήρητα. Η κλινική διάγνωση που πραγματοποιείται για την ΧΝΝ είναι χρήσιμη ώστε να προσδιοριστεί το επίπεδο της νεφρικής ανεπάρκειας που υπάρχει καθώς και για τις επιπλοκές που την διέπουν. Ένα λεπτομερές ιστορικό, η φυσική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης της αρτηριακής πίεσης και μια σειρά εξετάσεων ανάλογα με την κλινική κατάσταση μπορούν να δείξουν την κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.

Πρωταρχική εξέταση που γίνεται είναι εκείνη που προσδιορίζει τα επίπεδα της κρεατινίνης. Η κρεατινίνη είναι προϊόν το οποίο αποβάλλεται ολοκληρωτικά από τους νεφρούς και η τιμή δεν εξαρτάται από την διατροφή. Οι αυξημένες τιμές οφείλονται σε μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, επομένως αποτελεί έναν δείκτη για τον GFR. Ένας επιπλέον δείκτης που εξετάζεται είναι αυτός της ουρίας. Η φυσιολογική τιμή της ουρίας του αίματος κυμαίνεται στα 15-45mg/100 ml, εξαρτάται απ' την διατροφή και την πιθανή επίδραση της νεφρικής ανεπάρκειας. Με φυσιολογική διατροφή η τιμή της ουρίας ανεβαίνει μόνο όταν η σπειραματική διήθηση μειωθεί στα 25ml/1', ενώ με διατροφή που έχει ελάχιστες πρωτεΐνες η ουρία του αίματος αυξάνεται αφύσικα μόνο με πτώση της σπειραματικής διήθησης <10% του φυσιολογικού. Με γνώμονα τα επίπεδα της κρεατινίνης και της ουρίας προσδιορίζεται αν η νεφρική ανεπάρκεια είναι οξεία ή χρόνια με σκοπό την λήψη των απαραίτητων μέτρων ώστε να αντιμετωπιστεί η νόσος Ricci and Ronco (2012).

Οι διαγνωστικές εξετάσεις χρησιμοποιούνται τόσο για την διάγνωση της ΧΝΝ όσο και για τον προσδιορισμό της νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, η διάγνωση πραγματοποιείται μέσα από συγκεκριμένες εξετάσεις όπως είναι η γενική ούρων και καλλιέργεια ούρων, η μέτρηση του GFR, τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών στον οργανισμό, η γενική αίματος καθώς και απεικονιστικές διαγνωστικές εξετάσεις όπως η απλή ακτινογραφία νεφρών, το υπερηχογράφημα, η ενδοφλέβια πυελογραφία, η αγγειογραφία και η βιοψία νεφρών. Συγκεκριμένα:

Διαγνωστική αξιολόγηση των ούρων: αποτελεί βασικό συστατικό της αξιολόγησης των παθήσεων των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος, μαζί με το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και άλλες εξετάσεις. Η ανάλυση ούρων συνήθως γίνεται για τη διάγνωση ουρολοίμωξης ή για τον αποκλεισμό νεφρικής νόσου. Αποτελεί την πιο συχνή βιοχημική εξέταση στη βρεφική και παιδική ηλικία, είναι μια απλή και κατατοπιστική διαγνωστική εξέταση εφόσον το δείγμα ούρων έχει ληφθεί σωστά. Πιο συγκεκριμένα η γενική ούρων γίνεται για την ανίχνευση διαφόρων παθολογικών στοιχείων που μπορεί να υπάρχουν στα ούρα. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν μέσω της εξέτασης διαφοροποιούνται, πιο συγκεκριμένα η πρώτη ομάδα αποτελεί τα γενικά

χαρακτηριστικά του δείγματος όπως το χρώμα των ούρων, η όψη τους, η οποία πρέπει να είναι διαυγής, η οσμή τους, το ειδικό βάρος, το οποίο κυμαίνεται από 1010-1025, καθώς και το pH τους. Η δεύτερη ομάδα είναι τα μικροσκοπικά ευρήματα, όπως είναι η αιματουρία (παρουσία ερυθρών αιμοσφαιρίων στα ούρα), η πυουρία (παρουσία πυοσφαιρίων στα ούρα), οι διάφοροι μικροοργανισμοί (παθογόνοι και μη παθογόνοι μικροοργανισμοί) καθώς και οι κρύσταλλοι (χημικά στοιχεία που δημιουργούν λίθους). Η τρίτη ομάδα αποτελεί τα συστατικά των ούρων, η ανίχνευση σακχάρου, αιμοσφαιρίνης, κετονών και πρωτεϊνών δείχνουν κάποια μόλυνση αφού φυσιολογικά δεν υπάρχουν στα ούρα Koza (2016). Η πρωτεϊνουρία (υπερβολική αποβολή πρωτεΐνης στα ούρα) είναι χαρακτηριστικό της σωληναριακής ή σπειραματικής δυσλειτουργίας. Υπάρχει όταν η συγκέντρωση πρωτεΐνης είναι τουλάχιστον 30mg/dL. Γίνεται εκτίμηση με βάση ένα δείγμα ούρων «μεσαίου ρεύματος» σε παιδιά σχολικής ηλικίας ή ένα δείγμα ούρων από ουροσυλέκτη σε βρέφη και νήπια. Η πρωτεΐνη των ούρων θα πρέπει να ποσοτικοποιείται με βάση τη συλλογή ούρων 24ώρου. Η ανάλυση ούρων θα πρέπει πάντα να επαναλαμβάνεται εάν διαπιστωθεί πρωτεϊνουρία πριν γίνει οποιαδήποτε περαιτέρω εξέταση για νεφρική ή συστηματική νόσο. Η πρωτεϊνουρία μπορεί επίσης να είναι η μοναδική εκδήλωση δυσπλασίας του ουροποιητικού συστήματος. Σημαντική πρωτεϊνουρία με ή χωρίς οίδημα στο πλαίσιο του ιδιοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου εντοπίζεται κυρίως σε παιδιά ηλικίας 2 έως 10 ετών. Σε βρέφη και νήπια, η έντονη πρωτεϊνουρία συχνά αντανakλά ένα συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο που μπορεί να ανιχνευθεί σε μια γενετική ανωμαλία της λειτουργίας των ποδοκυττάρων. Η αιματουρία σε συνδυασμό με πρωτεϊνουρία υποδηλώνει νεφρική νόσο και χρήζει περαιτέρω διαγνωστικής αξιολόγησης. Η πρωτεϊνουρία σε συνδυασμό με αιματουρία και οίδημα απαιτεί νεφρολογική αξιολόγηση για σπειραματονεφρίτιδα ή και σπειραματοπάθεια. Η μικροαιματουρία, εάν είναι μεμονωμένο εύρημα, μπορεί να μην έχει παθολογική σημασία. Η αιματουρία που συνοδεύεται από άλλα μη φυσιολογικά ευρήματα ή κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι εύρημα νεφρίτιδας ή συστηματικής νόσου με νεφρική προσβολή. Η μικρολευκωματινουρία σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις είναι παρούσα σε ασυμπτωματικά παιδιά Utsch and Klaus (2014).

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης: ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι δείκτης που μετρά το πόσο αποτελεσματικά διηθούν οι νεφροί τα άχρηστα και τοξικά προϊόντα από το αίμα καθώς και αν υπάρχει νεφρική βλάβη. Πιο συγκεκριμένα η ποσότητα του υπερδιηθήματος του πλάσματος που σχηματίζεται κάθε λεπτό δείχνει την ικανότητα του νεφρού να φιλτράρει το αίμα και μπορεί να μετρηθεί σε ανθρώπους υπολογίζοντας της συγκέντρωση της ουσίας στο πλάσμα και τη ποσότητα της εν λόγω ουσίας που απεκκρίνεται. Μια ουσία που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση του GFR θα πρέπει να διηθείται ελεύθερα μέσω των σπειραμάτων και να εκκρίνεται ή

επαναπορροφάται από τα σωληνάκια. Όταν ο GFR είναι $>90\text{ml/min/1.73m}^2$ σημαίνει ότι η λειτουργία των νεφρών είναι φυσιολογική (Dousdampanis, Trigka and Fourtounas, 2012). Η κάθαρση κρεατινίνης είναι ο όγκος του πλάσματος που καθορίζεται από το ποσό της ουσίας αυτής, το οποίο ανιχνεύεται στα ούρα σε 1 λεπτό. Προσδιορίζοντας τα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό και στο πλάσμα μπορεί να υπολογιστεί ο GFR. Ο προσδιορισμός του GFR γίνεται μέσω της μέτρησης κρεατινίνης στο πλάσμα του αίματος ή μέσω της κάθαρσης κρεατινίνης μετά από μετρήσεις σε 24ώρη συλλογή ούρων.

Ηλεκτρολύτες: υπάρχουν σε όλο το σώμα και στα υγρά του οργανισμού τα οποία μεταφέρουν ηλεκτρικό φορτίο και είναι σημαντική η διατήρηση της ισορροπίας τους, αφού οι ηλεκτρολύτες είναι ρυθμιστικό όργανο στην κατανομή νερού στο σώμα, επηρεάζουν το pH του αίματος και συμβάλλουν στην νευρομυϊκή διέγερση. Ηλεκτρολύτες όπως το νάτριο, το κάλιο, ο φώσφορος και το ασβέστιο ανιχνεύονται στα ούρα. Τα επίπεδα νατρίου συνήθως είναι χαμηλά ή φυσιολογικά λόγω της κατακράτησης νερού, ενώ τα επίπεδα καλίου είναι συνήθως αυξημένα. Τα επίπεδα φωσφόρου είναι αυξημένα ενώ του ασβεστίου όχι. Παρατηρείται επίσης μεταβολική οξέωση από το χαμηλό pH και τα μειωμένα διττανθρακικά Ricci and Ronco (2012).

Γενική Αίματος: η γενική αίματος χρησιμεύει στην ανίχνευση λοιμώξεων, αναιμίας και άλλων πολλών διαταραχών. Πιο συγκεκριμένα προσδιορίζεται η αιμοσφαιρίνη, ο αιματοκρίτης, ο αριθμός των ερυθροκυττάρων, των λευκοκυττάρων, των αιμοπεταλίων καθώς και μια σειρά άλλων αιματολογικών παραμέτρων. Στην υποψία νεφρικής ανεπάρκειας δίνεται έμφαση στον αιματοκρίτη και την αιμοσφαιρίνη (Dousdampanis, Trigka and Fourtounas, 2012).

Απεικονιστικές Εξετάσεις: στην γκάμα των απεικονιστικών εξετάσεων είναι η ακτινογραφία, η ενδοφλέβια ουρογραφία ή ενδοφλέβια πυελογραφία, το υπερηχογράφημα νεφρών(ελέγχεται το μέγεθος των νεφρών, η ηχογένεια του νεφρικού παρεγχύματος και η μορφολογία του πυελοκαλυκτικού συστήματος), η αξονική και η μαγνητική τομογραφία όπου βοηθούν στην διάγνωση κάποιας απόφραξης. Υπάρχει η πιθανότητα βιοψίας του νεφρού η οποία βοηθάει στον προσδιορισμό της αιτίας και της εκτίμησης της νεφρικής βλάβης. Το σπινθηρογράφημα νεφρών παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για την αιμάτωση του νεφρού, τη λειτουργικότητα και τη μορφολογία της αποχετευτικής μοίρας, τον προσδιορισμό του ολικού GFR καθώς και την ποσοστιαία συμμετοχή του κάθε νεφρού στη συνολική νεφρική λειτουργία Ricci and Ronco (2012).

2.2 Σταδιοποίηση της νεφρικής νόσου στα παιδιά

Όταν η λειτουργία των νεφρών παύει να τελείται φυσιολογικά δηλαδή οι νεφροί φιλτράρουν το αίμα με απώλεια πρωτεϊνών ή αίματος στα ούρα και αρχίζει να παρουσιάζεται σταδιακή μείωση της νεφρικής λειτουργίας και φτάσει σε μόνιμο επίπεδο, θεωρείται χρόνια Levey, et al. (2011). Ουσιαστικά η ΧΝΝ είναι η σταδιακή νεφρική βλάβη που εκδηλώνεται με μείωση της νεφρικής λειτουργίας και με μειωμένο GFR ή με αλλοίωση της ιστολογικής δομής των νεφρών ή με συνδυασμό αυτών για διάστημα περισσότερο από τρεις μήνες. Το κριτήριο των τριών μηνών επιτρέπει τη διάκριση μεταξύ οξείας και χρόνιας νεφρικής νόσου καθώς έχει διαφορετική θεραπεία. Για τη καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση η ΧΝΝ έχει διαχωριστεί σε πέντε στάδια τα οποία ταξινομούνται με βάση την τιμή του GFR και την ύπαρξη παθολογικών ευρημάτων στα ούρα και στις απεικονιστικές μεθόδους. Στο τελευταίο στάδιο της ΧΝΝ χρειάζεται άμεση θεραπευτική παρέμβαση ενώ στο πρώτο στάδιο υπάρχει νεφρική βλάβη αλλά η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική Lissauer and Clayden (2012).

Η σταδιοποίηση της ΧΝΝ πραγματοποιείται σε παιδί ηλικίας άνω των δύο ετών και ως βασικός δείκτης για τη σταδιοποίηση της νόσου είναι ο GFR. Ο εκτιμώμενος GFR αποτελεί το καλύτερο μέτρο εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας. Το φυσιολογικό επίπεδο του GFR ποικίλει στα διάφορα βιομετρικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο και το μέγεθος του σώματος. Στην ηλικία των δύο χρονών οι τιμές του GFR είναι στις ίδιες τιμές με των ενηλίκων, σε αντίθεση με την βρεφική ηλικία όπου παρατηρείται αύξηση του GFR εξαιτίας της φυσιολογικής ωρίμανσης των νεφρών. Οπότε στα παιδιά κατά την βρεφική ηλικία δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί σταδιοποίηση Lissauer and Clayden (2012).

Στο στάδιο I και II οι νεφροί εξακολουθούν να τελούν τη λειτουργία τους και στις περισσότερες περιπτώσεις δεν εμφανίζονται σύμπτωμα, δεν γίνεται αντιληπτό ότι υπάρχει κάποια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Στο πρώτο στάδιο η σπειραματική διήθηση είναι φυσιολογική ή αυξημένη ($GFR > 90 \text{ ml/1min/1,73m}^2$). Στο δεύτερο στάδιο υπάρχει ελαφρά ελάττωση της GFR ($89-60 \text{ ml/1min}$), με νεφρική βλάβη, παρατηρείται μικρή αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης χωρίς ωστόσο συμπτώματα. Αν παρ' όλα αυτά έχει πραγματοποιηθεί διάγνωση χορηγείται φαρμακευτική αγωγή προκειμένου να επιβραδυνθεί ο ρυθμός εξέλιξης της νόσου.

Στο στάδιο III ο GFR είναι περίπου στο 30 με 60 ($59-30 \text{ ml/1min}$), δηλαδή οι νεφροί λειτουργούν έχοντας μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης, κόπωσης, αναιμίας, νυκτουρίας, πολυουρίας καθώς και περαιτέρω μικρή αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης. Η λήψη δραστικών μέτρων όπως η χορήγηση φαρμάκων, συγκεκριμένες οδηγίες για

τη διατροφή και η αναγκαία παρακολούθηση από κάποιον ειδικό προκειμένου να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα που θα αποτρέψουν την περαιτέρω εξέλιξη στο στάδιο αυτό έχουν μεγάλη σημασία. Γίνεται εκτίμηση για ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης ή για μεταμόσχευση νεφρού (Dousdampanis, Trigka and Fourtounas, 2012).

Στο στάδιο IV και V παρατηρείται μεγάλη απώλεια της νεφρικής λειτουργίας η οποία έχει ως αποτέλεσμα την υπερβολική συσσώρευση τοξικών και άχρηστων ουσιών και των περιττών υγρών στον οργανισμό. Στο τέταρτο στάδιο υπάρχει σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και σοβαρή ελάττωση του GFR (29-15 ml/1min). Στο τελευταίο στάδιο έχουμε πολύ βαριά ελάττωση του GFR (<15 ml/1min). Η βλάβη είναι μεγάλη και η αντιμετώπιση της κατάστασης χρήζει εξατομικευμένης θεραπείας καθώς μιλάμε για ΧΝΝΤΣ όπου είναι απαραίτητη η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας είτε με εξωνεφρική κάθαρση είτε με μεταμόσχευση νεφρού προκειμένου να εξασφαλιστεί η επιβίωση Levey, et al. (2011).

2.3 Χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου στον παιδιατρικό πληθυσμό

Κάθε νεφρός έχει περίπου ένα εκατομμύριο μικροσκοπικά φίλτρα τους νεφρώνες, οι οποίοι καθαρίζουν το αίμα από τις άχρηστες ουσίες που παράγονται από τον μεταβολισμό, ρυθμίζουν το νερό και τους ηλεκτρολύτες του σώματος Vander, et al. (2011). Αν οι νεφρώνες καταστραφούν, τα νεφρά δεν θα μπορούν να επιτελέσουν σωστά τον ρόλο τους και θα έχουμε συσσώρευση των άχρηστων ουσιών του μεταβολισμού στον οργανισμό. Αυτό συνήθως συμβαίνει σταδιακά αλλά υπάρχουν και περιπτώσεις όπου η ΧΝΝ μπορεί να εγκατασταθεί ξαφνικά. Τόσο η οξεία όσο και η ΧΝΝ είναι αποτέλεσμα μη λειτουργικών νεφρών.

Η ΧΝΝ είναι η βαθμιαία και προοδευτική μη αναστρέψιμη μείωση της νεφρικής λειτουργίας και των δύο νεφρών που προκαλείται από βλάβη του νεφρού ποικίλης αιτιολογίας (οποιαδήποτε δομική ή λειτουργική ανωμαλία που περιλαμβάνει παθολογικά, εργαστηριακά, απεικονιστικά ευρήματα) για ≥ 3 μήνες ή $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$ για ≥ 3 μήνες Harabat, et al. (2012). Συχνά εξελίσσεται με βραδύ ρυθμό (μέσα σε χρονικό διάστημα μηνών ή ετών) και συνήθως είναι ασυμπτωματική στα πρώτα στάδια μέχρι η βλάβη να εξελιχθεί σε βαθμό ώστε να κατακρατούνται οι ουραιμικές τοξίνες στο αίμα, όταν έχει καταστραφεί το 80% και πλέον των νεφρώνων. Η μείωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να αξιολογηθεί ως ελάττωση του GFR, μείωση δηλαδή του συνόλου του υπερδιηθήματος που περνά από το αίμα στον αυλό των σωληναρίων στη μονάδα του χρόνου. Είναι

μια εξέλιξη από την φυσιολογική στην παθολογική κατάσταση, η οποία οδηγεί σε μόνιμη αποτυχία των απεκκριτικών, ρυθμιστικών, ορμονικών και μεταβολικών λειτουργιών των νεφρών.

Έχουμε πέντε στάδια τα οποία ξεκινούν από την νεφρική βλάβη με φυσιολογικό GFR μέχρι την ΧΝΝΤΣ, που χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο εκδηλώσεων που εμφανίζονται όταν η σπειραματική διήθηση μειωθεί κάτω $<50\%$ του φυσιολογικού, γνωστών ως ουραιμίας ή ουραιμικό σύνδρομο. Κατά την εξέλιξη της νόσου η λειτουργία των νεφρών επιδεινώνεται με αποτέλεσμα να επιφέρει διάφορες διαταραχές στην υγεία του ατόμου, λόγω του υψηλού επιπέδου άχρηστων ουσιών που συγκεντρώνονται στο αίμα του οργανισμού Tavares, et al. (2016). Διαταραχές όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση, η αναιμία, η κακή διατροφική υγεία, η νευρική βλάβη, η αναστολή της παραγωγής των ορμονών που παράγονται από τους νεφρούς, η δημιουργία ορμονικών διαταραχών και η μη παραγωγή ούρων οδηγεί στην συσσώρευση άχρηστων ουσιών που προκαλούν προβλήματα στην υγεία και χαρακτηρίζουν τις επιπλοκές της ΧΝΝ. Αυτές οι διαταραχές μπορεί να προκληθούν στον οργανισμό βραδέως και επί μακρό χρονικό διάστημα (Dousdampanis, Trigka and Fourtounas, 2012). Είναι σημαντικό η διάγνωση και η θεραπεία της να γίνει έγκαιρα ώστε να διατηρηθεί η κατάσταση του ατόμου σταθερή για μεγάλο χρονικό διάστημα. Αντίθετα, αν η νεφρική νόσος δεν αντιμετωπισθεί έγκαιρα υπάρχει η πιθανότητα πτώσης σε ΧΝΝΤΣ Tavares, et al. (2016).

Η ΧΝΝΤΣ ορίζεται ως η παρουσία νεφρικής σπειραματικής διήθησης μικρότερης του 15 ml/min/1.73m², αποτελεί το πιο σοβαρό στάδιο της ΧΝΝ. Ο ασθενής θα χρειαστεί μια μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, είτε εξωνεφρική κάθαρση είτε μεταμόσχευση νεφρού. Η μεταμόσχευση νεφρού είναι η θεραπεία εκλογής της ΧΝΝΤΣ (Καραβά, Σταμπουλή και Παπαχρήστου, 2017).

Στους ασθενείς με ΧΝΝ περιλαμβάνονται και πολλά παιδιά, καθώς νεφρικά νοσήματα που εμφανίζονται κατά την παιδική ηλικία οδηγούν σε ΧΝΝΤΣ. Στην ομάδα αυτή η δυσλειτουργία των νεφρών μπορεί να οφείλεται κυρίως σε συγγενείς ή επίκτητες, οξείες ή χρόνιες νόσους και αρκετά συχνά συνδέονται με συστηματικές νόσους Lissauer and Clayden (2012).

Ο προληπτικός έλεγχος κατά την παιδική ηλικία είναι απαραίτητος. Ο έλεγχος πραγματοποιείται μέσω συγκεκριμένων εξετάσεων με σκοπό την ανίχνευση των πρώιμων συμπτωμάτων της ΧΝΝ και την έγκαιρη αντιμετώπιση τους. Αξιολογείται και μετράται το βάρος, το ύψος και η αρτηριακή πίεση του παιδιού διότι τόσο η καθυστέρηση αύξησης του ύψους και του βάρους όσο και η εμφάνιση υπέρτασης αποτελούν συχνά επιπλοκές της ΧΝΝ. Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται σε παιδιά με οικογενειακό ιστορικό ΧΝΝ ή σε εκείνα που κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης της μητέρας είχαν διαπιστωθεί παθολογικά ευρήματα.

2.4 Αιτιολογία της χρόνιας νεφρικής νόσου στον παιδιατρικό πληθυσμό- Κλινική εικόνα

Τα αίτια της ΧΝΝ στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι πολύ διαφορετικά από εκείνα των ενηλίκων αλλά και η επίδραση της νεφρικής νόσου διαφέρει ως προς την ανάπτυξη των παιδιών. Υπάρχουν πολλές αιτίες που προκαλούν ΧΝΝ (Πίν.2), πιο συγκεκριμένα καταστάσεις που οδηγούν σε ελάττωση της αιματικής ροής στους νεφρούς, σε πρωτοπαθή βλάβη των νεφρών ή σε απόφραξη κατά την απέκκριση των ούρων. Όλα τα σοβαρά μη ανατάξιμα νοσήματα οδηγούν στην ΧΝΝ. Οι νεφρώνες καταστρέφονται και παρουσιάζονται διαταραχές που εάν δεν ληφθούν μέτρα μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο Harabat, et al. (2012).

Πίνακας 1. Τα αίτια της ΧΝΝΤΣ σε ασθενείς ηλικίας <15 ετών, το 2015.

<i>Αίτιο ΧΝΝΤΣ</i>	<i>Ποσοστό</i>
Συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος	31,3%
Σπειραματονεφρίτιδες	15,4%
Κυστικές νόσοι των νεφρών	12,7%
Κληρονομικές νεφροπάθειες	4,7%
Μεταβολικές νόσοι των νεφρών και διάμεσες νεφρίτιδες	1,4%
Νεφρική ανεπάρκεια τοξικής ή ισχαιμικής αιτιολογίας	1,6%
Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο	2,7%
Αγγειίτιδες	0,8%
Ποικίλα αίτια	14,3%
Άγνωστης αιτιολογίας	15,2%

Πηγή: Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease, Journal of the American Society of Nephrology, 2012 (p.578-585).

Οι συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος επικρατούν κυρίως στα μικρότερα παιδιά που περιλαμβάνουν τη νεφρική δυσπλασία (με ή χωρίς συνοδό κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση), οι κληρονομικές νεφροπάθειες και οι επίκτητες σπειραματικές

ασθένειες όπως η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρωση και η νεφρίτιδα του λύκου σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας αποτελούν τον πιο συχνό παθογενετικό μηχανισμό. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τους ενήλικες που πάσχουν από ΧΝΝΤΣ κυρίως λόγω επιπλοκών του διαβήτη ή της υπέρτασης Gunawardena, et al. (2021).

Η κυστεο-ουρητηρική παλινδρόμηση είναι από τις πιο κοινές συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος. Η παλινδρόμηση μπορεί να είναι ήπια έως σοβαρή και συνεπάγεται με σχετιζόμενο κίνδυνο λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος. Ενώ η παρατεταμένη παλινδρόμηση και οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρικές ουλές, και ΧΝΝΤΣ (Roach, Bock and Goebel, 2017).

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν ευδιάκριτες διαφορές στις αναφερόμενες αιτίες της ΧΝΝ στα παιδιά και στην εξέλιξη της εγκατεστημένης ΧΝΝ, λόγω περιβαλλοντικών, φυλετικών, γενετικών, πολιτισμικών διαφορών, της ηλικίας και του φύλου. Οι φυλετικοί παράγοντες μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην ευαισθησία της ΧΝΝ, καθώς υπάρχει ισχυρή συσχέτιση νεφρικής νόσου στις οικογένειες των Αφροαμερικανών και ενδείξεις ότι ο ρυθμός εξέλιξης είναι ταχύτερος στους Αφροαμερικανούς άνδρες Warady and Chadha (2007).

Στις ομάδες υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΧΝΝ ανήκουν παιδιά με ανωμαλίες στους νεφρούς ή στο ουροποιητικό σύστημα οι οποίες είναι εμφανείς στο προγεννητικό υπερηχογράφημα, παιδιά με οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου, παιδιά με συμπτώματα όπως μειωμένη ανάπτυξη, ιστορικό ουρολοίμωξης, διαταραχές στην ούρηση ή παθολογικά ευρήματα στα ούρα και πρόωρα ή τελειόμνηνα βρέφη με μικρό βάρος γέννησης. Το χαμηλό βάρος γέννησης σε όλες τις κοινότητες και η μικρή ηλικία κύησης μπορεί να σχετίζεται με μείωση του αριθμού των νεφρώνων και επακόλουθη προδιάθεση για υπέρταση και νεφρική νόσο στη μετέπειτα ζωή Warady and Chadha (2007). Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης προκαλεί μειωμένο αριθμό νεφρώνων και διαταραγμένη ανάπτυξη των νεφρών όταν συνδυάζεται με υπερβολική ανάπτυξη βρέφους μετά τη γέννηση η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αναντιστοιχία μεταξύ του μεγέθους του σώματος, του αριθμού των νεφρώνων και υπέρταση Gunta and Mak (2013).

Ανεξάρτητα από το αρχικό επίπεδο νεφρικής ανεπάρκειας, η εφηβεία φαίνεται να είναι ένα κρίσιμο στάδιο για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, καθώς μια απότομη μείωση της νεφρικής λειτουργίας εμφανίζεται συχνά κατά την εφηβεία και την πρώιμη περίοδο μετά την εφηβεία. Εικάζεται ότι αυτό το πρότυπο εξέλιξης μπορεί να αποδοθεί σε έναν ειδικό για τον έφηβο παθοφυσιολογικό μηχανισμό που πιθανώς σχετίζεται με τις ορμόνες του φύλου ή και την ανισορροπία μεταξύ της υπολειπόμενης μάζας νεφρώνων και του ταχέως αυξανόμενου μεγέθους σώματος Warady and Chadha (2007).

Υπάρχουν επίσης δύο επιπλέον αναδυόμενοι πληθυσμοί, παιδιά και νεαροί ενήλικες που έχουν χάσει από προηγούμενη μεταμόσχευση νεφρό και τώρα χρειάζονται επαναμεταμόσχευση και λίπτες προηγούμενων μεταμοσχεύσεων εκτός νεφρού (δηλαδή καρδιά, ήπαρ, πνεύμονας ή μυελός των οστών). Η τελευταία ομάδα διατρέχει σημαντικό κίνδυνο για την ανάπτυξη ΧΝΝ και ακόμη ΧΝΝΤΣ με την πάροδο του χρόνου.

Ο διαβήτης, συχνότερα τύπου I, αλλά και ο τύπου II, εμφανίζεται στην παιδική ηλικία. Ενώ η πιο προχωρημένη διαβητική νεφρική νόσος όπως ο ρυθμός απώλειας σπειραματικής διήθησης, δεν εμφανίζεται μέχρι την ενηλικίωση, οι βιοψίες νεφρού δείχνουν δομικές αλλαγές από 1,5-5 χρόνια μετά την διάγνωση του διαβήτη τύπου I Afkarian (2014). Το αρχικό κλινικό σημάδι είναι η αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα, εμφανίζεται κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία και αποτελεί μια σημαντική ευκαιρία παρέμβασης. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια από τις πιο κοινές χρόνιες ασθένειες που επηρεάζουν τα παιδιά και τους έφηβους.

Η αύξηση της παιδικής παχυσαρκίας έχει ως αποτέλεσμα την αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη τύπου II μεταξύ των παιδιών και των εφήβων, η οποία είναι παράλληλη και μερικές φορές υπερβαίνει αυτή του διαβήτη τύπου I Afkarian (2014). Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε βλάβη των τελικών οργάνων σε αρκετούς ιστούς, ίσως ιδιαίτερα σε αυτούς που δεν μπορούν να ρυθμίσουν την είσοδο γλυκόζης στην υπεργλυκαιμία. Επιπλέον, το γυναικείο φύλο, η διάρκεια του διαβήτη, η υπέρταση, η υψηλή φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα, η αυξημένη LDL χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος και το κάπνισμα έχουν αναφερθεί ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μικρολευκωματινουρίας σε παιδιά και εφήβους.

Ο ορισμός της σπλαχνικής παχυσαρκίας βασίζεται στην εύρεση τουλάχιστον τριών ανωμαλιών όπως η παχυσαρκία, η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η χαμηλή HDL χοληστερόλη, η υπερτριγλυκεριδαιμία και η υπεργλυκαιμία. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι η σπλαχνική παχυσαρκία σχετίζεται όχι μόνο με την ποσότητα του λιπώδους ιστού αλλά μάλλον με την κατανομή και τη σχέση μεταξύ του λίπους και της άλυπτης μάζας σώματος Litwin and Niemirska (2013). Η σπλαχνική παχυσαρκία μπορεί να αφορά αδύνατα άτομα με σχετικά αυξημένη ποσότητα σπλαχνικού λίπους και μειωμένη ποσότητα υποδόριου λίπους. Έτσι, ο κύριος παράγοντας που συμβάλλει στον κίνδυνο σπλαχνικής παχυσαρκίας και καρδιαγγειακών είναι η διαταραγμένη σύσταση του σώματος.

Οι μεταβολικές ανωμαλίες, οι αλλαγές στη σύσταση του σώματος με ανεπάρκεια ανάπτυξης και η αύξηση του σπλαχνικού λίπους συσχετίζονται με τη μείωση του GFR. Τα παιδιά με ΧΝΝ είναι πιο κοντά και ζυγίζουν περισσότερο από τα υγιή παιδιά, κάτι που φαίνεται από το στάδιο III της ΧΝΝ Litwin and Niemirska (2013). Τα παχύσαρκα παιδιά έχουν μεγαλύτερους νεφρούς και αντίστοιχα αυξημένες ροές του νεφρικού αίματος. Η παχυσαρκία, η υπέρταση και η χαμηλή συγκέντρωση

χοληστερόλης HDL αυξάνουν την υπερδιήθηση. Επιπλέον ο υψηλός μεταβολικός κίνδυνος συσχετίζεται με την υπερδιήθηση και την προηγηθείσα ανάπτυξη έκδηλης νεφροπάθειας. Αν και η παθογένεια της προοδευτικής νεφρικής βλάβης που σχετίζεται με την παχυσαρκία είναι πολυπαραγοντική, εξηγείται τουλάχιστον εν μέρει από φαινόμενα που παρατηρούνται στη σπειραματοπάθεια που σχετίζεται με την παχυσαρκία.

Η σπλαχνική παχυσαρκία δεν είναι μόνο ο παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο αλλά και για ΧΝΝ. Έτσι, υπάρχουν λόγοι για να αναγνωριστεί η σπλαχνική παχυσαρκία, η υπέρταση και η διαβητική νεφροπάθεια, οι κύριες αιτίες ΧΝΝ στους ενήλικες μοιράζοντας έτσι τις ίδιες παθοφυσιολογικές ανωμαλίες που σχετίζονται με τη σπλαχνική παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη και έχουν την προέλευσή τους στην παιδική ηλικία. Η παχυσαρκία σχετίζεται με υπέρταση, λευκωματουρία και δυσλιπιδαιμία, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν δυνητικά την εξέλιξη της ΧΝΝ. Η συχνότητα εμφάνισης ορισμένων σπειραματονεφριτίδων όπως η FSGS είναι υψηλότερη στα παχύσαρκα από ό,τι στα αδύνατα άτομα. Η υπέρταση και η πρωτεϊνουρία έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη της πρωτοπαθούς νεφρικής νόσου σε παιδιά Warady and Chadha (2007). Η υπέρταση είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου της εξέλιξης της νεφρικής νόσου στον παιδιατρικό πληθυσμό. Υπάρχει ισχυρός σύνδεσμος μεταξύ της παχυσαρκίας και της παιδιατρικής υπέρτασης η οποία είναι πιθανώς μια σημαντική αιτία της νεφρικής δυσλειτουργίας σε παχύσαρκους ασθενείς, αλλά όχι η μοναδική αιμοδυναμική αιτία.

Η διαβητική νεφροπάθεια, η υπέρταση και η αυτοσωματική επικρατούσα πολυκυστική νόσος των νεφρών είναι συχνές παθήσεις στους ενήλικες, ενώ στα παιδιά οι συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος είναι η πιο κοινή παθολογία στο 50%, ακολουθούμενη από τις κληρονομικές νεφροπάθειες και τη σπειραματονεφρίτιδα. Οι τυπικοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την εξέλιξη της ΧΝΝ στους ενήλικες είναι η υπέρταση, η πρωτεϊνουρία, το αρσενικό φύλο, η αναιμία, ο διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, ο υπερπαραθυρεοειδισμός και ο υποσιτισμός (υπολευκωματιναιμία). Αυτοί οι παράγοντες λειτουργούν και στα παιδιά. Στα παιδιά η ηλικία είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου, τα παιδιά < 2 ετών και τα παιδιά της εφηβείας ξεκινούν συχνότερα θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, αυτό είναι το αποτέλεσμα της επιταχυνόμενης ανάπτυξης σε αυτή την ηλικία και της αύξησης της μάζας σώματος που δεν μπορεί να αντισταθμιστεί με επαρκή νεφρική λειτουργία Tasic, et al. (2016).

Η FSGS αντιπροσωπεύει ένα φάσμα ασθενειών που χαρακτηρίζεται από σημαντική (συχνά νεφρωσικού επιπέδου) πρωτεϊνουρία και σχετικές επιπλοκές όπως η υπολευκωματιναιμία, το οίδημα και η υπερλιπιδαιμία. Η FSGS μπορεί να γίνει ανθεκτική σε όλες τις θεραπευτικές προσεγγίσεις και να καταστρέψει τους νεφρούς. Δυστυχώς, πολλές φορές αυτή η ασθένεια δεν

θεραπεύεται καν με μεταμόσχευση νεφρού καθώς η FSGS μπορεί να υποτροπιάσει στο μόσχευμα. Η περίπτωση κληρονομικής χρόνιας σπειραματικής νόσου που εμπίπτει σε αυτή την κατηγορία είναι το σύνδρομο Alport (Roach, Bock and Goebel, 2017).

Οι επιδράσεις των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, το αυξημένο οξειδωτικό στρες και οι προφλεγμονώδεις και πολλαπλασιαστικές δράσεις. Η υπερουριχαιμία πιθανώς σχετίζεται με τη συχνότητα της πρωτοπαθούς υπέρτασης σε παιδιά και εφήβους Tasic, et al. (2016).

Σε παιδιά με XNN παρατηρείται ένα σύνολο συμπτωμάτων, κλινικών σημείων και εργαστηριακών διαταραχών τα οποία αντανακλούν στην μακροχρόνια και προοδευτική φύση της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας καθώς και στις επιπτώσεις της στους διάφορους ιστούς. Η παθογένεια της XNN οφείλεται στον συνδυασμό των βλαπτικών επιδράσεων της κατακράτησης ουσιών που φυσιολογικά απεκκρίνονται μέσω των νεφρών, της συγκέντρωσης φυσιολογικών προϊόντων όπως οι ορμόνες και της ανεπάρκειας ουσιών που παράγονται φυσιολογικά στους νεφρούς όπως η ερυθροποιητίνη.

Στις πρώιμες φάσεις της νόσου υπάρχουν λίγα ή και καθόλου συμπτώματα. Αν η εξέλιξη της νόσου είναι βραδεία το παιδί μπορεί να είναι ασυμπτωματικό έως ότου ο GFR πέσει κάτω από 30ml/min. Εξαιτίας των πολλαπλών συνεπειών της νεφρικής νόσου τα συμπτώματα που εμφανίζονται αφορούν σχεδόν όλα τα συστήματα και είναι αποτέλεσμα των επιπλοκών που οφείλονται στη νόσο Ammirati (2020). Η ανεύρεση παθολογικών τιμών ουρίας, κρεατινίνης σε έναν έλεγχο ρουτίνας, η υπέρταση, η λευκωματουρία ή αναιμία μπορεί να θέσουν την διάγνωση της νεφρικής νόσου. Η νυκτουρία είναι ένα πρώιμο σύμπτωμα, οφειλόμενο στην απώλεια της συμπτωκνωτικής ικανότητας και το αυξημένο ωσμωτικό φορτίο ανά νεφρώνα. Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται η πολυουρία η οποία εμφανίζεται σε παιδιά με συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος και συγγενείς ή επίκτητες παθήσεις του σωληναρίου, ολιγουρία και ανουρία, ναυτία, απάθεια, αδυναμία και κόπωση, πονοκέφαλος, υπερφωσφαταιμία και υπερλιπιδαιμία, κνησμός και μυϊκές κράμπες Inker, et al. (2014).

Καθώς η ανεπάρκεια εξελίσσεται, παρουσιάζονται συχνοί έμετοι, ανορεξία, διάρροια, αυξανόμενη αδυναμία, αναιμία λόγω μειωμένης παραγωγής ερυθροποιητίνης, ξηρό δέρμα, αυξημένη σιελόρροια, δίψα, μεταλλική γεύση στο στόμα, απώλεια οσμής και γεύσης, παρωτίτιδα ή στοματίτιδα ληθαργικότητα και διανοητική σύγχυση. Σημαντικά είναι τα οιδήματα που προκαλούνται από τις διαταραχές των ηλεκτρολυτών, της κατακράτησης υγρών και των αυξημένων επιπέδων φωσφόρου ή νατρίου όπου παρατηρούνται κυρίως στα πόδια και στους αστραγάλους.

Στον εφηβικό πληθυσμό παρατηρείται οστικός πόνος, κατάγματα και κακή ανάπτυξη όταν υπάρχει η πρόωγη έναρξη της ΧΝΝ Hebert, et al. (2013).

Η ΧΝΝ μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στον αναπτυσσόμενο παιδικό σκελετό επιδρώντας στην οστική διαμόρφωση με αποτέλεσμα υπολειπόμενη σωματική αύξηση, σκελετικές δυσπλασίες, επιφυσιολίσθηση και κατάγματα. Οι ανωτέρω διαταραχές μπορούν να εμφανιστούν από το στάδιο ΙΙ της ΧΝΝ και επιδεινώνονται προοδευτικά με την εξέλιξη της. Τα οστικά κατάγματα είναι συχνότερα στα παιδιά με ΧΝΝ σε σχέση με τα υγιή παιδιά ίδιου φύλου και ηλικιακής κατανομής. Οι συχνότερες εντοπίσεις των καταγμάτων είναι η κλείδα, η κνήμη, ο άκρος πόδας, τα δάκτυλα των ποδιών και η κερκίδα, ενώ εμφανίζονται υπό την επίδραση δυνάμεων χαμηλής ενέργειας π.χ. η σωματική άσκηση και οι πτώσεις. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση οστικού κατάγματος σε παιδιά με ΧΝΝ είναι οι περίοδοι αυξημένου ρυθμού αύξησης κατά τη διάρκεια της εφηβείας, τα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου και της βιταμίνης D και τα αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης.

Η ανάπτυξη στην παιδική ηλικία περιλαμβάνει μια ισορροπία διατροφικών, μεταβολικών και ενδοκρινικών ομοιοστατικών διεργασιών. Η ΧΝΝ, ειδικά εάν αναπτυχθεί νωρίς στη ζωή οδηγεί σε σημαντική καθυστέρηση του ύψους και δυσανάλογη ανάπτυξη. Επηρεάζεται η ανάπτυξη λόγω πολλών παραγόντων, όπως η μεταβολική οξέωση, η μειωμένη πρόσληψη θερμίδων, η μεταβολική νόσος των οστών, η μειωμένη παραγωγή ορμονών, η αντίσταση στην αυξητική ορμόνη, τα αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών, οι διαταραχές στο μεταβολισμό του ασβεστίου, φωσφόρου, μαγνησίου, παραθορμόνης, βιταμίνης D. Αυτοί οι ασθενείς συχνά παρουσιάζουν καθυστέρηση στην εφηβεία, το συνεπαγόμενο κοντό ανάστημα, αλλά η έναρξή της ανάπτυξης μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτερη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Είναι αξιοσημείωτο ότι το έλλειμμα ύψους ξεκινά ήδη από τους πρώτους μεταγεννητικούς μήνες, με σωρευτικό έλλειμμα ύψους -3 τυπικών αποκλίσεων μέχρι την ηλικία των 3 ετών (Ferris, Miles and Seamon, 2016).

Η δυσκολία στη διατροφή και η χρήση θρεπτικών συστατικών οδηγεί σε ουραιμικό υποσιτισμό. Η ουραιμία εμφανίζεται με έναν σύνολο συμπτωμάτων, που χαρακτηρίζονται από ανορεξία, ναυτία, έμετο, καθυστέρηση της ανάπτυξης, περιφερική νευροπάθεια και ανωμαλίες του ΚΝΣ (γνωστική εξασθένηση, απώλεια συγκέντρωσης, λήθαργος, επιληπτικές κρίσεις, κώμα, θάνατος). Τα παιδιά με ουραιμία διατρέχουν επίσης κίνδυνο αιμορραγίας λόγω της μη φυσιολογικής πρόσφυσης και συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων (Ferris, Miles and Seamon, 2016).

Η ουραιμία έχει ορισμένες, επιπτώσεις στο μεταβολισμό, μείωση της βασικής θερμοκρασίας του σώματος, επιβράδυνση του μεταβολισμού της γλυκόζης, μείωση της δραστηριότητας της

λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και ταχέως εξελισσόμενη αρτηριοσκλήρυνση. Τόσο η οστική μάζα όσο και η οστική ισχύ επηρεάζονται από την ουραιμική κατάσταση και ως εκ τούτου οι έφηβοι με ΧΝΝ βιώνουν αλλαγές στη διαμόρφωση των οστών που μπορεί τελικά να επηρεάσουν την ποιότητα ζωής και τη μακροπρόθεσμη υγεία τους (Ferris, Miles and Seamon, 2016).

2.5 Επιδημιολογία της νόσου

Τα επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τη συχνότητα της ΧΝΝΤΣ βασίζονται κυρίως στα δεδομένα της εξωνεφρικής κάθαρσης. Συγκεκριμένα, η διάμεση επίπτωση και ο διάμεσος επιπολασμός της εξωνεφρικής κάθαρσης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης των 20 ετών παγκοσμίως είναι 9 και 65 ανά 1.000.000 παιδιά αντιστοίχως Becherucci, et al. (2016). Η επίπτωση της νόσου παρουσιάζεται περισσότερο αυξημένη κατά την εφηβική ηλικία Harambat, et al. (2012).

Δύο παράγοντες, πρώτον η γήρανση και δεύτερον η παγκόσμια επιδημία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ευθύνονται για την αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης ΧΝΝ στους ενήλικες. Αντίθετα, οι παιδιατρικοί ασθενείς με ΧΝΝΤΣ ηλικίας <20 ετών αποτελούν ένα πολύ μικρό ποσοστό του συνολικού πληθυσμού με ΧΝΝΤΣ. Ωστόσο, θέτουν μοναδικές προκλήσεις για τους παρόχους και το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, το οποίο πρέπει να αντιμετωπίσει όχι μόνο την πρωτοπαθή νεφρική διαταραχή αλλά και τις πολλές εξωνεφρικές εκδηλώσεις που επηρεάζουν την ανάπτυξη.

Στη Βόρεια Αμερική τα παιδιά ηλικίας κάτω των 20 ετών αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 2% του συνολικού πληθυσμού ασθενών με ΧΝΝΤΣ και ο επιπολασμός των ασθενών ηλικίας 0–19 ετών έχει αυξηθεί μέτρια κατά 32% από το 1990 Warady and Chadha (2007). Ωστόσο, η ΧΝΝ στα παιδιά είναι μια καταστροφική ασθένεια και το ποσοστό θνησιμότητας για παιδιά με ΧΝΝΤΣ που λαμβάνουν θεραπεία αιμοκάθαρσης είναι μεταξύ 30 και 150 φορές μεγαλύτερο από αυτό του γενικού παιδιατρικού πληθυσμού McDonald and Craig (2004).

Ειδικότερα, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία χρόνια έχουν δείξει ότι ένα σημαντικό ποσοστό περιπτώσεων ΧΝΝ που εκδηλώνεται πριν από την ηλικία των 25 ετών μπορεί να οριστεί ως μονογονιδιακή. Ένα μόνο γονίδιο μπορεί να ανιχνευθεί ως η αιτία της νόσου στο 20% των ασθενών με πρόωμη έναρξη. Σήμερα, περισσότερα από 200 γονίδια αναγνωρίζονται ξεκάθαρα ως αίτια των πιο κοινών αιτιολογικών κατηγοριών ΧΝΝ στα παιδιά Becherucci, et al. (2016).

Ένας αριθμός παραγόντων επηρεάζει την επίπτωση και το ποσοστό επιπολασμού της ΧΝΝΤΣ στα παιδιά. Παράγοντες όπως η φυλετική και εθνοτική κατανομή, ο τύπος της επικρατούσας νεφρικής

νόσου και η ποιότητα της ιατρικής περίθαλψης που διατίθεται στα παιδιά με προγεννητική ΧΝΝ έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην έκβαση της υγείας τους.

Καθώς η συντριπτική πλειονότητα των ασθενών με ΧΝΝΤΣ που λαμβάνουν θεραπεία προέρχονται από πιο ανεπτυγμένες χώρες οι οποίες μπορούν να αντέξουν οικονομικά το κόστος της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης η τεράστια διαφορά στον επιπολασμό της ΧΝΝ μεταξύ των περισσότερο και λιγότερο ανεπτυγμένων χωρών πιθανότατα οφείλεται σε μεγάλο βαθμό από την ανεπάρκεια κατανομής πόρων υγειονομικής περίθαλψης με χαμηλό κατά κεφαλήν εισόδημα Moosa and Kidd (2006).

Η οικονομική ευημερία είναι καθοριστικός παράγοντας για την υγεία και την πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας, σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Η πολυπλοκότητα και το κόστος της νεφρικής περίθαλψης, η έλλειψη οικονομικών και ανθρώπινων πόρων, οι διαφορετικές προτεραιότητες υγείας και η ανεπαρκής υποδομή υγείας έχουν προφανείς συνέπειες για την πρόσβαση και τις πιθανότητες επιβίωσης των ασθενών σε αυτές τις χώρες Sinha and Bagga (2014).

Το 2010 τουλάχιστον τα μισά από τα 4,9 εκατομμύρια άτομα που χρειάζονταν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης παγκοσμίως πέθαναν πρόωρα επειδή δεν είχαν πρόσβαση σε θεραπεία Liyanage, et al. (2015). Οι λίγες μελέτες που είναι διαθέσιμες σε χώρες χαμηλού εισοδήματος επιβεβαιώνουν αυτές τις ανισότητες. Ακόμη και μεταξύ των χωρών υψηλού και μεσαίου εισοδήματος, οι πιθανότητες επιβίωσης σε παιδιά που χρειάζονται θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης μπορεί να διαφέρει. Υπάρχει σημαντική διεθνής διακύμανση στα ποσοστά θνησιμότητας σε όλη την Ευρώπη, που αποδίδεται κυρίως στον υπερβολικό κίνδυνο θνησιμότητας για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε πολλές Ανατολικές ευρωπαϊκές χώρες Chesnaye, et al. (2017). Το μεγαλύτερο μέρος αυτής της διακύμανσης εξηγήθηκε από τις διαφορές μεταξύ των δημοσίων δαπανών οι οποίες καθορίζουν τη διαθεσιμότητα και την ποιότητα των υπηρεσιών παιδιατρικής νεφρικής φροντίδας.

Οι διαφορές στην ικανότητα μιας χώρας να δέχεται και να θεραπεύει τα μικρότερα παιδιά, τα οποία είναι τα πιο περίπλοκα και δαπανηρά στη θεραπεία, αποτέλεσαν μια επιπλέον πηγή ανισοτήτων. Οι οικονομικοί περιορισμοί συσχετίστηκαν επίσης με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Η μη αποδοχή της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης συνεπάγεται υποεκτίμηση των ποσοστών θνησιμότητας από ΧΝΝΤΣ, καθώς αυτοί οι θάνατοι δεν καταγράφονται.

Καμία μελέτη δεν έχει διερευνήσει την πιθανή επίδραση του φύλου στη θνησιμότητα στον παιδιατρικό πληθυσμό με ΧΝΝΤΣ, αλλά τα κορίτσια φαίνεται να έχουν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από τα αγόρια. Στις ΗΠΑ, τα κορίτσια >5 ετών υπό αιμοκάθαρση είχαν αυξημένο κατά 27% τον κίνδυνο θνησιμότητας σε σύγκριση με τα αγόρια, αν και αυτή η επίδραση ήταν λιγότερο έντονη σε μικρότερα παιδιά. Τα κορίτσια είχαν 18% υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας

που σχετίζεται με καρδιαγγειακά και 37% υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από λοιμώξεις σε σύγκριση με τα αγόρια Chesnage, et al. (2017). Μια πιθανή εξήγηση προτάθηκε από την επίδειξη ευρωπαϊκής μελέτης ότι το 23% είχε μειωμένη πιθανότητα προληπτικής μεταμόσχευσης στα κορίτσια σε σύγκριση με τα αγόρια. Αυτή η διαφορά εξηγήθηκε κυρίως από το γεγονός ότι τα κορίτσια έτειναν να εξελίσσονται ταχύτερα σε ΧΝΝΤΣ. Άλλοι πιθανοί μη ιατρικοί παράγοντες, όπως η στάση των ασθενών, των γονέων και των γιατρών απέναντι στη μεταμόσχευση μπορούν επίσης να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο Hogan, et al. (2016).

Η φυλή επηρεάζει διαφορετικά, με την μαύρη φυλή να έχει 2 φορές μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ΧΝΝΤΣ στα παιδιά έναντι της λευκής φυλής στις Ηνωμένες Πολιτείες. Οι έφηβοι έχουν επίσης υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης από άλλες ηλικιακές ομάδες παγκοσμίως, με τις Ηνωμένες Πολιτείες να είναι πολύ υψηλότερες από τη Δυτική Ευρώπη και στις ηλικιακές ομάδες 0–14 και 15–19. Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη Βορειοαμερικανική αναφορά αιμοκάθαρσης παιδιατρικών νεφρικών μελετών και συνεργατικών μελετών (NAPRTCS), οι νεότεροι παιδιατρικοί ασθενείς έχουν τη χειρότερη επιβίωση στους 12, 24 και 36 μήνες μετά την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Η πιθανότητα πενταετούς επιβίωσης είναι 89% για ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με νεφρική νόσο τελικού σταδίου σύμφωνα με την έκθεση παρακολούθησης νεφρικών δεδομένων των ΗΠΑ, και το ποσοστό θνησιμότητας είναι 30 φορές υψηλότερο από τα υγιή παιδιά. Αντίθετα, οι ενήλικες έχουν ένα ποσοστό θνησιμότητας 90% στα 10 χρόνια στην αιμοκάθαρση (Kaspar, Bholah and Bunchman, 2016).

Λόγω της έλλειψης εθνικών μητρώων και ερευνών, η εκτίμηση των αιτίων της ΧΝΝ στα παιδιά σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος είναι δύσκολη. Στην Τουρκία και σε άλλες χώρες της Μέσης Ανατολής, οι συγγενείς ανωμαλίες του νεφρού και του ουροποιητικού συστήματος είναι η κύρια αιτία της ΧΝΝ 47–62% με σαφή υπεροχή των ουροπαθειών έναντι της δυσπλασίας που ακολουθείται από κληρονομικές νεφροπάθειες 17 έως 30% Al-Eisa, et al. (2005). Η νευροπαθητική ουροδόχος κύστη παρέμεινε σημαντική αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου με ποσοστό 15% στην Τουρκία, ενώ αντιπροσώπευε περίπου 4% στην Ιταλία και το Βέλγιο Bek, et al. (2009).

Αυτά τα στοιχεία μπορεί να αντικατοπτρίζουν καθυστέρηση στην κατάλληλη ουρολογική διάγνωση και θεραπεία. Το υψηλότερο ποσοστό γενετικών ασθενειών που βρέθηκε στη Μέση Ανατολή από ότι στην Ευρώπη μπορεί να εξηγηθεί από τον υψηλότερο επιπολασμό των γάμων μεταξύ συγγενών. Η χρόνια σπειραματονεφρίτιδα είναι η κύρια αναφερόμενη αιτία της ΧΝΝ σε διάφορες μελέτες από την Ινδία, τη Νοτιοανατολική Ασία, τη Λατινική Αμερική, την Καραϊβική και την υποσαχάρια Αφρική, με επιπολασμό που κυμαίνεται από 30% έως 60% Ali, et al. (2009). Τέτοιες υψηλές αναλογίες σπειραματονεφρίτιδας μπορεί να σχετίζονται με υψηλό επιπολασμό βακτηριακών, ιικών και παρασιτικών λοιμώξεων που επηρεάζουν συνήθως τα νεφρά στις

αναπτυσσόμενες χώρες, καθώς και διαφορετική κατανομή ηλικίας σε αυτές τις αναφορές όπου οι ασθενείς παραπέμπονται στα τελευταία στάδια της ΧΝΝ Harabat, et al. (2012).

Στο μητρώο των Ηνωμένων Πολιτειών για το σύστημα νεφρικών δεδομένων, οι συγγενείς διαταραχές (συγγενείς ανωμαλίες του νεφρού και του ουροποιητικού συστήματος και οι κληρονομικές νεφροπάθειες) ήταν οι πιο συνηθισμένες αιτιολογίες στη νεότερη ομάδα ΧΝΝΤΣ, ενώ το ποσοστό των επίκτητων ασθενειών αυξήθηκε προοδευτικά με την ηλικία. Συνολικά οι συγγενείς ανωμαλίες του νεφρού και του ουροποιητικού συστήματος είναι οι κύριες αιτίες που αντιπροσωπεύουν το 34-43% των παιδιατρικών περιπτώσεων ΧΝΝΤΣ στην Ευρώπη, την Ιαπωνία, την Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία Hattori, et al. (2002).

2.6 Οι επιπτώσεις της χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στον παιδιατρικό πληθυσμό

Η υπέρταση είναι η πιο συχνή επιπλοκή της ΧΝΝ καθώς επηρεάζει την πλειοψηφία των παιδιών και των εφήβων με αυτή την πάθηση. Μπορεί να είναι παρούσα από τα πρώτα στάδια της νόσου και αυξάνεται καθώς ο GFR μειώνεται προοδευτικά Mitsnefes (2008;2012). Προέρχεται από αύξηση όγκου(κατακράτηση νερού και νατρίου, εμφανίζεται ογκο- εξαρτώμενη υπέρταση), περίσσεια ρενίνης ή φαρμακευτικής αιτιολογίας π.χ. κορτικοστεροειδή. Η αναιμία, η χρόνια φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και η δυσλιπιδαιμία αυξάνουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά αποτελέσματα. Ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, του μεταβολισμού των λιπιδίων και της αναιμίας είναι σημαντικός σε αυτήν την νόσο. Ο έλεγχος της αναιμίας και της υπέρτασης θα βελτιώσει τη νευρογνώση και τις σχολικές επιδόσεις.

Όταν δεν παράγεται επαρκής ποσότητα ερυθροποιητίνης, ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων που συντίθεται είναι ανεπαρκής και προκαλείται η αναιμία. Είναι μια επιπλοκή της ΧΝΝ που επηρεάζει σχεδόν όλα τα παιδιά με ΧΝΝ και προκαλεί πολλές αρνητικές συνέπειες. Η αιτιολογία της στον εφηβικό πληθυσμό είναι συχνά πολυπαραγοντική, στα κορίτσια οι μεταβολές της εμμηνου ρύσεως παίζουν σημαντικό ρόλο, η ανεπάρκεια της ερυθροποιητίνης παραμένει όμως η κύρια αιτία. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν απώλεια αίματος, ανεπάρκεια σιδήρου, ανεπάρκεια βιταμινών, κακή διατροφή, φλεγμονή, ανεπαρκώς ελεγχόμενος υπερπαραθυρεοειδισμός, φάρμακα. Οι επιδράσεις της αναιμίας είναι σημαντικές, συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης, της κατάθλιψης, της διαταραχής του ύπνου, της μειωμένης γνωστικής λειτουργίας, της απώλειας της όρεξης και της

μειωμένης ανοχής στην άσκηση που τελικά οδηγεί σε κακή ποιότητα ζωής (Ferris, Miles and Seamon, 2016). Επιπλέον, η αναιμία έχει αντίκτυπο στη συνολική έκβαση της υγείας δεδομένης της συσχέτισής της με καρδιαγγειακές επιπλοκές, όπως η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, μεταγγίσεις αίματος που έχουν ως αποτέλεσμα ευαισθητοποίηση ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων, μειωμένη πιθανότητα μεταμόσχευσης νεφρού και αυξημένη θνησιμότητα (Ferris, Miles and Seamon, 2016).

Οι νεφροί διατηρούν την ισορροπία ασβεστίου και φωσφόρου στο αίμα στα σωστά επίπεδα. Όταν δεν λειτουργούν σωστά και τα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα αυξηθούν, θα αυξηθεί και η αποικοδόμηση των οστών. Το ασβέστιο που βρίσκεται αποθηκευμένο στα οστά αποσπάται και εισέρχεται στην κυκλοφορία για να αναπληρώσει και να επανέλθει η επιθυμητή ισορροπία μεταξύ φωσφόρου και ασβεστίου. Η μεταβολή αυτή στα οστά ονομάζεται νεφρική οστεοδυστροφία ή νεφρική νόσος των οστών. Στα παιδιά εκδηλώνεται με κακή ανάπτυξη και μικρά οστά, ενώ στους ενήλικες με οστεοπενία, αδύναμα και λεπτά οστά.

Η διαταραχή της ανάπτυξης είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στα παιδιά με ΧΝΝ και είναι μια σημαντική επιπλοκή, εμφανίζεται πριν από την εξέλιξη της ΧΝΝΤΣ και αυξάνεται καθώς ο GFR μειώνεται οδηγώντας τα παιδιά σε χαμηλό ανάστημα στην ενήλικη ζωή το οποίο είναι ένα κρίσιμο ζήτημα για την αυτοεκτίμηση και την ποιότητα ζωής σε πολλά παιδιά με ΧΝΝ. Εκτός από την αντιμετώπιση ιατρικών και ψυχοκοινωνικών προκλήσεων, τα παιδιά με ΧΝΝ με σοβαρή αναπτυξιακή ανεπάρκεια έχουν αυξημένη θνησιμότητα Roding, et al. (2014). Το χαμηλό ανάστημα ορίζεται ως το ύψος δύο βαθμολογιών τυπικής απόκλισης κάτω από το μέσο όρο για την ηλικία και το φύλο. Αυτό αντιστοιχεί σε ύψος κάτω από το 2,5 εκατοστημόριο. Δεδομένου ότι το ένα τρίτο της συνολικής ανάπτυξης συμβαίνει τα πρώτα δύο χρόνια της ζωής, τα βρέφη με ΧΝΝ διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο σοβαρής καθυστέρησης ανάπτυξης με σοβαρή μακροπρόθεσμη επίπτωση στο τελικό ύψος. Τα παιδιά που ξεκινούν αιμοκάθαρση με ύψος ≤ 10 εκατοστημόριο για την ηλικία-φύλο έχουν διπλάσιο κίνδυνο θανάτου από τα παιδιά με διατηρημένο ύψος Furth, et al. (2002).

Ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας συσχετίζεται με το βαθμό ανεπάρκειας ανάπτυξης και τα παιδιά με ΧΝΝΤΣ που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση έχουν τις πιο βαθιές απώλειες ανάπτυξης. Υπολογίζεται ότι το ένα τέταρτο έως το ένα τρίτο των παιδιών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι πολύ κάτω από το φυσιολογικό εύρος ύψους. Η αιτιολογία της αναπτυξιακής ανεπάρκειας στην ΧΝΝ περιλαμβάνει την ηλικία κατά την έναρξη της ΧΝΝ, την υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία, τις μεταβολικές διαταραχές, τη νεφρική οστεοδυστροφία και τις ανωμαλίες του άξονα αυξητικής ορμόνης-ινσουλίνης-αναπτυξιακού παράγοντα Fine (2010). Η αποτελεσματικότητα της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης σε παιδιά με ΧΝΝ, η επιθετική αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού, η βελτιωμένη διατροφή και η θεραπεία της μεταβολικής

νόσου των οστών παρέχουν κάποια ελπίδα. Επίσης, συνεκτιμάται σημαντικά με την έκβαση της ανάπτυξης οι παράμετροι γέννησης, το ύψος των γονέων και η αιτία της ΧΝΝ. Η μεταμόσχευση νεφρού επιλύει πολλές μεταβολικές και ενδοκρινικές διαταραχές που συμβάλλουν στην ανεπάρκεια ανάπτυξης, αλλά κυρίως έχει ως αποτέλεσμα την ουσιαστική ανάπτυξη καθώς τα παιδιά με χαμηλό ανάστημα έχουν χαμηλότερη σχολική επίδοση, χαμηλότερη αυτοεκτίμηση, δυσκολίες προσαρμογής και πειράγματα στο σχολείο.

Τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου στη ΧΝΝ. Στα παιδιά με ΧΝΝ η κλινικά εμφανής καρδιαγγειακή νόσος αναπτύσσεται στα τελευταία στάδια της νόσου και συνήθως σε παιδιά που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση εξελίσσεται γρήγορα ανεξάρτητα από την ηλικία έναρξης Mitsnefes (2008;2012). Σε προχωρημένη ΧΝΝ η καρδιαγγειακή νόσος προκαλείται από τρεις διεργασίες, την αθηροσκλήρωση την ουραιμική αρτηριοσκλήρωση και την ουραιμική μυοκαρδιοπάθεια. Οι καρδιαγγειακές αιτίες θνησιμότητας είναι διαφορετικές στα παιδιά με ΧΝΝ σε σύγκριση με τους ενήλικες με ΧΝΝ. Οι καρδιαγγειακοί θάνατοι ενηλίκων καθορίζονται κυρίως από τη στεφανιαία νόσο και τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ οι κύριες αιτίες καρδιακού θανάτου σε παιδιά με ΧΝΝ είναι οι αρρυθμίες, οι βαλβιδοπάθειες, η μυοκαρδιοπάθεια και η καρδιακή ανακοπή. Η διαφορά μεταξύ των δύο πληθυσμών αποδίδεται στον χαμηλότερο επιπολασμό των κλασικών παραγόντων κινδύνου για αθηροσκλήρωση σε παιδιά με ΧΝΝ. Όλες οι καρδιαγγειακές ανωμαλίες που εμφανίζονται σε ενήλικες με ΧΝΝ είναι παρούσες σε κάποιο βαθμό σε παιδιά με ΧΝΝ. Όπως και στους ενήλικες, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμφανίζεται νωρίς στην πορεία της νεφρικής νόσου και έχει παρατηρηθεί σε παιδιά με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε συντηρητική θεραπεία καθώς και σε παιδιά που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση Becherucci, et al. (2016).

Σε προχωρημένη ΧΝΝ τα παιδιά μπορούν να εμφανίσουν σημάδια απίσχνασης(πολύ χαμηλό βάρος), πρωτεϊνοθερμιδικού υποσιτισμού και ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών όπως σίδηρος, βιταμίνη C, φυλλικό οξύ και βιταμίνη D. Τα αίτια συνήθως είναι η απώλεια της γεύσης και της όρεξης, οι διάφορες λοιμώξεις, η μείωση της πρόσληψης φαγητού και ο διαταραγμένος μεταβολισμός. Είναι παρούσα και η γνωστική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανόμενης της αδυναμίας συγκέντρωσης, διαταραχές του ύπνου, δυσκολία στο βάδισμα, τρέμουλο, σπασμοί και κράμπες στα πόδια την νύχτα.

2.7 Μέθοδοι υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας στα παιδιά

Στα πρώτα στάδια η ΧΝΝ αντιμετωπίζεται με επιτυχία με την εφαρμογή της συντηρητικής θεραπείας η οποία παύει να είναι το ίδιο αποτελεσματική στο τελικό στάδιο της νόσου. Η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει ειδική δίαιτα με θερμιδικό ισοζύγιο και μειωμένο ποσοστό λευκώματος, κυρίως ζωικής προέλευσης καθώς επίσης και διαφόρων αναγκαίων φαρμάκων όπως ανοσοκατασταλτικών, κορτιζόνης, αντιβιοτικών, αντιυπερτασικών, ορμονών, βιταμινών. Με τη συντηρητική θεραπεία επιδιώκεται και αρκετές φορές επιτυγχάνεται μείωση της έντασης των συμπτωμάτων και κυρίως επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου προς το τελικό στάδιο στο οποίο η λειτουργικότητα των νεφρών έχει μειωθεί τόσο ώστε τα προϊόντα του μεταβολισμού όπως η ουρία, κάλιο, κρεατινίνη συσσωρεύονται στον οργανισμό σε αυξημένες ποσότητες με δυσμενείς επιπτώσεις. Η λειτουργικότητα των νεφρών είναι περίπου κάτω από το 10% και το παιδί το οποίο βρίσκεται στο τελικό στάδιο της ΧΝΝ δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με συντηρητική αγωγή. Για την επιβίωση του είναι αναγκαία η απομάκρυνση των συσσωρευμένων ουσιών με την τεχνική μιας μεθόδου εξωνεφρικής κάθαρσης(αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση) ή μεταμόσχευση νεφρού. Ωστόσο και οι τρεις επιλογές είναι τεχνικά δύσκολες σε νεαρούς ασθενείς από 0 έως <2 ετών λόγω του μικρού σωματικού μεγέθους Alexander, et al. (2012).

Η περιτοναϊκή κάθαρση(PD) είναι μια μέθοδος υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ισοδύναμη με την αιμοκάθαρση. Είναι η πιο συχνή χρησιμοποιούμενη θεραπεία υποκατάστασης των νεφρών σε βρέφη και μικρά παιδιά με ΧΝΝΤΣ η οποία βασίζεται στην δυνατότητα μετακίνησης υγρών και ηλεκτρολυτών δια μέσου του περιτοναίου. Η μέθοδος αυτή πραγματοποιείται στο χώρο του παιδιού που την χρειάζεται, αφού πρώτα έχει εκπαιδευτεί κατάλληλα σε ειδικό χώρο στο νοσοκομείο, και είναι εφικτό να εφαρμοστεί σε δύο χρονικά διαστήματα κατά την διάρκεια της ημέρας. Πιο συγκεκριμένα, κατά την διάρκεια της νύχτας με την χρήση ενός μηχανήματος ΣΚΠΚ(CCPD), το παιδί συνδέεται με ειδικές γραμμές οι οποίες ρυθμίζουν την ώρα και την διάρκεια των αλλαγών του περιτοναϊκού διαλύματος στον οργανισμό, η διάρκεια της διαδικασίας αυτής είναι περίπου 8 με 10 ώρες ή κατά την διάρκεια της μέρας σε 4 εξάωρες αλλαγές ΣΦΠΚ(CAPD), οι οποίες πραγματοποιούνται από το ίδιο το παιδί και η είσοδος-έξοδος του περιτοναϊκού υγρού πραγματοποιείται με την βοήθεια της βαρύτητας. Γενικά είναι μια μέθοδος η οποία προσαρμόζεται εύκολα στο καθημερινό πρόγραμμα του παιδιού, της οικογένειας αλλά και της κοινωνικής του ζωής. Αποτελεί μέθοδο εκλογής για την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας κυρίως στα παιδιά με ΧΝΝ στα οποία δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί η αιμοκάθαρση ή δεν επιθυμούν αιμοκάθαρση ή επιθυμούν την εξ νοσοκομειακή εφαρμογή της θεραπείας.

Η περιτοναϊκή κάθαρση πραγματοποιείται χωρίς να είναι απαραίτητη η χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας αίματος. Χρησιμοποιείται η περιτοναϊκή μεμβράνη σαν φίλτρο, για να φιλτραριστεί το αίμα. Ως περιτόναιο ορίζεται η μεμβράνη η οποία προστατεύει τα όργανα της κοιλιακής κοιλότητας όπως το στομάχι, το λεπτό και το παχύ έντερο, το ήπαρ και ο σπλήνας. Μετά την τοποθέτηση ενός καθετήρα στην περιτοναϊκή κοιλότητα (ανάμεσα στα δύο φύλλα της περιτοναϊκής μεμβράνης στην κοιλιά) προκαθορισμένη ποσότητα ειδικού στείρου διαλύματος, το οποίο βρίσκεται σε ειδικούς σάκους έγχυσης, εισέρχεται μέσω της μεμβράνης. Τοξικές και άχρηστες ουσίες που συσσωρεύονται στον οργανισμό, λόγω μη-λειτουργίας των νεφρών, περνούν προς το διάλυμα. Παροχετεύοντας το διάλυμα σε καθορισμένο χρόνο απομακρύνονται από τον οργανισμό αυτές οι τοξικές ουσίες. Η επανάληψη των αλλαγών σε τακτά χρονικά διαστήματα προσφέρει κάθαρση ανάλογη με αυτή της αιμοκάθαρσης και της νεφρικής λειτουργίας. Βασικός παράγοντας στην ολοκλήρωση της διαδικασίας αποτελεί η γλυκόζη που περιέχεται στο περιτοναϊκό διάλυμα η οποία βοηθά στην διαδικασία της «υπερδιήθησης» δηλαδή στην αφαίρεση του υπολειπόμενου υγρού από τον οργανισμό αλλά και στη συγκράτηση μιας ποσότητας νερού από τον οργανισμό μέσω της περιτοναϊκής μεμβράνης Tavares, et al. (2016).

Η εφαρμογή της αιμοκάθαρσης βελτιώθηκε κατά πολύ από την δεκαετία του '60 που εφαρμόστηκε για πρώτη φορά. Με την συγκεκριμένη μέθοδο αφαιρούνται άχρηστα μεταβολικά προϊόντα του οργανισμού και αποκαθίστανται τα ρυθμιστικά διαλύματα του με μια διεργασία κατά την οποία διαλύτες διαχέονται μεταξύ του ηπαρινισμένου αίματος και του διαλύματος της αιμοκάθαρσης. Με αυτόν τον τρόπο δεν ανεβαίνει η πίεση και απαλλάσσεται ο οργανισμός από πολλές άχρηστες ουσίες. Το παιδί πηγαίνει σε μονάδα τεχνητού νεφρού τρεις φορές την εβδομάδα για μια συνεδρία. Απαιτείται η δημιουργία μόνιμης αγγειακής προσπέλασης που επιτυγχάνεται με αρτηριοφλεβική αναστόμωση (μια αρτηρία συνδέεται με μία φλέβα) ή με την τοποθέτηση ειδικού μοσχεύματος όταν υπάρχει πρόβλημα στα αγγεία.

Η χρόνια αιμοκάθαρση είναι συνήθως δεύτερη θεραπεία σε βρέφη και παιδιά κάτω των 15kg λόγω δυσκολιών στην εγκατάσταση της αγγειακής πρόσβασης Grandy and Veloso (2021). Η απόφαση για την έναρξη της αιμοκάθαρσης στα παιδιά είναι πολύπλευρη, ανάλογα με την υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία, τις εργαστηριακές τιμές και τους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες. Η επιλογή επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τη συμμετοχή της οικογένειας και τη γεωγραφική θέση του κέντρου αιμοκάθαρσης. Η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας είναι το κλειδί για την απόφαση πότε θα ξεκινήσει το παιδί αιμοκάθαρση. Η μέτρηση της πρωτεϊνής ορού κυστατίνης C είναι μια νέα εναλλακτική λύση για την εκτίμηση του GFR και μπορεί να χρησιμοποιηθεί. Οι απόλυτοι δείκτες για την έναρξη της αιμοκάθαρσης περιλαμβάνουν ανουρία, σοβαρή ηλεκτρολυτική διαταραχή, νευρολογικές συνέπειες της ΧΝΝΤΣ (εγκεφαλοπάθεια, επιληπτικές κρίσεις, πτώση ποδιού),

περικαρδίτιδα, αιμορραγική διάθεση, ανθεκτική ναυτία, υπέρταση (Kaspar, Bholah and Bunchman, 2016). Ο υποσιτισμός ή η αδυναμία παροχής πλήρους διατροφής είναι επίσης ένας σημαντικός δείκτης για την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Οι παρενέργειες της ουραιμίας, συγκεκριμένα κόπωση και αδυναμία, γνωστική δυσλειτουργία, διαταραχές ύπνου και γαστρεντερικά συμπτώματα, θεωρούνται σχετικοί δείκτες για την αιμοκάθαρση. Στην περίπτωση που εξεταστεί η πρόωγη έναρξη της αιμοκάθαρσης θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα αποτελέσματα της επιταχυνόμενης απώλειας της νεφρικής λειτουργίας που προκύπτει από την αιμοκάθαρση, ο ψυχοκοινωνικός αντίκτυπος, η φοίτηση στο σχολείο και η έκθεση στις επιπλοκές της αιμοκάθαρσης.

Σε κάθε παιδί που έχει ΧΝΝ στο στάδιο IV και V χωρίς αναμενόμενη ελπίδα ανάρρωσης ή ΧΝΝΤΣ μπορεί να ληφθεί υπόψη για μεταμόσχευση νεφρού. Ωστόσο, σε σύγκριση με την επιλογή ενηλίκων, υπάρχουν περισσότερα που πρέπει να ληφθούν υπόψιν όσο αφορά τα παιδιά, ειδικά σε σχέση με την ανάπτυξη τους. Συμπτώματα ουραιμίας, αδυναμία ευδοκίμησης λόγω περιορισμένης θερμιδικής πρόσληψης, καθυστερημένη ψυχοκινητική ανάπτυξη και μεταβολική νόσος των οστών λαμβάνονται όλα για το εάν ένα παιδί είναι κατάλληλο για μεταμόσχευση νεφρού (Roach, Bock and Goebel, 2017).

Η μεταμόσχευση νεφρού έχει γίνει σήμερα θεραπεία εκλογής για πολλά παιδιά με ΧΝΝΤΣ για την οριστική αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Οι νεφροί είναι τα όργανα που μεταμοσχεύονται πλέον με μεγαλύτερη συχνότητα, ενώ η μεταμόσχευση νεφρού είναι η πλέον επιτυχής από τις εγχειρήσεις οργάνων τα οποία μεταμοσχεύονται. Η εφαρμογή των μεταμοσχεύσεων ωστόσο προϋποθέτει την δωρεά οργάνων, τόσο ως προς την προσφορά όσο και στην κοινωνική αποδοχή της δωρεάς από τον πληθυσμό. Με τη δωρεά οργάνων προσφέρεται στον πάσχοντα συνάνθρωπο μια νέα ευκαιρία στην ζωή και ένα ελπιδοφόρο μήνυμα που προάγει τον ανθρωπισμό και την αλληλεγγύη. Η έλλειψη μοσχευμάτων είναι η κύρια αιτία περιορισμού των μεταμοσχεύσεων νεφρού, τα περισσότερα μοσχεύματα προέρχονται από αποβιώσαντα δότη και ακολουθούν τα μοσχεύματα από συγγενή ζώντα δότη.

Με την μεταμόσχευση βελτιώνεται τόσο η επιβίωση όσο και η ποιότητα ζωής των παιδιών με ΧΝΝΤΣ, αποσκοπεί στην αποκατάσταση των απολεσθέντων λειτουργιών του οργανισμού που είχαν υποκατασταθεί εν μέρει με μία μηχανική μέθοδο. Ωστόσο η μεταμόσχευση μπορεί να καθυστερήσει μέχρι το παιδί να ζυγίζει 10kg ή να γίνει 2 ετών. Ο λόγος αυτής της καθυστέρησης είναι ότι η μεταμόσχευση νεφρού είναι τεχνικά δύσκολη σε πολύ μικρά παιδιά < 2 ετών λόγω του μικρού μεγέθους του παιδιού σε σύγκριση με το σχετικά μεγάλο νεφρό του δότη (ενήλικα) και το μικρό αιμοφόρο αγγείο διαμέτρημα του παραλήπτη Alexander, et al. (2012). Τα υγιή βρέφη συνήθως αποκτούν βάρος 10kg σε ηλικία περίπου 1 έτους, βρέφη με ΧΝΝΤΣ παρουσιάζουν συνήθως περιορισμό της ανάπτυξης και συχνά δεν φτάνουν τα 10kg. Αυτοί οι παράγοντες αυξάνουν τα

ποσοστά αποτυχίας μοσχεύματος στα παιδιά που λαμβάνουν μόσχευμα πριν από την ηλικία των 2 ετών.

3. Η ιστορία των μεταμοσχεύσεων

Ένα από τα μεγαλύτερα επιτεύγματα στο χώρο της ιατρικής του 20^{ου} αιώνα είναι οι μεταμοσχεύσεις οργάνων όπου έχουν φέρει επανάσταση στον τομέα της ιατρικής Παπαλάμπρος (2011). Η επινόηση και η εφαρμογή των μεταμοσχεύσεων έσωσε και εξακολουθεί να σώζει τη ζωή χιλιάδων ανθρώπων ανά τον κόσμο δίνοντας την δυνατότητα αντικατάστασης ζωτικών οργάνων με άλλα υγιή όργανα οδηγώντας στην αποκατάσταση των λειτουργιών που είχαν χαθεί ή υποκατασταθεί με μηχανική βοήθεια.

Η μεταμόσχευση είναι μια επέμβαση στην οποία υγιή όργανα, ιστοί ή κύτταρα μεταφέρονται από ένα αποβιώσαντα ή ζώντα δότη σε έναν χρονίως πάσχοντα άνθρωπο με σκοπό την αποκατάσταση της λειτουργίας των οργάνων του. Για την εφαρμογή των μεταμοσχεύσεων προϋπόθεση είναι η προσφορά οργάνων, ιστών και κυττάρων.

Η πρώτη μεταμόσχευση από άνθρωπο σε άνθρωπο αναφέρθηκε το 1933 από τον Ρώσο χειρουργό Yuri Voronoy, ήταν ο πρώτος που αποπειράθηκε να μεταμόσχευση νεφρό από νεκρό δότη στην Σοβιετική Ένωση, είχε αντιληφθεί την σημασία της ανοσοκαταστολής κατά τη μεταμόσχευση και για αυτό χρησιμοποίησε μεθόδους που ο ίδιος πίστευε πως θα είχαν αποτέλεσμα, χωρίς επιτυχία. Η προσπάθεια δεν είχε πετύχει διότι το νεφρικό μόσχευμα παρέμεινε αρκετό διάστημα ισχαιμικό και δεν υπήρχε συμβατότητα στις ομάδες αίματος δότη-λήπτη Matevossian, et al. (2009).

Τα επόμενα 20 χρόνια έγιναν και άλλες προσπάθειες όλες χωρίς αποτελεσματική ανοσοκαταστολή. Αυτός που εκτίμησε ότι η απόρριψη ενός μεταμοσχευμένου οργάνου ήταν ανοσολογικό φαινόμενο ήταν ο ζωολόγος Sir Peter Medawar το 1944, οδηγώντας στην έρευνα για την εξασθένιση του ανοσολογικού συστήματος του λήπτη. Το 1937 πραγματοποιήθηκε η πρώτη μεταμόσχευση κερατοειδούς. Την δεκαετία του 1940-1950 γίνονται οι πρώτες πειραματικές προσπάθειες μεταμόσχευσης μυελού των οστών. Επειδή όλες οι μεταμοσχεύσεις γίνονταν χωρίς ανοσοκαταστολή τα μοσχεύματα απορρίπτονταν (Lemone, Burke and Bauldoff, 2014).

Το 1954 στην Βοστώνη ο Murray J. πέτυχε την πρώτη μεταμόσχευση νεφρού σε ομοζυγωτικούς διδύμους ξεπερνώντας το εμπόδιο της απόρριψης Gunawardena, et al. (2021). Το 1963 από τον Hardy

James πραγματοποιήθηκε η πρώτη μεταμόσχευση πνευμόνων. Το 1969 από τους Kelly και Lillehei έγινε η πρώτη επιτυχημένη προσπάθεια μεταμόσχευσης παγκρέατος. Το 1967 σε έναν άνδρα 57 ετών ο οποίος έπασχε από ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια στο Cape Town της Ν. Αφρικής πραγματοποιήθηκε η πρώτη μεταμόσχευση καρδιάς από τον C. Barnard, μετά από 18 ημέρες ο ασθενής απεβίωσε. Την ίδια χρονιά πραγματοποιήθηκε η πρώτη μεταμόσχευση ήπατος στις ΗΠΑ από τον Starzl Th. Η πρώτη μεταμόσχευση παραθυρεοειδών αδένων έγινε από το Wells το 1975. Το 1981 ο Bruce Reitz και η ομάδα του κατόρθωσαν την πρώτη ταυτόχρονη μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων. Η πρώτη επιτυχής μη πανομοιότυπη μεταμόσχευση νεφρού πραγματοποιήθηκε σε έναν άνδρα 24 ετών το 1959 με ολική ακτινοβολία σώματος για ανοσοκαταστολή, ήταν η πρώτη περίπτωση διείσδυσης του ανοσολογικού φραγμού στη μεταμόσχευση οργάνων από τους Murray- Hamburger- Kuss Balan, et al. (2021).

Η επανάσταση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία ξεκίνησε το 1962 στο Πανεπιστήμιο του Κολοράντο. Στις αρχές της δεκαετίας του 1960 αναγνωρίστηκαν οι ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες της αζαθειοπρίνης και της πρεδνιζολόνης και το 1966 οι ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις του αντι λεμφοκυττάρου ορού. Το 1976 ο JF Borel ανακάλυψε την κυκλοσπορίνη (εγκρίθηκε από το FDA το 1983) ήταν ιδιαίτερα σημαντική για τα παιδιά καθώς λόγω της μειωμένης δόσης στεροειδών υπήρχε υψηλότερη ποιότητα ζωής και καλύτερη ανάπτυξη. Μεταξύ 1985 και 2000 ανακαλύφθηκαν αρκετοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, μουρομονάμπη 1986, τακρόλιμους 1994, μυκοφαινόλη 1995, δακλιζουμάμπη 1997, μπασιλιξιμάμπη 1998, σιρόλιμους και εβερόλιμους 1999 και βελατασέπτη 2011 Balan, et al. (2021).

Η ταυτοποίηση των ιστών μεταξύ δότη και λήπτη αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία, μέχρι και σήμερα η διασταύρωση παραμένει εξίσου σημαντική καθώς δεν είναι εφικτό κανένα από τα ανοσοκατασταλτικά μέτρα να εμποδίσει πλήρως την άμεση καταστροφή του μεταμοσχευμένου οργάνου από χημικά αντισώματα κατά την υπεροξεία φάση απόρριψης.

3.1 Η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού

Η μεταμόσχευση νεφρού ως θεραπευτική μέθοδος για την θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας εμφανίστηκε για πρώτη φορά στις αρχές του 20^{ου} αιώνα Παπαλάμπρος (2011). Μέχρι εκείνη την εποχή δεν υπήρχε κάποια συγκεκριμένη μέθοδος για την αποκατάσταση των

λειτουργιών του σώματος, παρά μόνο σε κάποιες περιπτώσεις εφαρμόζαν μια μηχανικού τύπου μέθοδο. Η μεταμόσχευση νεφρού περιλαμβάνει τη λήψη νεφρού από το σώμα ενός ατόμου και την χειρουργική του εμφύτευση στο σώμα κάποιου ασθενούς με ΧΝΝΤΣ. Ένα μεταμοσχευμένο νεφρό παρέχει αρκετή νεφρική λειτουργία για να διατηρεί τον λήπτη σε καλή κατάσταση.

Η μεταμόσχευση νεφρού ξεκίνησε από την Γαλλία και την Γερμανία την περίοδο μεταξύ 1906-1923 όπου έγιναν οι πρώτες προσπάθειες για νεφρική μεταμόσχευση έχοντας ως δότες διάφορα θηλαστικά, χωρίς όμως κάποιο αποτέλεσμα καθώς οι λήπτες κατέληγαν εντός λίγων ωρών Παπαλάμπρος (2011). Το 1906 οι Carrel και Guthrie, βραβείο Νόμπελ το 1912, στο εργαστήριο Hull του Σικάγο ανέφεραν την επιτυχή μεταμόσχευση δύο νεφρών σε γάτα και αργότερα την νεφρεκτομή σε σκύλους και την επανατοποθέτηση μόνο του ενός νεφρού. Ανακάλυψαν ότι η αποβολή ούρων παρέμεινε φυσιολογική και τα ζώα παρέμειναν σε καλή κατάσταση παρά του ότι είχαν μόνο ένα νεφρό. Ο Unger το 1910 και ο Schonstadt το 1913 έκαναν μεταμόσχευση νεφρού από πίθηκους σε άνθρωπο ενώ ο Neuhoof το 1923 από πρόβατα. Οι προσπάθειες δεν απέδωσαν με αποτέλεσμα οι ασθενείς να αποβιώσουν λίγες ώρες ή μέχρι και 9 μέρες μετά την επέμβαση Παπαλάμπρος (2011).

Η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού από άνθρωπο σε άνθρωπο έγινε το 1936 από τον Ρώσο Voronoi και το μόσχευμα ήταν από πτωματικό δότη, ο ασθενής απεβίωσε μετά από 48 ώρες λόγω ασυμβατότητας. Ακολούθησαν και άλλες προσπάθειες που απέτυχαν λόγω ιστικής ασυμβατότητας Matevossian, et al. (2009). Το 1924 ο καθηγητής του Stanford στις ΗΠΑ, Hollman ήταν εκείνος που υποστήριξε ότι το φαινόμενο της απόρριψης ήταν ένα «αναφυλακτικό φαινόμενο». Μετά από 20 χρόνια ο καθηγητής Medawar απέδειξε ότι η απόρριψη του μοσχεύματος ήταν αποτέλεσμα του μηχανισμού της ανοσίας. Ο καθηγητής Calline εισήγαγε την αζαθειοπρίνη ως ανοσοκατασταλτική αγωγή. Το 1951 χρησιμοποιήθηκε η κορτιζόνη πειραματικά ενώ το 1963 εφαρμόστηκε συνδυασμός κορτικοστεροειδών και αζαθειοπρίνης ή αζαθειοπρίνη και ακτινοβολία ως θεραπεία ανοσοκαταστολής Wesolowska-Goniak, et al. (2020). Το 1954 ο Joseph Murray ένας πλαστικός χειρουργός σε συνεργασία με τον νεφρολόγο Merrill πραγματοποίησε την πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού ανάμεσα σε δίδυμα(αδελφούς Herrick) όπου ο λήπτης έζησε πάνω από δυο δεκαετίες. Το 1959 ο Gordon Murray στο Τορόντο πραγματοποίησε την πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση χωρίς δίδυμο αδελφό Verghese (2017).

Το 1968 στην Ελλάδα από τον καθηγητή κ. Τούντα στη Θεσσαλονίκη και τους συνεργάτες του πραγματοποιήθηκε η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού ενώ στην Αθήνα πραγματοποιήθηκε το 1971 από τον κ. Σκαλκέα και τον συνεργάτη του κ. Χωματά. Το 1989 πραγματοποιήθηκε η πρώτη διπλή μεταμόσχευση παγκρέατος και νεφρού από τον κ. Σκαλκέα και Κωστάκη στο Λαϊκό νοσοκομείο.

Τέλος στο νοσοκομείο Ευαγγελισμός πραγματοποιήθηκε η πρώτη διπλή μεταμόσχευση ήπατος και νεφρού από τον κύριο Χατζηγιαννάκη το 1992 Παπαλάμπρος (2011).

Σήμερα η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί την κύρια μέθοδο θεραπείας για τη ΧΝΝΤΣ, αλλά αυτό δεν ήταν πάντα έτσι για τα παιδιά. Ξεκινώντας με τις πρώτες μεταμοσχεύσεις νεφρού στη δεκαετία του 1950, τα παιδιά είχαν φτωχότερα ποσοστά επιβίωσης συγκριτικά με τους ενήλικες ασθενείς. Έτσι τα παιδιά με ΧΝΝΤΣ κατέληγαν επειδή δεν φαινόταν να υπάρχει κατάλληλος τρόπος μακροχρόνιας θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης για αυτά Verghese (2017).

3.2 Επιδημιολογικά δεδομένα μεταμόσχευσης νεφρού στα παιδιά

Η συχνότητα της μεταμόσχευσης νεφρού στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι μικρότερη σε σχέση με τους ενήλικες, λόγω της σπανιότητας της ΧΝΝΤΣ σ' αυτή την ομάδα ασθενών. Αφορά το 4,3% και 3,8% των συνολικών μεταμοσχεύσεων στο Ηνωμένο Βασίλειο και στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής Hart, et al. (2017). Η επιβίωση τόσο των μεταμοσχευμένων παιδιών, όσο και του νεφρικού μοσχεύματος έχει σημαντική βελτίωση τα τελευταία χρόνια. Συγκεκριμένα, η δεκαετής επιβίωση του ασθενούς και του νεφρικού μοσχεύματος, σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα της Αμερικής κυμαίνεται στο 90,5% και 60,2% αντιστοίχως, συγκριτικά με 77,6% και 46,8% πριν από 15 χρόνια Van Arendonk, et al. (2014).

Τις τελευταίες δεκαετίες, τα ποσοστά της πρώιμης μεταμόσχευσης πριν την έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης (pre-emptive), έχουν αυξηθεί. Συγκεκριμένα η pre-emptive μεταμόσχευση, αφορά το 22,1% των μεταμοσχεύσεων στις ΗΠΑ, το 21,2% των μεταμοσχεύσεων στην Ευρώπη, το 19,6% των μεταμοσχεύσεων στον Καναδά, το 0,9% των μεταμοσχεύσεων στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία και το 34,3% των μεταμοσχεύσεων στα παιδιά και τους εφήβους στην Ελλάδα Amaral, et al (2016).

Με την pre-emptive μεταμόσχευση πολλές από τις μακροχρόνιες επιπλοκές της ΧΝΝΤΣ και της εξωνεφρικής κάθαρσης αποφεύγονται. Επιτυγχάνεται μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, βελτίωση της σωματομετρικής και της ψυχοκοινωνικής ανάπτυξης και υποχώρηση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού Schmidt, et al. (2017). Σε αντίθεση με τους ενήλικες η σωματομετρική ανάπτυξη μπορεί να υπολείπεται σοβαρά σε παιδιά με ΧΝΝΤΣ. Δεδομένου ότι το

χαμηλό ανάστημα μπορεί να έχει συνέπειες στην ποιότητα ζωής και την αυτοεκτίμηση, η επίτευξη του βέλτιστου ύψους που επιτυγχάνεται μετά από τη μεταμόσχευση νεφρού είναι ένα ζήτημα για τους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων Harambat and Cochat (2009).

Η pre-emptive μεταμόσχευση αντενδείκνυται σε παιδιά με μικρό σωματικό βάρος λόγω χειρουργικών δυσκολιών και σε περιπτώσεις όπου η αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή αποτελεί θεραπευτικό μέτρο πριν από τη μεταμόσχευση όπως σε ασθενείς με σοβαρό συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο και μεγάλου βαθμού πρωτεϊνουρία. Τέλος, η pre-emptive μεταμόσχευση δεν δύναται να επιτευχθεί σε ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη ΧΝΝ και άμεση ανάγκη έναρξης εξωνεφρικής κάθαρσης Alam and Sheldon (2008).

Η διάρκεια της εξωνεφρικής κάθαρσης επηρεάζει αρνητικά την 5 ετή επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος Papachristou, et al. (2016). Το γεγονός αυτό μαζί με την καλύτερη ποιότητα ζωής και την καλύτερη κοινωνικό-εκπαιδευτική ενσωμάτωση που παρουσιάζουν τα μεταμοσχευμένα παιδιά συνιστούν τους λόγους για τους οποίους η πρόιμη μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί θεραπεία εκλογής της ΧΝΝΤΣ στα παιδιά Mitsnefes (2008;2012).

Η μεταμόσχευση νεφρού παραμένει η βέλτιστη θεραπεία για παιδιά με ΧΝΝΤΣ. Ωστόσο, στις Ηνωμένες Πολιτείες υπάρχουν βαθιές διαφορές στην πρόσβαση με τα παιδιά που ανήκουν στην μαύρη φυλή να αντιμετωπίζουν μειωμένη πρόσβαση για μεταμόσχευση συγκριτικά με τα παιδιά που ανήκουν στην λευκή φυλή. Παράγοντες όπως η ασφάλιση υγείας, η φτώχεια και η αδυναμία πρόσβασης για νεφρολογική φροντίδα πριν από την ΧΝΝΤΣ συμβάλλουν στα εμπόδια προς τη βέλτιστη υγεία για τις παιδιατρικές μειονότητες με ΧΝΝΤΣ. Όταν εξετάζονται οι φυλετικές ανισότητες για την πρόσβαση σε μόσχευμα, λαμβάνεται υπόψη η διαθεσιμότητα και η καταλληλότητα των οργάνων, όχι μόνο ο χρόνος για τη λήψη οργάνων αλλά και η ποιότητα των οργάνων. Ένας σημαντικός στόχος της μείωσης των ανισοτήτων είναι η δίκαιη κατανομή ευκαιριών ανεξαρτήτως φυλής Amaral and Patzer (2013).

Παρά τα βελτιωμένα αποτελέσματα στην παιδιατρική μεταμόσχευση στο πέρας των δεκαετιών το προσδόκιμο ζωής εξακολουθεί να μειώνεται, γεγονός που οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην πρόωρη επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου. Ένας συνδυασμός παραγόντων κινδύνου παίζουν ρόλο όπως η υπέρταση και η παχυσαρκία, είναι και οι δύο κοινές μετά τη μεταμόσχευση των νεφρών και μπορεί να είναι δύο από τους πιο τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε αυξημένη θνησιμότητα (Roach, Bock and Goebel, 2017).

Επίσης, ο θάνατος από κακοήθεια συμβαίνει συχνότερα σε μεταμοσχευμένους λήπτες νεφρού παρά σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, πιθανότατα προκαλείται από ανοσολογική

διαταραχή λόγω ανοσοκαταστολής. Στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία, οι λήπτες παιδιατρικών μοσχευμάτων είχαν 15 έως 30 φορές αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Στην Ολλανδία, 30 χρόνια μετά την παιδιατρική μεταμόσχευση το 41% των επιζώντων είχε αναπτύξει καρκίνο και το 31% έναν δεύτερο εκ νέου καρκίνο κατά τον πρώτο χρόνο μετά την αρχική διάγνωση. Οι κακοήθειες ήταν υπεύθυνες για το 13% όλων των θανάτων συνολικά.

Κυρίαρχη όμως αιτία παιδιατρικών νοσηλειών και θανάτου μετά τη μεταμόσχευση αποτελούν οι λοιμώξεις. Στις πρώτες μεταμοσχεύσεις νεφρού περισσότερο από το 50% των θανάτων αποδόθηκαν στον CMV, καθιστώντας την ανακάλυψη του Valganciclovir ένα αντι CMV φάρμακο (Rifkind, Goodman and Hill, 1967).

Οι παιδιατρικοί ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για τη μετα-μεταμόσχευση CMV λόγω της υψηλότερης επικράτησης της αρνητικότητας CMV αντισώματος σε παιδιά. Σήμερα το Valganciclovir χρησιμοποιείται για την θεραπεία και την καθολική προφύλαξη του CMV. Άλλους επιβλαβείς ιούς σε μεταμόσχευση περιλαμβάνουν τον ιό Epstein-Barr, γνωστό για τη δυνατότητα του να προκαλέσει μια προετοιμασμένη αναλογική διαταραχή λεμφοπολλαπλασιασμού μετά τη μεταμόσχευση και τον ιό BK, έναν ιό ο οποίος μπορεί να προκαλέσει νεφροπάθεια BK που οδηγεί σε απώλεια μοσχεύματος Drake, et al. (2013).

3.3 Νομοθεσία των μεταμοσχεύσεων στην Ελλάδα

Η ιστορία της νομοθεσίας σε σχέση με τις μεταμοσχεύσεις στην Ελλάδα ξεκίνησε το 1980 και ακόμη και σήμερα συνεχίζει να τροποποιείται και να δέχεται προσθήκες. Ο Εθνικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων (EOM) αποτελεί Νομικό Πρόσωπο Ιδιωτικού Δικαίου εποπτευόμενο από το Υπουργείο Υγείας, ιδρύθηκε με τον ν. 2737//1999, με σκοπό την υποβοήθηση του Υπουργείου Υγείας στον τομέα της δωρεάς και μεταμόσχευσης οργάνων, ιστών και κυττάρων. Μερικές από τις αρμοδιότητες του EOM είναι:

- ο Εισηγείται το πλαίσιο ποιότητας και ασφάλειας στη δωρεά και μεταμόσχευση οργάνων, ιστών και κυττάρων, εφαρμόζοντας τις Ευρωπαϊκές οδηγίες.
- ο Εφαρμόζει την ιχνηλάτιση και την διαχείριση στοιχείων για ανεπιθύμητα συμβάντα των οργάνων, ιστών και κυττάρων από τη δωρεά μέχρι την μεταμόσχευση.

- Συμμετέχει στο σχεδιασμό και στη διενέργεια ελέγχων των δομών σύμφωνα με το εγκεκριμένο θεσμικό πλαίσιο ελέγχου του συστήματος μεταμοσχεύσεων.
- Οργανώνει και συντονίζει σε τοπικό, κρατικό και διακρατικό επίπεδο τη διακίνηση οργάνων, ιστών και κυττάρων, και καθορίζει το πλαίσιο της διαδικασίας συντονισμού μεταξύ των εμπλεκόμενων φορέων.
- Έχει τα Εθνικά μητρώα υποψήφιων δωρητών, εθελοντών δοτών, υποψήφιων ληπτών οργάνων, ιστών και κυττάρων και αρνητών οργάνων καθώς και κάθε άλλο μητρώο Εθνικού επιπέδου.
- Τηρεί τις διατάξεις περί προστασίας του ατόμου από την επεξεργασία δεδομένων, σε κάθε δραστηριότητα που συνδέεται με τη δωρεά και μεταμόσχευση οργάνων, ιστών και κυττάρων.
- Εκπροσωπεί τη χώρα σε Ευρωπαϊκό και διεθνές επίπεδο και συνεργάζεται με διεθνείς και Ευρωπαϊκούς οργανισμούς σε θέματα δωρεάς και μεταμόσχευσης οργάνων, ιστών και κυττάρων.
- Παρέχει ψυχοκοινωνική υποστήριξη των υποψήφιων ληπτών, των ζώντων δοτών και των συγγενών των δοτών οργάνων, ιστών και κυττάρων EOM (2018).

Ο EOM οργανώνει και συντονίζει σε τοπικό, κρατικό και διακρατικό επίπεδο τη διακίνηση των μοσχευμάτων και μεριμνά για τον έλεγχο και τη διασφάλιση ολόκληρης της μεταμοσχευτικής διαδικασίας από το δότη στους λήπτες. Ο συντονισμός της μεταμοσχευτικής διαδικασίας διακρίνεται σε Κεντρικό- Εθνικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων, Τοπικό- Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και Κλινικό- Μονάδες Μεταμόσχευσης EOM (2018).

Η διαδικασία της δωρεάς οργάνων ξεκινάει από τη στιγμή που θα διαγνωσθεί ο εγκεφαλικός θάνατος του ασθενούς (νέκρωση του εγκεφαλικού στελέχους). Ο θεράπων ιατρός ενημερώνει τον EOM για τον εγκεφαλικό θάνατο και μαζί με τον τοπικό συντονιστή των μεταμοσχεύσεων του νοσοκομείου ενημερώνει την οικογένεια του ασθενούς για την δωρεά οργάνων, ιστών και κυττάρων με σκοπό την συναίνεση τους για την μεταμόσχευση EOM (2018). Μετά την αλλαγή του νόμου, «εικαζόμενη συναίνεση δεν υπάρχει». Η οικογένεια πρέπει να παρέχει συναίνεση στην αφαίρεση των οργάνων, άρθρο 55 του νόμου 4075/2012. Ο όρος οικογένεια καλύπτει τον στενό κύκλο των άμεσων οικείων του δότη, που προσδιορίζεται από όσους έχουν υποχρέωση διατροφής (γονείς, παιδιά, σύζυγος). Αν υπάρχουν ενδοοικογενειακές συγκρούσεις την ώρα της συναίνεσης, με βάση την γενική αρχή που υιοθετείται στο οικογενειακό δίκαιο, υπερτερεί η γνώμη εκείνου που έχει πρώτος υποχρέωση διατροφής (σύζυγός ή αν δεν υπάρχει, τα παιδιά-σε περίπτωση μεταξύ τους διαφωνίας, οι γονείς του δότη. Όταν υπάρχει σύμφωνο συμβίωσης, σύμφωνα με την γενική αρχή του άρθρου 5 του νόμου 4356/2015, ο σύντροφος μπορεί να συναινεί στην λήψη οργάνων. Αν ο ασθενής είναι διαζευγμένος αποφασίζουν τα παιδιά (αν υπάρχουν), αλλιώς οι γονείς.

Σύμφωνα με το άρθρο 9 του νόμου 3984/2011(Α'150) αν ο ασθενής είχε εγγράφως συναινέσει(κάρτα δότη), η οποία εκφράζει την ελεύθερη δήλωση βούλησης του προσώπου εν ζωή για την δωρεά ενός ή περισσότερων οργάνων, ιστών και κυττάρων, δεν απαιτείται στην περίπτωση αυτή η συναίνεση της οικογένειας. Στην περίπτωση που ο ασθενής με εγκεφαλικό θάνατο είχε ενταχθεί στο μητρώο αρνητών που τηρεί ο ΕΟΜ, δεν πραγματοποιείται η δωρεά οργάνων, ιστών και κυττάρων.

Η διαδικασία της δωρεάς οργάνων μπορεί να γίνει και από ζώντα δότη, νόμος 3984/27.6.2011 ΦΕΚ 150 Άρθρο 8, επιτρέπεται για άτομα του στενού οικογενειακού περιβάλλοντος και αδιακρίτως ύπαρξης βαθμού συγγένειας με την προϋπόθεση ότι έχουν ελεγχθεί τα κίνητρα της δωρεάς, συγκεκριμένα δεν επιτρέπεται η οικονομική συναλλαγή και το μοναδικό κίνητρο που αναγνωρίζεται είναι ο αλtruισμός. Έχει κατοχυρωθεί στην Ευρώπη πως το ανθρώπινο σώμα δεν πρέπει να είναι αντικείμενο εμπορικών συναλλαγών, οπότε κάθε μορφή αμοιβής ανταλλάγματος ή κέρδους απαγορεύονται ΕΟΜ (2018).

3.4 Λίστα αναμονής -Μοριοδότηση

Η κατανομή των διαθέσιμων από αποβιώσαντες δότες (εγκεφαλικά νεκρός) νεφρικών μοσχευμάτων γίνεται με βάση την Υ.Α.Υ4α/31519 ΦΕΚ1451Β/2014, πραγματοποιείται με τρόπο διαφανή και εξασφαλίζει την ισότιμη μεταχείριση των υποψήφιων ληπτών. Από κάθε δότη νεφρικού μοσχεύματος επωφελούνται δύο λήπτες. Όλα τα μοσχεύματα προσφέρονται στο Εθνικό μητρώο και κατανέμονται με βάση συγκεκριμένα κριτήρια.

Κάθε ασθενής με ΧΝΝΤΣ, ο οποίος υποβάλλεται σε εξωνεφρική κάθαρση έχει το δικαίωμα να εγγραφεί στο Εθνικό μητρώο υποψήφιων ληπτών νεφρικού μοσχεύματος (Λίστα αναμονής). Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ολοκλήρωση συγκεκριμένου προμεταμοσχευτικού ελέγχου, μέσω του οποίου ελέγχεται η καταλληλότητα του ατόμου για μεταμόσχευση.

Το έντυπο του προμεταμοσχευτικού ελέγχου βρίσκεται σε όλες τις μονάδες εξωνεφρικής κάθαρσης και περιέχει στοιχεία όπως η ομάδα αίματος, η HLA τυποποίηση, το ποσοστό κυτταροτοξικών αντισωμάτων αλλά και κλινικές, αιματολογικές και απεικονιστικές εξετάσεις. Το έντυπο αυτό συμπληρώνεται και υπογράφεται από τον νεφρολόγο της μονάδας τεχνητού νεφρού του ασθενούς, ο οποίος εγκρίνει και υπογράφει την καταλληλότητα του υποψήφιου λήπτη και στη συνέχεια επικυρώνεται από τον υπεύθυνο νεφρολόγο και χειρουργό του μεταμοσχευτικού κέντρου στο οποίο

επιθυμεί να μεταμοσχευθεί. Αντίγραφο του προμεταμοσχευτικού ελέγχου πάντα κατατίθεται στον EOM, ο οποίος έχει την ευθύνη της τήρησης και της λειτουργίας της Εθνικής λίστας αναμονής.

Όλα τα κριτήρια κατανομής καταχωρούνται σε ειδική βάση δεδομένων στον EOM, καθώς και τα απαραίτητα στοιχεία του εκάστοτε δότη οργάνων. Κριτήρια κατανομής είναι η ομάδα αίματος, η κλινική κατάσταση του ατόμου-λήπτη, ο υψηλός ή όχι τίτλος κυτταροτοξικών αντισωμάτων, η ηλικία, το μέγεθος του οργάνου, ο χρόνος κατά τον οποίο υποβάλλεται σε εξωνεφρική κάθαρση και η ιστοσυμβατότητα του με το εκάστοτε μόσχευμα (Dharmidharka, Fiorina and Harmon, 2014).

Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας λαμβάνουν μόσχευμα από δότες προχωρημένης ηλικίας. Ειδικές περιπτώσεις με προτεραιότητα κατά την επιλογή αποτελούν άτομα που εγγράφονται στα επείγοντα περιστατικά, οι υπερευαίσθητοποιημένοι, τα παιδιά ή έφηβοι ως 18 χρονών και οι δωρητές νεφρού μονόνεφροι. Επείγοντα περιστατικά είναι μόνο αυτά που παρουσιάζουν πλήρη αδυναμία εξωνεφρικής κάθαρσης Phonphokl, et al. (2020).

Η σειρά των υποψηφίων ληπτών προκύπτει με βάση τον έλεγχο που πραγματοποιεί το ηλεκτρονικό σύστημα (ειδικό πρόγραμμα μέσω υπολογιστή) και κοινοποιείται από τον EOM προς τις μονάδες μεταμόσχευσης και τα εργαστήρια ιστοσυμβατότητας για την έναρξη της μεταμοσχευτικής διαδικασίας. Οι υποψήφιοι που επιθυμούν να ενημερώνονται για τη σειρά κατάταξής τους στη λίστα μπορούν να κάνουν σχετική αίτηση προς τον EOM.

Η ιστοσυμβατότητα λαμβάνει 66,67 μόρια για κάθε κοινό HLA με ανώτερο τα 400 μόρια, ο χρόνος αναμονής για κάθε έτος σε εξωνεφρική κάθαρση λαμβάνει 33,3 μόρια χωρίς όριο ετών μοριοδότησης, στην περίπτωση επαναμεταμόσχευσης ο ασθενής διατηρεί τα μόρια που είχε πριν την μεταμόσχευση εφόσον επανήλθε σε εξωνεφρική κάθαρση σε λιγότερο από δύο έτη από την μεταμόσχευση. Αν το μόσχευμα παρέμεινε για 2 έως 5 χρόνια λαμβάνει το ½ των μορίων που είχε πριν την μεταμόσχευση, ενώ αν ξεπεράστηκαν τα 5 χρόνια τα μόρια από προηγούμενη εξωνεφρική κάθαρση δεν προσμετρούνται. Σε απόρριψη του μοσχεύματος, το οποίο προερχόταν από ζώντα δότη, διατηρούνται όλα τα μόρια από τον χρόνο που ο ασθενής ήταν σε εξωνεφρική κάθαρση προ της ζώσας μεταμόσχευσης.

Σε κάθε νεφρικό μόσχευμα καλούνται από τη μονάδα μεταμόσχευσης τουλάχιστον οι 2, συνήθως όμως οι 4 πρώτοι υποψήφιοι της λίστας αναμονής. Οι υποψήφιοι εκτιμώνται κλινικά από νεφρολόγο και χειρουργό ενώ παράλληλα πραγματοποιείται ο έλεγχος ιστοσυμβατότητας η οποία γίνεται με αίμα του υποψηφίου λήπτη και ιστό του δότη. Το αποτέλεσμα θα δείξει αν ο οργανισμός του υποψηφίου λήπτη θα δεχθεί ή θα απορρίψει το μόσχευμα.

Αν η εξέταση του πρώτου υποψηφίου της λίστας αναμονής δείξει πιθανή απόρριψη του μοσχεύματος, το νεφρό μεταμοσχεύεται στον επόμενο κατά σειρά που η εξέταση θα δείξει αποδοχή του μοσχεύματος. Οι υποψήφιοι λήπτες όταν κληθούν να εξεταστούν τους δίνεται η δυνατότητα να

ζητήσουν ενημέρωση για κάθε στάδιο της μεταμοσχευτικής διαδικασίας, για τη σειρά τους στη λίστα καθώς και για την ποιότητα του μοσχεύματος που πρόκειται να λάβουν.

Ένα από τα πιο στενάχωρα στοιχεία για τους υποψηφίους για μεταμόσχευση είναι ο χρόνος που δαπανάται στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση και δεν είναι ασυνήθιστο ότι αυτή η περίοδος αβεβαιότητας μπορεί να διαρκέσει αρκετά χρόνια. Έγιναν προσπάθειες για ευαισθητοποίηση για το πρόβλημα προωθώντας το σύστημα κάρτα δωρεά οργάνων και άλλες παρόμοιες εκστρατείες. Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει έλλειψη οργάνων για την κάλυψη της αυξανόμενης ζήτησης του αυξανόμενου πληθυσμού. Εξαιτίας της μεγάλης ζήτησης και της μειωμένης προσφοράς σε νεφρικά μοσχεύματα, οι ασθενείς εντάσσονται σε λίστα αναμονής, ο μέσος χρόνος αναμονής στη λίστα είναι τα 5-10 χρόνια (Donati-Bourne, Roberts and Coleman, 2014).

Οι παιδιατρικοί ασθενείς με ΧΝΝΤΣ αποτελούν ένα μικρό ποσοστό όλων των ασθενών που αναμένουν μεταμόσχευση νεφρού στη λίστα αναμονής. Ωστόσο η σπανιότητα των διαθέσιμων οργάνων από δότες και η επιλογή του δότη για παιδιά, ώστε να ταιριάζουν με την ηλικία και το μέγεθος οδηγεί σε δυσανάλογα μεγάλους χρόνους αναμονής για τους πολύ νεαρούς λήπτες (Donati-Bourne, Roberts and Coleman, 2014).

3.5 Επιλογή λήπτη-δότη νεφρικού μοσχεύματος

Η μεταμόσχευση νεφρού ενδείκνυται στην περίπτωση της ΧΝΝΤΣ και κυρίως όταν δεν υπάρχει άλλη επιλογή, έχουν απωλέσει την δυνατότητα να υποβληθούν σε εξωνεφρική κάθαρση λόγω μη ικανοποιητικής αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας ή λόγω βλάβης του περιτοναίου και αδυναμίας της περιτοναϊκής κάθαρσης. Η εύρεση του κατάλληλου δότη είναι υψίστης σημασίας για τη μακροπρόθεσμη επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος.

Η επιτυχής μεταμόσχευση προϋποθέτει κριτήρια που αφορούν τόσο τον λήπτη όσο και τον δότη. Προϋπόθεση για την επίτευξη της μεταμόσχευσης είναι η ύπαρξη νεφρικού μοσχεύματος το οποίο προέρχεται από ζώντα δότη ή από αποβιώσαντα και η όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ανοσολογική ταύτιση των ιστών του δέκτη με τους ιστούς του δότη(ιστοσυμβατότητα). Η εκτίμηση του νεφρικού μοσχεύματος από αποβιώσαντα δότη ξεκινάει την στιγμή που αναφέρεται ως υποψήφιος. Ο συντονιστής μεταμοσχεύσεων λαμβάνει ένα λεπτομερές ιστορικό με σκοπό την αποφυγή λαθών που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε κίνδυνο το μόσχευμα του δότη.

Το νεφρικό μόσχευμα για να ληφθεί από αποβιώσαντα δότη πρέπει πρώτα να έχει πιστοποιηθεί ο εγκεφαλικός θάνατός, μη αναστρέψιμη βλάβη του εγκεφάλου με απώλεια όλων των λειτουργιών του εγκεφαλικού στελέχους, και να προσφερθούν τα όργανα για δωρεά, συγκατάθεση του ίδιου ή της οικογένειας σύμφωνα με τον νόμο για την δωρεά EOM (2018). Η πιστοποίηση του εγκεφαλικού θανάτου πραγματοποιείται από τρεις ιατρούς διαφορετικών ειδικοτήτων (αναισθησιολόγο, νευρολόγο ή νευροχειρουργό και τον θεράποντα ιατρό του ασθενούς). Γίνεται έλεγχος με κλινικές και εργαστηριακές δοκιμασίες δύο φορές με μεσοδιάστημα 24 ωρών, στις οποίες δεν συμμετέχει ο ιατρός της μεταμοσχευτικής ομάδας, διότι η διαδικασία της διάγνωσης του εγκεφαλικού θανάτου είναι ανεξάρτητη από το ενδεχόμενο της δωρεάς οργάνων και αποτελεί καθήκον των ιατρών της μονάδας εντατικής θεραπείας.

Οι νεφροί που λαμβάνονται από ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια του εγκεφαλικού θανάτου (αποτελούν τους νεφρούς από αποβιώσαντες δότες) συντηρούνται με υποθερμία ή με μία τεχνική που ονομάζεται συνεχής υποθερμική παλμική αιμάτωση. Ένας νεφρός συντηρημένος με υποθερμία μεταμοσχεύεται μέσα σε 24-48 ώρες, ενώ η συνεχής παλμική διάχυση δίνει περιθώριο 3 ημερών μέχρι τη μεταμόσχευση.

Η επιλογή του αποβιώσαντα δότη είναι πολύ σημαντική καθώς υπάρχει κίνδυνος υπερευαισθητοποίησης μετά από μια αποτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού και κατόπιν δυσκολία στην εύρεση συμβατού δότη. Ιδανικός θεωρείται ο δότης όταν είναι νεαρός, δεν έχει υποστεί καρδιακό θάνατο, ο νεφρός του δε φέρει οξείες βλάβες και ο προβλεπόμενος χρόνος ψυχρής ισχαιμίας δεν ξεπερνά τις 24 ώρες (αυξημένος κίνδυνος μη αναστρέψιμων βλαβών στο νεφρικό μόσχευμα) Sarwal, et al. (2000). Ο βαθμός της συμβατότητας μεταξύ δότη και λήπτη που καθορίζεται από τον αριθμό των κοινών HLA είναι κρίσιμος για τον κίνδυνο ανάπτυξης αντισωμάτων εναντίον του δότη και την επακόλουθη εμφάνιση οξείας ή χρόνιας απόρριψης του μοσχεύματος. Πέρα από τον καθιερωμένο έλεγχο HLA που απαιτείται να γίνεται πριν από τη μεταμόσχευση συνιστάται η επιλογή δότη με τα περισσότερα κοινά HLA (και κυρίως κλάσης II) αντιγόνα με το λήπτη όπως επίσης και ο έλεγχος για συμβατότητα αναφορικά με τα HLA-DQ αντιγόνα Lionaki, et al. (2013).

Για να πραγματοποιηθεί μια μεταμόσχευση πρέπει να υπάρχει συμβατότητα όχι μόνο αίματος αλλά και ιστών μεταξύ του νεφρού του δότη και του λήπτη. Τα αντιγόνα των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων συγκρίνονται μεταξύ δότη και λήπτη και αν βρεθούν έξι αντιγόνα κοινά τότε θεωρείται ότι η συμβατότητα είναι άριστη. Οι πιθανότητες επιτυχίας μιας μεταμόσχευσης νεφρού από ζώντα δότη με καλή συμβατότητα είναι περισσότερες από τη μεταμόσχευση νεφρού από αποβιώσαντα δότη. Η συμβατότητα των αντιγόνων HLA (Human Lymphocyte Antigens) στις κλασικές θέσεις A και B στο κύριο πλέγμα ιστοσυμβατότητας (στο

χρωμόσωμα 6) δεν θεωρείται σημαντικός παράγοντας για την επιβίωση των μεταμοσχεύσεων από αποβιώσαντα δότη, όμως η συμβατότητα στη θέση HLA-DR είναι πιθανό να επιδρά στην επιβίωση του μοσχεύματος (Καραβά, Σταμπούλη και Παπαχρήστου, 2017).

Τα τελευταία χρόνια με την χρήση ειδικών θεραπευτικών πρωτοκόλλων για την προετοιμασία του λήπτη είναι δυνατή η μεταμόσχευση ακόμα και από δότη με ασύμβατη ομάδα αίματος. Τα μακροχρόνια αποτελέσματα των ασύμβατων αυτών μεταμοσχεύσεων είναι παρόμοια με αυτά των συμβατών (Tyden, Kumlien and Berg, 2011).

Ένας νεφρός από δότη με γενικευμένη ή ενδοκοιλιακή σηπτική λοίμωξη και με ιστορικό κακοήθειας είναι ακατάλληλος για μεταμόσχευση διότι μπορεί να υπάρχουν καρκινικά κύτταρα στο μόσχευμα. Επίσης ο νεφρός κρίνεται ως ακατάλληλος όταν προέρχεται από άτομο με ασθένειες που μπορεί να έχουν επιδράσει στο μόσχευμα, π.χ. υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης ή ερυθρεματώδης λύκος. Η διαδικασία ελέγχου του μοσχεύματος για τον αποκλεισμό της απόρριψης ή του κινδύνου μετάδοσης ασθένειας περιλαμβάνει τον έλεγχο της καρδιακής, πνευμονικής, νεφρικής, ηπατικής, παγκρεατικής λειτουργίας καθώς και γενικές εξετάσεις όπως αιμοκαλλιέργειες, καλλιέργεια πτυέλων, ηλεκτρολύτες και γενική αίματος (Καραβά, Σταμπούλη και Παπαχρήστου, 2017).

Από την άλλη νεφρικό μόσχευμα μπορεί να ληφθεί και από ζώντα δότη, συγκεκριμένα συγγενής εξ' αίματος μέχρι 4ου βαθμού (συνήθως ο δότης είναι αδελφός ή ένας από τους γονείς ή σε ορισμένες περιπτώσεις πιο απομακρυσμένος συγγενής) ή εξ' αγχιστείας μέχρι 2ου βαθμού ή να συνδέεται με το λήπτη με σύμφωνο συμβίωσης άνω των τριών ετών ή να έχει προσωπική σχέση με τον λήπτη και να συνδέεται συναισθηματικά μαζί του. Στην περίπτωση του συναισθηματικού δότη θα πρέπει να παρέχεται ειδική άδεια από τον EOM για την επιβεβαίωση ότι η δωρεά δεν έχει κερδοσκοπικό χαρακτήρα.

Η μεταμόσχευση από ζώντα δότη αποτελεί την πρώτη εκλογή για τους παιδιατρικούς ασθενείς γιατί σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την επιβίωση τόσο του παιδιατρικού ασθενούς όσο και του νεφρικού μοσχεύματος ιδιαίτερα όταν αυτή πραγματοποιείται πριν την έναρξη της εξωνεφρικής κάθαρσης (Mange, Joffe and Feldam, 2001). Η επίτευξη μεταμόσχευσης αντί της παραμονής στην εξωνεφρική κάθαρση έχει αποδειχθεί ότι επιφέρει αρκετά πλεονεκτήματα όσον αφορά την επιβίωση, την ποιότητα ζωής και το κόστος. Αποφεύγεται με αυτόν τον τρόπο η μακροχρόνια αναμονή στην λίστα για νεφρό από αποβιώσαντα δότη, μπορεί να προγραμματιστεί η εγχείρηση μεταμόσχευσης για τον δότη και τον παραλήπτη, οι ζωντανοί δότες από την δική τους οικογένεια και ομάδα πιθανότερο είναι να έχουν καλή αντιστοίχιση ιστού και τέλος τα νεφρά από ζωντανούς δότες συνήθως λειτουργούν αμέσως (Dhamidharka, Fiorina and Harmon, 2014). Επιπλέον η μεταμόσχευση είναι πιο επιτυχημένη εάν μπορεί να γίνει προληπτικά ή λίγο πριν ο παιδιατρικός ασθενής ξεκινήσει χρόνια κάθαρση. Κάθε υποψήφιος ζώντας δότης υποβάλλεται σε μια σειρά

εξετάσεων που σκοπό έχουν να διαφυλάξουν την ασφάλεια του. Οποιοδήποτε παθολογικό εύρημα που μπορεί ακόμα και μελλοντικά να προκαλέσει πρόβλημα στον υποψήφιο δότη ή και στον λήπτη οδηγεί στη μη διενέργεια της μεταμόσχευσης. Για την περαιτέρω διασφάλιση της υγείας και της νεφρικής λειτουργίας του δότη συνιστάται η εφ' όρου ζωής παρακολούθηση σε ειδικό ιατρείο της μονάδας που έγινε η μεταμόσχευση.

Στην περίπτωση που ένα ζευγάρι δότης-λήπτης δεν «ταιριάζει» ανοσολογικά, υπάρχει η δυνατότητα να ενταχθεί στο πρόγραμμα διασταυρούμενης μεταμόσχευσης νεφρού, κατά το οποίο ο δότης ενός ζευγαριού δίνει το νεφρό του στον ανοσολογικά συμβατό λήπτη άλλου ζευγαριού και το αντίστροφο. Ακόμη και στην περίπτωση που δεν βρεθεί κατάλληλο ζευγάρι για διασταυρούμενη μεταμόσχευση υπάρχει η δυνατότητα ο υποψήφιος δότης να δωρίσει το νεφρό στο Εθνικό μητρώο μεταμοσχεύσεων και ο λήπτης του να λάβει κατά προτεραιότητα το πρώτο διαθέσιμο μόσχευμα από αποβιώσαντα δότη.

Οι ασθενείς με κληρονομικές νεφροπάθειες ενδέχεται να μην είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για μεταμόσχευση από συγγενή ζώντα δότη. Η νεφρική μεταμόσχευση από συγγενή ζώντα δότη δεν αντενδείκνυται στις νεφροπάθειες που έχουν αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο κληρονομικότητας. Οι υποψήφιοι συγγενείς δότες σε ασθενείς με αυτοσωματική πολυκυστική νόσο των νεφρών πρέπει να ελεγχθούν για την φορεία της νόσου με απεικόνιση ή γενετική εξέταση, ενώ οι αντίστοιχοι σε ασθενείς με σύνδρομο Alport πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά για την παρουσία αιματοουρίας και μικρολευκωματινουρίας. Μεταμόσχευση από συγγενή ζώντα δότη αποφεύγεται σε άτομα με άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο και άλλες αυτοάνοσες παθήσεις επειδή υπάρχει υψηλός κίνδυνος υποτροπής της νόσου και απώλειας του μοσχεύματος (Καραβά, Σταμπουλή και Παπαχρήστου, 2017).

Η μεταμόσχευση συγκριτικά μεγάλου νεφρού ενήλικου δότη σε παιδί λήπτη μπορεί να οδηγήσει σε διάφορα θέματα που σχετίζονται με τη χειρουργική τομή, τις αναστομώσεις των αγγείων, το κλείσιμο του τραύματος, τη μετεγχειρητική καρδιαγγειακή σταθερότητα και την ωρίμανση του μοσχεύματος που σχετίζεται με την ηλικία (Donati-Bourne, Roberts and Coleman, 2014).

Η επιλογή του να προχωρήσει ο παιδιατρικός ασθενής με ζωντανό δότη έναντι επιλογής αποβιώσαντα δότη αποτελεί μοναδική πρόκληση για τον παιδιατρικό πληθυσμό. Αποφεύγεται με αυτόν τον τρόπο η έκθεση σε προχωρημένη ΧΝΝ και σε εξωνεφρική κάθαρση. Από την άλλη η αναβολή ενός κατάλληλου ζωντανού δότη για μελλοντική χρήση δεν είναι χωρίς πιθανές συνέπειες. Ένας πιθανός δότης μπορεί να μην είναι πλέον ιατρικά κατάλληλος ή πρόθυμος να δωρίσει όταν χρειάζεται μελλοντική μεταμόσχευση. Επίσης, μια άλλη πιθανή συνέπεια της επιλογής αποβιώσαντα δότη έναντι ζωντανού δότη είναι η αύξηση της ευαισθητοποίησης, του μεγαλύτερου

χρόνου αναμονής και της μεγαλύτερης έκθεσης σε εξωνεφρική κάθαρση μεταξύ των μεταμοσχεύσεων Phonphokl, et al. (2020).

3.6 Προμεταμοσχευτικός έλεγχος, διαφορές από τον ενήλικο πληθυσμό

Πριν την έναρξη του προμεταμοσχευτικού ελέγχου ο υποψήφιος λήπτης ενημερώνεται από τον ιατρό για τα οφέλη της μεταμόσχευσης αλλά και για τους πιθανούς κινδύνους. Μετά τη σύμφωνη γνώμη του λήπτη ξεκινά ο προμεταμοσχευτικός έλεγχος. Τα παιδιά που πρόκειται να μεταμοσχευθούν και να λάβουν μόσχευμα από ζώντα δότη που υπάρχει ιστοσυμβατότητα προσέρχονται στο νοσοκομείο περίπου ένα μήνα πριν για τον προμεταμοσχευτικό έλεγχο. Όταν υπάρχει ασυμβατότητα μεταξύ δότη και λήπτη τότε ο λήπτης υποβάλλεται σε θεραπεία με πλασμαφαίρεση.

Η πλασμαφαίρεση είναι μια εξωσωματική μέθοδος που απομακρύνει τις μεγαλομοριακές ενώσεις που ανευρίσκονται στο πλάσμα δηλαδή τα αυτοαντισώματα και τα ανοσοσυμπλέγματα, ενώ προσδίδει στο πλάσμα ουσίες που λείπουν όπως η πρωτεάση. Στην ασυμβατότητα στο σύστημα αντιγόνου ABO (καθορισμός ομάδας αίματος) ο λήπτης υποβάλλεται σε τρεις με τέσσερις συνεδρίες πλασμαφαίρεσης πριν την μεταμόσχευση ενώ κάποιες φορές απαιτείται σπληνεκτομή και χορήγηση μονοκλωνικού αντισώματος ριτουξιμάμπης. Εάν η ιστοική διασταύρωση είναι θετική η πλασμαφαίρεση γίνεται σε συνδυασμό με τη χορήγηση ανοσοσφαιρινών τόσο πριν τη μεταμόσχευση όσο και μια εβδομάδα μετά την επέμβαση Kim, et al. (2014).

Η προετοιμασία πριν τη μεταμόσχευση είναι μια χρονοβόρα διαδικασία αλλά απαραίτητη για τη βέλτιστη πορεία της νεφρικής μεταμόσχευσης. Όλοι οι υποψήφιοι λήπτες υποβάλλονται σε διεξοδικό έλεγχο για την καταλληλότητα της κατάστασης της υγείας τους για την μεταμόσχευση νεφρού, όπου πραγματοποιείται μέσω μιας σειράς ιατρικών εξετάσεων. Το κυριότερο ρόλο, για να κριθεί η καταλληλότητα για την μεταμόσχευση νεφρού, παίζει η ομάδα αίματος και η ιστοσυμβατότητα, είναι βασικό να καθοριστεί η ομάδα αίματος του δότη και των υποψήφιων ληπτών πριν την μεταμόσχευση. Οι ομάδες αίματος (A, B, AB, 0) ταυτοποιούνται με τα ερυθρά αιμοσφαίρια του δότη και του λήπτη. Επίσης στον προσδιορισμό της ομάδας αίματος λαμβάνεται υπόψη ο παράγοντας Rhesus. Αν η ομάδα αίματος ενός δότη δεν είναι συμβατή με την ομάδα

αίματος του λήπτη συνιστάται περαιτέρω συζήτηση με τον νεφρολόγο (για συνεδρία πλασμαφαίρεσης) Παπαλάμπρος (2011).

Απαραίτητο είναι να ταιριάζουν τα λευκά αιμοσφαίρια, αυτό αποκαλείται ιστική τυποποίηση και διασταύρωση-cross match. Η ιστική τυποποίηση και διασταύρωση περιλαμβάνει το συνταίριασμα ενός τύπου λευκού αιμοσφαιρίου που ονομάζεται λευκοκύτταρο. Τα κύτταρα του σώματος έχουν ειδικούς δείκτες (πρωτεΐνες) στις επιφάνειες τους που αποκαλούνται αντίγονα και ο ρόλος τους είναι να απορρίπτουν ή να αποδέχονται ιστούς και όργανα είτε μέσω μεταμόσχευσης είτε μέσω μετάγγισης. Το σύστημα αυτό ονομάζεται μείζων σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας, στον ανθρώπινο οργανισμό και εκεί βρίσκονται τα HLA.

Το μείζων σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας καθορίζει τον ιστικό τύπο του κάθε ατόμου, προσδιορίζει δηλαδή την μοριακή του ταυτότητα. Τα HLA κληρονομούνται και αποτελούνται από 4 ομάδες, HLA-A που αποτελείται από 15 διαφορετικά αντιγόνα, το HLA-B που αποτελείται από περισσότερα από 30 αντιγόνα, το HLA-C με 6 αντιγόνα και με 11 στο HLAD. Το κάθε άτομο κληρονομεί δύο αντιγόνα σε κάθε θέση ένα από κάθε γονέα. Όσο πιο στενή είναι η αντιστοιχία των αντιγόνων μεταξύ του δότη και του λήπτη τόσο καλύτερη είναι η πιθανότητα επιτυχούς μεταμόσχευσης, αυτό ισχύει για μεταμόσχευση τόσο από ζωντανούς όσο και από αποβιώσαντες δότες. Για να προχωρήσει η μεταμόσχευση πρέπει να υπάρχει αρνητική διασταύρωση, δηλαδή όταν το αίμα του δότη αναμιγνύεται με το αίμα του λήπτη να μην υπάρχει αντίδραση(αρνητική διασταύρωση, negative cross match) Παπαλάμπρος (2011).

Το σύστημα HLA crossmatch (διασταύρωση) είναι από τις βασικότερες δοκιμές που προηγούνται των μεταμοσχεύσεων οργάνων. Η σημασία του crossmatch είναι μεγάλη και θεωρείται ως μια μικρή δοκιμή «εξωσωματικής» μεταμόσχευσης. Με την εξέταση crossmatch εκτιμάται η πιθανότητα για απόρριψη πριν την μεταμόσχευση και καθορίζεται ο βαθμός της πιθανής αποδοχής του μοσχεύματος από το σώμα του λήπτη. Στην περίπτωση που το crossmatch είναι θετικό το ανοσολογικό σύστημα του λήπτη φανερώνει την ικανότητα να λειτουργήσει επιθετικά και πιθανόν να απορρίψει το μόσχευμα. Αντίθετα, ένα αρνητικό crossmatch φανερώνει την έλλειψη αντισωμάτων του πιθανού λήπτη στα HLA μόρια του δότη, πράγμα που συνεπάγεται μεγάλη πιθανότητα επιτυχίας για την μεταμόσχευση. Το αποτέλεσμα του crossmatch είναι καθοριστικό για την επιλογή του λήπτη ή την αποτροπή της μεταμόσχευσης, γι' αυτό κάθε νεφρός προς μεταμόσχευση έχει τουλάχιστον δύο έως τέσσερις υποψήφιους λήπτες που υποβάλλονται ταυτόχρονα στην δοκιμή.

Η αντιστοίχιση HLA παραμένει και σήμερα ένας δείκτης ανοσολογικού κινδύνου και έχει κάποια συνάφεια μακροπρόθεσμα για την μεταμόσχευση. Ωστόσο, η σημασία της αντιστοίχισης HLA για

αυτό το μακροπρόθεσμο έχει γίνει σχετικά μικρή, πιθανώς λόγω της σχετικής ασφάλειας της τρέχουσας ανοσοκαταστολής και της στενής παρακολούθησης μετά τη μεταμόσχευση (Roach, Bock and Goebel, 2017).

Οι εξετάσεις που γίνονται στον προμεταμοσχευτικό έλεγχο για την προετοιμασία του παιδιατρικού λήπτη νεφρικού μοσχεύματος αλλά και του δότη είναι:

Καρδιακός έλεγχος: ηλεκτροκαρδιογράφημα, υπερηχογράφημα καρδιάς.

Εκτίμηση για αγγειακή προσπέλαση: υπερηχογράφημα σφαγιτίδων και καρωτίδων, υπέρηχος και αζονική τομογραφία κάτω κοίλης φλέβας, κοιλιακής αορτής και μεγάλων αγγείων των κάτω άκρων.

Απεικονιστικός έλεγχος: υπερηχογράφημα κοιλίας και νεφρών, ακτινογραφία θώρακος. Οι πρόσθετες εξετάσεις έχουν να κάνουν με το ιστορικό του παιδιού.

Κυστεογραφία και ουροδυναμικός έλεγχος.

Γενική εξέταση αίματος.

Πλήρη έλεγχο του μεταβολισμού.

Ανοσολογικό προφίλ: ομάδα αίματος και Rh, HLA (A, B, C, DR, DQ) ταυτοποίηση, ανίχνευση κυτταροτοξικών αντισωμάτων.

Ιολογικός έλεγχος: ηπατίτιδα B, ηπατίτιδα C, HIV, κυτταρομεγαλοϊού (CMV), ιός Epstein-Barr (EBV), ιός της ανεμοβλογιάς- ζωστήρα (VZV), ιός του απλού έρπητα (HSV), ιλαρά. Τα παιδιά που δεν έχουν αντισώματα έναντι του CMV, VZV και EBV διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πρωτογενούς λοίμωξης μετά τη μεταμόσχευση, ιδιαίτερα εάν λάβουν νεφρούς από δότες οι οποίοι είναι οροθετικοί για τους ιούς αυτούς.

Mantoux(φυματινοαντίδραση): εκτίμηση της εμβολιαστικής κάλυψης σύμφωνα με το Εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών.

Έλεγχος πήξης και έλεγχος για κληρονομική θρομβοφιλία.

Λιπιδαιμικό και ηπατικό προφίλ.

Θυρεοειδικός έλεγχος: μέτρηση θυρεοειδικών ορμονών, υπερηχογράφημα θυρεοειδούς, σπινθηρογράφημα.

Νευρολογική και ψυχιατρική εκτίμηση.

Οφθαλμολογική εκτίμηση

Οδοντιατρική εκτίμηση

Δερματολογική εκτίμηση

Ωτορινολαρυγγολογική εκτίμηση

Αλλεργιολογική εκτίμηση

Σπιρομέτρηση.

Σχετικά με τους παιδιατρικούς ασθενείς στο κομμάτι της προετοιμασίας για την μεταμόσχευση νεφρού δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην κατάσταση της ανοσοποίησης τους για την προστασία από λοιμώδη νοσήματα δεδομένου ότι σε ανοσοκατασταλμένους μεταμοσχευμένους ο εμβολιασμός μπορεί να μην είναι αποτελεσματικός και για αυτό είναι προτιμότερο να γίνεται πριν τη μεταμόσχευση. Οι παιδιατρικοί υποψήφιοι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος(οικογένεια) πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο ενημερωμένοι σχετικά με τους εμβολιασμούς πριν από τη μεταμόσχευση και την χορήγηση όλων των εμβολίων που συνιστώνται από το Εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών. Γνωστό είναι ότι τα παιδιά με ΧΝΝΤΣ μπορεί να παρουσιάσουν μειωμένη ανοσιακή απόκριση και μειωμένη διάρκεια ανοσίας, μπορεί να χρειαστούν υψηλότερες αρχικές δόσεις ή και επιπλέον δόσεις. Για αυτό γίνεται η παρακολούθηση των τίτλων αντισωμάτων και ίσως η χορήγηση αναμνηστικών δόσεων εμβολίων (Roach, Bock and Goebel, 2017).

Τα ποσοστά εμβολιασμού κατά του πνευμονιόκοκκου μεταξύ των παιδιών που λαμβάνουν μεταμόσχευση νεφρού παραμένουν χαμηλά, είναι σημαντικό να εμβολιάζονται τα παιδιά πριν από τη μεταμόσχευση έτσι ώστε να προστατεύονται πριν λάβουν ανοσοκαταστολή. Η πνευμονιοκοκκική νόσος εμφανίζεται συνήθως ως οξεία μέση ωτίτιδα αλλά μπορεί να οδηγήσει σε πιο σοβαρές για τη ζωή ασθένειες όπως η πνευμονία, η σήψη και η μηνιγγίτιδα. Τα παιδιά με ανοσοκαταστολή (μετά από μεταμόσχευση νεφρού) διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο για σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα από διηθητικές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις. Ο αριθμός των δόσεων κάθε εμβολίου και το χρονικό διάστημα μεταξύ των εμβολιασμών εξαρτώνται από την ηλικία του παιδιού και το ιστορικό εμβολιασμού. Η διαδοχική χορήγηση του PCV13 και PPSV23 βασίζεται στο ότι το PCV13 δρα ως εκκινητής που ενισχύεται από το PPSV23 Malone, et al. (2016).

Μετά τη μεταμόσχευση μπορούν να γίνουν όλα τα εμβόλια, γενικά όμως αποφεύγεται η χορήγηση από ζώντες εξασθενημένους ιούς. Οι ανοσοποιήσεις μπορούν να γίνουν αφού τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχουν φθάσει σε χαμηλά επίπεδα συντήρησης τυπικά στους 6 έως 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, το παιδί δεν θα πρέπει να εμβολιαστεί για τους 3 πρώτους μήνες μετά την μεταμόσχευση και το εμβόλιο κατά της γρίπης χορηγείται ετησίως (Dharnidharka, Fiorina and Harmon, 2014).

Ο προεγχειρητικός έλεγχος για κληρονομική θρομβοφιλία αν και δεν συνιστάται στους ενήλικες ίσως να είναι χρήσιμος στα παιδιά. Τα παιδιά, κυρίως τα μικρότερα των 6 ετών, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικής θρόμβωσης του νεφρικού μοσχεύματος σε σχέση με τους ενήλικες λόγω της μειωμένης διαμέτρου των νεφρικών αγγείων συγκριτικά με αυτά του δότη του νεφρικού μοσχεύματος και της δυσκολίας των αγγειακών αναστομών σε ένα σχετικά μικρό εγχειρητικό πεδίο (Andrassy, Zeier and Andrassy, 2004).

Για μεταμόσχευση νεφρού ελέγχονται οι νεφροί, οι ουρητήρες και η ουροδόχος κύστη με υπερηχογράφημα. Σε ιστορικό ουρολοιμώξεων, χειρουργικής επέμβασης οργάνων του ουροποιητικού συστήματος ή ακράτειας ούρων ενδείκνυται κυστεουρηθρογραφία. Αν υπάρχει υποψία δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης οι ουροδυναμικές εξετάσεις αποτελούν ουσιαστικό συστατικό της προμεταμοσχευτικής διαδικασίας. Αυτές οι δοκιμές παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά του εξωστήρα μυός, τον όγκο της ουροδόχου κύστης, τον υπολειπόμενο όγκο ούρων και τη διαρροή ούρων. Πριν από την εμφύτευση ενός μεταμοσχευτικού ουρητήρα σε μια μη φυσιολογική κύστη ο χειρουργός θα πρέπει να είναι βέβαιος ότι η απόφραξη του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος και η νευρογενής δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης έχουν αποκλειστεί ή αντιμετωπιστεί. Η αντιμετώπισή του ουρολογικού προβλήματος επιβάλλεται πριν τη λήψη του νεφρικού μοσχεύματος, προτείνεται να πραγματοποιείται τουλάχιστον 3 με 6 μήνες πριν τη μεταμόσχευση Penna and Elder (2011).

Απόλυτη αντένδειξη του παιδιατρικού ασθενή για την εγγραφή στη λίστα μεταμοσχεύσεων αποτελεί η ύπαρξη κακοήθειας με ανάγκη χημειοθεραπείας και η παρουσία οξείας ή χρόνιας ενεργής λοίμωξης. Η μεταμόσχευση αντενδείκνυται επίσης σε παιδιά τα οποία πάσχουν από ενεργό συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο ή το σύνδρομο Goodpasture, διότι θα βλάψουν το μόσχευμα. Τα παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια από FSGS, μεμβρανο-πολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο και πορφύρα Henoch-Schoenlein διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής της νόσου μετά τη μεταμόσχευση. Το ποσοστό επιτυχίας της μεταμόσχευσης νεφρού σε πολύ μικρά παιδιά, μικρότερα του ενός έτους είναι μικρότερο απ' αυτό των μεγαλύτερων παιδιών. Σ' αυτές τις ηλικίες συνιστάται η συνεχής περιτοναϊκή κάθαρση με την τοποθέτηση περιτοναϊκού καθετήρα Tenckhoff καθώς η αιμοκάθαρση είναι δύσκολη σε πολύ μικρά παιδιά Γαρδίκης (2015).

3.7 Τι συμβαίνει κατά την διάρκεια της μεταμόσχευσης νεφρού και μετά την ολοκλήρωση της

Η ενδελεχής αξιολόγηση και προετοιμασία πριν από τη μεταμόσχευση, η σχολαστική χειρουργική τεχνική και η βέλτιστη φροντίδα μετά τη μεταμόσχευση έχουν συμβάλει σε εξαιρετικά βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στα παιδιά μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Σε

αντίθεση με τα μοσχεύματα καρδιάς και ήπατος, το μόσχευμα νεφρού τοποθετείται σε διαφορετική θέση από το εγγενές όργανο με δυσλειτουργία και το εγγενές όργανο παραμένει στη θέση του.

Η χειρουργική επέμβαση για μεταμόσχευση νεφρού σε παιδί με σωματικό βάρος άνω των 30kg είναι πανομοιότυπη με αυτή του ενήλικα. Ωστόσο, σε ένα παιδί με σωματικό βάρος μικρότερο από 10kg χρειάζεται μια μέση κοιλιακή τομή (Dharnidharka, Fiorina and Harmon, 2014). Ο χώρος μεταξύ του περιτόναιου και της υποδόριας περιτονίας είναι περιορισμένος επομένως ο νεφρός τοποθετείται ενδοπεριτοναϊκά με μικρό κίνδυνο να μεταναστεύσει σε άλλο σημείο της κοιλιακής κοιλότητας. Όταν τοποθετείται σε μια μικρή παιδιατρική κοιλιά ένας ενήλικος νεφρός μπορεί να είναι τόσο συγκριτικά μεγάλος ώστε να καθιστά αδύνατο το κλείσιμο της κοιλιάς. Επίσης είναι γνωστό ότι η πιθανή υπερβολική πίεση μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο κοιλιακών διαμερισμάτων επηρεάζοντας την αιμάτωση του μοσχεύματος (Donati-Bourne, Roberts and Coleman, 2014). Το πλεονέκτημα της τοποθέτησης του μοσχεύματος εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας από ενήλικα δότη σε μικρό παιδί έχει να κάνει με την βελτιωμένη πρόσβαση στα μεγάλα αγγεία καθώς και αύξηση του χώρου εργασίας για τον χειρουργό που εκτελεί ασφαλείς αγγειοαναστομώσεις. Σε παιδιά με σωματικό βάρος από 10 έως 30kg οι χειρουργοί εξατομικεύουν τις θέσεις τομής και αλλομοσχεύματος και τις αναστομώσεις των αιμοφόρων αγγείων με βάση την ανατομία του παιδιού Gunawardena, et al. (2021).

Η εξωπεριτοναϊκή προσέγγιση ως νέα μέθοδος έχει πολλά πλεονεκτήματα σε σχέση με την παραδοσιακή διαδικασία, διατηρείται η περιτοναϊκή κοιλότητα για πιθανή μελλοντική εξωνεφρική κάθαρση εάν αυτό καταστεί ξανά απαραίτητο καθώς και ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος από την προσκόλληση στο μέλλον. Επιπλέον, συλλογές όπως μετεγχειρητικά αποστήματα θα είναι αυτοτελείς εξωπεριτοναϊκά και πιθανότερα να επιδέχονται διαδερμική παροχέτευση (Donati-Bourne, Roberts and Coleman, 2014).

Το μόσχευμα αφαιρείται μαζί με τις αρτηρίες, τις φλέβες και ένα μέρος του ουρητήρα, τα οποία διατηρούνται σε ειδικό ψυχρό διάλυμα μέχρι την έναρξη της μεταμόσχευσης. Η επέμβαση διαρκεί 3-4 ώρες. Πριν τη μεταμόσχευση τοποθετείται φλεβική γραμμή για τη χορήγηση υγρών και φαρμάκων κατά τη διάρκεια της επέμβασης και μετά από αυτήν. Στον ζώντα δότη η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιείται είτε με ανοιχτή επέμβαση είτε με λαπαροσκοπική κυρίως για την μείωση του μετεγχειρητικού πόνου και των επιπλοκών. Στους ενήλικες η νεφρική αρτηρία του δότη είναι αναστομωμένη είτε ως προς την εξωτερική λαγόνια αρτηρία του λήπτη είτε στην εσωτερική λαγόνια αρτηρία από άκρο σε άκρο. Για τα μεγαλύτερα παιδιά η διαδικασία αναστόμωσης δεν διαφέρει σημαντικά από την τεχνική των ενηλίκων (Donati-Bourne, Roberts and Coleman, 2014).

Η αναστόμωση της νεφρικής αρτηρίας και της φλέβας σε παιδιατρικά αγγεία μικρού διαμετρήματος είναι μια τεχνικά απαιτητική εργασία και τέτοιες αναστομώσεις διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θρόμβωσης. Οι νεφροί του λήπτη παραμένουν στη θέση τους και το μόσχευμα τοποθετείται σε ετερότοπη θέση συνήθως εξωπεριτοναϊκά στην πύελο (λαγόνιο βόθρο) και η νεφρική αρτηρία αναστομώνεται με την έξω λαγόνια αρτηρία ενώ η νεφρική φλέβα αναστομώνεται με την έξω λαγόνια φλέβα του λήπτη. Σε βρέφη και μικρά παιδιά μπορεί να αυξάνεται το μέγεθος των αγγείων καθιστώντας τα ακατάλληλα για αναστόμωση. Η εναλλακτική είναι η χρήση μεγαλύτερου αγγείου όπως η αορτή, η κοινή λαγόνια αρτηρία και η κάτω κοίλη φλέβα για φλεβική αναστόμωση. Ο ουρητήρας συνδέεται με έναν από τους ουρητήρες του λήπτη ή απευθείας στην κύστη με την τεχνική του τούνελ ώστε να αποτραπεί η παλινδρόμηση (Donati-Bourne, Roberts and Coleman, 2014).

Οι εγγενείς νεφροί αφήνονται στη θέση τους και δεν αφαιρούνται ως μέρος της μεταμόσχευσης νεφρού. Η μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή πραγματοποιείται σε παιδιατρικούς υποψήφιους για μεταμόσχευση εάν οι εγγενείς νεφροί αποτελούν απειλή για την επιβίωση του παιδιού ή του μοσχεύματος μετά τη μεταμόσχευση. Οι ενδείξεις για τέτοια νεφρεκτομή σε παιδιά αφορά περιπτώσεις με μαζική πρωτεϊνουρία, πολυουρία, υπέρταση ανθεκτική στην φαρμακευτική αντιμετώπιση, υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις με διάταση του ανώτερου συστήματος, κακοήθεια ή καταστάσεις που συνεπάγονται με υψηλό κίνδυνο μελλοντικής κακοήθειας και κυστικής νεφρικής νόσου που περιορίζει τον χώρο. Η μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή βοηθάει στην μείωση της απώλειας πρωτεϊνών και υγρών και μπορεί να είναι ωφέλιμη σε ασθενείς που εμφανίζουν συχνά υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Έχει αποδειχθεί ότι η πολυουρία, η πρωτεϊνουρία και οι λοιμώξεις μειώνονται με μονόπλευρη νεφρεκτομή Ghane Sharbaf, et al. (2012).

Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένα μειονεκτήματα της προ-μεταμοσχευτικής νεφρεκτομής, η ανουρία μετά από αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή θα περιπλέξει το ισοζύγιο υγρών και την οξεοβασική ισορροπία οδηγώντας στην εξωνεφρική κάθαρση. Η παραγωγή ερυθροποιητίνης και βιταμίνης D από τους εγγενείς νεφρούς χάνεται και αυτό επιδεινώνει την νεφρική αναιμία και τη νόσο των ανόργανων οστών. Η νεφρεκτομή μπορεί να γίνει ως μια σταδιακή διαδικασία όπου η μεταμόσχευση ακολουθεί τη νεφρεκτομή, μπορεί να γίνει και τη στιγμή της μεταμόσχευσης. Ακόμη υπάρχει η επιλογή της διεξαγωγής νεφρεκτομής μόνο του ενός νεφρού πριν από τη μεταμόσχευση και η αφαίρεση του υπόλοιπου νεφρού τη στιγμή της μεταμόσχευσης. Αυτή η μέθοδος διατηρεί τη λειτουργία του εναπομείναντος νεφρού και μπορεί να επιτρέψει την προληπτική μεταμόσχευση Gunawardena, et al. (2021).

Μετά την επέμβαση το παιδί θα παραμείνει αρκετές ημέρες στο νοσοκομείο και αρκετές εβδομάδες στο σπίτι για πλήρη ανάρρωση. Το μόσχευμα μπορεί να χρειαστεί κάποιες ημέρες ή ακόμα και κάποιες εβδομάδες για να αρχίσει να λειτουργεί φυσιολογικά με αποτέλεσμα αν χρειάζεται να συνεχίζεται η εξωνεφρική κάθαρση μέχρι να έχει την πλήρη λειτουργικότητα ο νεφρός. Το παιδί θα λαμβάνει καθημερινά φάρμακα (ανοσοκατασταλτικά) για να προληφθεί η απόρριψη του μοσχεύματος αλλά και η μείωση της αντίστασής σε λοιμώξεις. Μετά τη μεταμόσχευση θα πρέπει να έχει διαιτητικούς περιορισμούς δηλαδή μια σωστή και ισορροπημένη διατροφή. Ακόμα και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού είναι σημαντικό να συνεχίσει το παιδί τις τακτικές επισκέψεις στον ιατρό που τον παρακολουθεί και να λαμβάνει την φαρμακευτική αγωγή όπως έχει συνταγογραφηθεί.

Η διαχείριση των νεφρών, των υγρών και των ηλεκτρολυτών στην περίοδο μετά τη μεταμόσχευση είναι κρίσιμη. Η υπερφόρτωση υγρών μπορεί να οδηγήσει σε υπέρταση και πνευμονικές επιπλοκές ενώ η μείωση του όγκου μπορεί να επηρεάσει ενδοαγγειακά και να αυξήσει τον κίνδυνο θρόμβωσης. Παρακολούθηση της παραγωγής των ούρων, της αρτηριακής πίεσης και η αντικατάσταση υγρών βοηθούν κυρίως στην διαχείριση των υγρών (Roach, Bock and Goebel, 2017).

Μετά την επέμβαση οι επιπλοκές οι οποίες είναι σπάνιες και πρέπει να αντιμετωπιστούν άμεσα δηλαδή απαιτούν γρήγορη επιστροφή στο χειρουργείο για διάσωση του μοσχεύματος είναι η αγγειακή θρόμβωση και η διαφυγή ούρων. Η καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος καθώς και η απόρριψη παραμένει η πιο συχνή αιτία απώλειας του μοσχεύματος σε παιδιά και σε ενήλικες. Η απόρριψη μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια. Όπως με κάθε επέμβαση, ο κίνδυνος επιφανειακής ή βαθιάς μόλυνσης του τραύματος υπάρχει και είναι υψηλή στον πληθυσμό των μεταμοσχεύσεων λόγω ανοσοκαταστολής (Roach, Bock and Goebel, 2017).

Θρόμβωση νεφρικών αγγείων(νεφρικής αρτηρίας, νεφρικής φλέβας): συμβαίνει σπάνια και μπορεί να οφείλεται σε κάκωση ενδοθηλίου κατά την έκπλυση του μοσχεύματος, σε μετεγχειρητική αναστομωτική βλάβη, στην υπερπηκτικότητα του λήπτη και στην υπεροξεία απόρριψη. Εκδηλώνεται με ξαφνική διακοπή της παραγωγής ούρων και με επίμονα αυξημένα επίπεδα της κρεατινίνης στον ορό. Η διάγνωση της θρόμβωσης επιβεβαιώνεται με υπερηχογράφημα. Άμεσα γίνεται χειρουργική επέμβαση για αφαίρεση του θρόμβου αν και η πιθανότητα διάσωσης του νεφρού είναι μικρή Gunawardena, et al. (2021).

Διαφυγή των ούρων: η ρήξη της αναστόμωσης του ουρητήρα με την ουροδόχο κύστη έχει ως αποτέλεσμα τη διαρροή ούρων στον περινεφρικό χώρο. Μπορεί να οφείλεται είτε λόγω χειρουργικού σφάλματος είτε από ισχαιμία του περιφερικού ουρητήρα. Εάν η διαρροή είναι μικρή, η προσωρινή εκτροπή των ούρων με νεφροστομία και ο καθετηριασμός της κύστης με Folley-

καθετήρα στις περισσότερες των περιπτώσεων αποτελούν τρόπους προς αντιμετώπιση της επιπλοκής. Εάν όμως η διαρροή είναι μεγάλη ή επίμονη, θα πρέπει να γίνει χειρουργική διόρθωση της αναστόμωσης Γαρδίκης (2015).

Καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος: η συχνότητα ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο της δωρεάς και αρκετούς κλινικούς και ανοσολογικούς παράγοντες κινδύνου. Σε καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος συχνή είναι η απαίτηση αιμοκάθαρσης κατά τις πρώτες 7 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Ο κύριος μηχανισμός σχετίζεται με τον τραυματισμό, ισχαιμία, επαναιμάτωση ο οποίος περιλαμβάνει μικροαγγειακή φλεγμονή των κυττάρων. Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί παράγοντες κινδύνου πριν εντός και μετά τη μεταμόσχευση για την καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος και αυτοί σχετίζονται με την ηλικία του δότη(μεγαλύτερη ηλικία του δότη), τη μεγαλύτερη διάρκεια της χρόνιας αιμοκάθαρσης πριν από τη μεταμόσχευση, τον υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος τόσο του δότη όσο και του λήπτη, την καρδιαγγειακή αστάθεια, πιθανή νεφροτοξικότητα φαρμάκων, χειρουργικά προβλήματα και η υπερανοσοποίηση του λήπτη. Η κλινική εικόνα μπορεί να ποικίλλει από πλήρη ανουρία, ολιγουρία έως φυσιολογική εκροή ούρων χωρίς μείωση της συγκέντρωσης κρεατινίνης ορού. Εάν υπήρχε ανουρία πριν από τη μεταμόσχευση η αξιολόγηση της εκροής ούρων μετά τη μεταμόσχευση είναι εύκολη σε σύγκριση με λήπτες με υψηλή υπολειμματική διούρηση από τους νεφρούς. Η διαφοροποίηση των αιτιών της πρώιμης νεφρικής δυσλειτουργίας μεταξύ καθυστερημένης λειτουργίας μοσχεύματος και οξείας απόρριψης μπορεί να είναι δύσκολη σε πλήρη ανουρία και η νεφρική βιοψία είναι το πιο αξιόπιστο εργαλείο σε αυτές τις περιπτώσεις Grenda (2016).

Η υπεροξεία απόρριψη: συμβαίνει εντός λεπτών ή ωρών από την επέμβαση και τοποθέτηση του μοσχεύματος. Προκαλείται από προσχηματισμένα αντισώματα που στρέφονται ενάντια στα αντίγονα του ABO συστήματος του δότη ή στα αντίγονα του συστήματος HLA του ενδοθηλίου του μοσχεύματος. Προκαλείται ενεργοποίηση η διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, θρόμβωση, νέκρωση και απώλεια του μοσχεύματος που απαιτεί νεφρεκτομή.

Η επιταχυνόμενη απόρριψη: συμβαίνει σε διάστημα ημερών, μέσω ενεργοποίησης της κυτταρικής ή της χημικής ανοσίας. Υπάρχει κάποια πρωτοπαθής δυσλειτουργία ή ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και το μόσχευμα απορρίπτεται.

Η οξεία απόρριψη: είναι η απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος απέναντι στο ξένο μόσχευμα, είναι συχνότερη τους τρεις πρώτους μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Εκδηλώνεται με αιφνίδια μείωση της νεφρικής λειτουργίας, αύξηση της τιμής της κρεατινίνης ορού, με πυρετό, πόνο στους μύες και την περιοχή του μοσχεύματος ενώ μειώνεται σημαντικά η ποσότητα των ούρων. Η διάγνωση τίθεται με την βιοψία του μοσχεύματος. Η αντιμετώπιση της απόρριψης είναι

η χορήγηση ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών για τρεις ημέρες και η σταδιακή μείωση της δόσης. Αν η οξεία απόρριψη που συμβαίνει δεν απαντά στα κορτικοστεροειδή αντιμετωπίζεται με την χορήγηση αντιλεμφοκυτταρικών αντισωμάτων Inker, et al. (2014).

Η χρόνια απόρριψη: ορίζεται ως χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος, στην παθογένεια της μπορούν να συμπεριληφθούν τόσο ανοσιακά όσο και μη ανοσιακά αίτια. Μπορεί να εμφανιστεί σε διάστημα λίγων εβδομάδων και αποτελεί την κύρια αιτία απώλειας του μοσχεύματος. Αρκετοί παράγοντες συμμετέχουν στην παθογένεια όπως η ηλικία του λήπτη, τα χαρακτηριστικά του δότη και παράγοντες ιστοσυμβατότητας. Συνήθως τα παιδιά είναι ασυμπτωματικά αλλά μπορεί να εκδηλωθεί με αύξηση της τιμής της κρεατινίνης, προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που καταλήγει τελικά σε συμπτωματολογία ουραιμίας, κάποιου βαθμού λευκωματουρίας και υπέρτασης. Η διάγνωση της χρόνιας απόρριψης τίθεται με διαδερμική βιοψία. Δυστυχώς δεν μπορεί να ανασταλεί η εξελικτική διαδικασία στην χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος Inker, et al. (2014).

Η χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος: είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων που σχετίζονται είτε με τον δότη και τον λήπτη του νεφρικού μοσχεύματος είτε με μεταμοσχευτικούς παράγοντες. Η αρνητική επίδραση της υπέρτασης στη μακροπρόθεσμη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος σε παιδιατρικούς ασθενείς, η παχυσαρκία και η μακροχρόνια χορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων είναι μερικοί από τους παθογενετικούς μηχανισμούς. Η 24ώρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης σε μεταμοσχευμένους παιδιατρικούς ασθενείς. Η μείωση της παχυσαρκίας και η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής είναι απαραίτητες για τη μακροπρόθεσμη επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος (Καραβά, Σταμπουλή και Παπαχρήστου, 2017).

Επιμόλυνση τραύματος: η περιεγχειρητική χορήγηση αντιβιοτικών και η χρήση δόσεων κορτικοστεροειδών έχει μειώσει τον κίνδυνο μόλυνσης του τραύματος στη μεταμόσχευση νεφρού. Εκδηλώνεται συνήθως εντός λίγων ημερών μετά τη μεταμόσχευση με οίδημα, ερυθρότητα και πυώδη εκροή από την τομή. Συνήθως η διάγνωση είναι προφανής και δεν απαιτούνται περαιτέρω εργαστηριακές ή απεικονιστικές εξετάσεις. Ένα παιδί με εμπύρετο, ερύθημα και ευαισθησία στην περιοχή του τραύματος θα πρέπει να υποβάλλεται σε υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία της πύελου ή της κοιλιάς για πιθανή μολυσμένη περινεφρική συλλογή. Σ' αυτήν την περίπτωση απαιτείται άμεση χειρουργική παροχέτευση και χορήγηση αντιβίωσης Γαρδίκης (2015). Άλλες μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι η λεμφοκλήλη, η στένωση νεφρικής αρτηρίας και η απόφραξη του ουρητήρα.

Λεμφοκήλη: είναι η συσσώρευση λεμφικού υγρού γύρω από το νεφρό. Το λεμφικό υγρό προέρχεται, είτε από τα λεμφαγγεία του μοσχεύματος, είτε από τα λεμφαγγεία του λήπτη τα οποία κόπηκαν κατά τη διάρκεια της παρασκευής των μεγάλων αιμοφόρων αγγείων. Μερικοί χειρουργοί τοποθετούν το νεφρό εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας ώστε το λεμφικό υγρό να απορροφηθεί από το περιτόναιο. Εκδηλώνεται με διόγκωση πάνω από το μόσχευμα, πόνο, υψηλά επίπεδα λιπιδίων και αριθμό λευκοκυττάρων και μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε μεγάλες λεμφοκήλες μπορεί να παρουσιαστεί συμπίεση του ουρητήρα και του μοσχεύματος οδηγώντας σε απόφραξη. Το υπερηχογράφημα αποτελεί την εξέταση εκλογής για την απεικόνιση της λεμφοκήλης. Η αντιμετώπιση της λεμφοκήλης περιλαμβάνει την ανοιχτή ή λαπαροσκοπική παροχέτευση με τη δημιουργία ενός περιτοναϊκού παράθυρου (επικοινωνία μεταξύ της περινεφρικής συλλογής και της περιτοναϊκής κοιλότητας) Γαρδίκης (2015).

Στένωση της νεφρικής αρτηρίας: η στένωση της νεφρικής αρτηρίας είναι πιθανό να δημιουργηθεί από την αναστόμωση (βλάβη ενδοθηλίου, κακή τεχνική) οδηγώντας στην στένωση στο σημείο της αναστόμωσης και την συστολή της νεφρικής αρτηρίας. Επίσης η κυκλοσπορίνη προκαλεί αύξηση του τόνου των λείων μυών των αρτηριδίων του νεφρού οδηγώντας συνήθως σε υπέρταση μετά τη μεταμόσχευση. Όταν απαιτούνται συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων για τον έλεγχο της πίεσης του αίματος ή ο έλεγχος της υπέρτασης είναι αδύνατος θα πρέπει να διερευνηθεί η πιθανότητα στένωσης της νεφρικής αρτηρίας. Η ψηφιακή αγγειογραφία επιβεβαιώνει τη διάγνωση Γαρδίκης (2015).

Απόφραξη του ουρητήρα: η απόφραξη της παροχέτευσης των ούρων μπορεί να προκληθεί από χειρουργικό σφάλμα ή από ισχαιμία του περιφερικού ουρητήρα. Πιο συχνά συμβαίνει στο σημείο της αναστόμωσης του ουρητήρα με την ουροδόχο κύστη. Τα παιδιά που λαμβάνουν μόσχευμα από νεαρούς δότες < 6 ετών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για απόφραξη του ουρητήρα και διαφυγή ούρων λόγω ισχαιμίας του ουρητήρα η οποία οφείλεται στην ανεπαρκή παροχή αίματος από τα λεπτά αγγεία του μοσχεύματος Γαρδίκης (2015). Εκδηλώνεται με μείωση της παραγωγής των ούρων και με μη πτώση της κρεατινίνης σε αναμενόμενα επίπεδα. Το υπερηχογράφημα δείχνει υδρονέφρωση στο μεταμοσχευμένο νεφρό. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τη διαστολή με μπαλόνι ή την ανοιχτή χειρουργική διόρθωση της ουρητηροκυστικής αναστόμωσης.

3.8 Ανοσοκατασταλτική φαρμακευτική αγωγή-παράγοντες κινδύνου, επιπτώσεις

Τα HLA είναι γλυκοπρωτεΐνες οι οποίες βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη όλων των εμπύρηνων κυττάρων. Αυτά τα αντιγόνα διαφέρουν μεταξύ των ανθρώπων και κωδικοποιούνται από γονίδια που βρίσκονται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6. Μετά από μία μεταμόσχευση ο λήπτης είναι εκτεθειμένος στα ξένα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας του μοσχεύματος. Τα μακροφάγα ή τα δενδριτικά κύτταρα (αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα) επεξεργάζονται αυτά τα αντιγόνα και τα παρουσιάζουν στα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα. Τα μακροφάγα απελευθερώνουν την ιντερλευκίνη-1, η οποία ενεργοποιεί τα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα τα οποία παράγουν κυτοκίνες(ιντερλευκίνη-2), οι οποίες διεγείρουν την παραγωγή των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων, των B-λεμφοκυττάρων και των κυττάρων που παράγουν αντισώματα. Η διέγερση της ανοσοποιητικής απόκρισης έχει ως αποτέλεσμα μία ταχεία ή σταδιακή προσβολή του ενδοθηλίου των αγγείων του μοσχεύματος με αποτέλεσμα την εμφάνιση της οξείας ή της χρόνιας απόρριψης του μοσχεύματος Broecker and Mengel (2014).

Εκτός από την περίπτωση που ο δότης και ο λήπτης είναι ομοζυγωτές δίδυμοι στις άλλες περιπτώσεις το μεταμοσχευμένο όργανο προκαλεί ανοσολογική αντίδραση που στοχεύει να αποβάλλει το ξένο σώμα. Γι' αυτό τον λόγο χορηγούνται ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που ελαχιστοποιούν την αντίδραση αυτή, καταστέλλουν μερικώς το ανοσοποιητικό σύστημα και τη φλεγμονώδη αντίδραση. Η ανοσοκατασταλτική αγωγή δηλαδή εμποδίζει την ανάπτυξη των μηχανισμών της κυτταρικής ή και της χημικής ανοσίας, καταστέλλοντας τις ανοσολογικές αντιδράσεις εναντίον των βακτηρίων, των μυκήτων και των κακοηθών κυττάρων. Ο στόχος της ανοσοκαταστολής είναι να διασφαλιστεί η μακροζωία του μοσχεύματος αποτρέποντας την απόρριψη και ελαχιστοποιώντας παράλληλα τις τοξικότητες που σχετίζονται με τη θεραπεία Balan, et al. (2021).

Η ανοσοκαταστολή μετά τη μεταμόσχευση περιλαμβάνει δύο φάσεις, την επαγωγική ανοσοκαταστολή που χορηγείται στην περιεγχειρητική περίοδο στον πρώτο χρόνο μεταμόσχευσης για την πρόληψη της πρώιμης απόρριψης και την ανοσοκαταστολή συντήρησης που στοχεύει στην αναστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και χορηγείται επ' αόριστων για την προώθηση της μακροχρόνιας επιβίωσης του μοσχεύματος. Η θεραπεία επαγωγής οδηγεί στην εξάντληση ή τροποποίηση των T-κυττάρων πριν από την παρουσίαση του αντιγόνου του δότη, ενώ η ανοσοκαταστολή συντήρησης περιλαμβάνει δύο ή περισσότερους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό για την επίτευξη συνέργειας και τον περιορισμό της τοξικότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία Balan, et al. (2021).

Κατά γενικό κανόνα η ανοσοκατασταλτική θεραπεία είναι πιο ισχυρή τους πρώτους 3 μετεγχειρητικούς μήνες και μειώνεται αργά στα επίπεδα συντήρησης 6-12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Σε παιδιά που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού η εξάντληση των T-κυττάρων ή ο ανταγωνιστής των υποδοχέων της ιντερλευκίνης-2 είναι το στήριγμα της επαγωγής. Η θεραπεία συντήρησης περιλαμβάνει τη χορήγηση αναστολέα της καλσινευρίνης σε συνδυασμό με αντιμεταβολίτη και κορτικοστεροειδή. Το σύμπλεγμα φαρμακευτικής ανοσοκατασταλτικής αγωγής το οποίο χρησιμοποιείται σήμερα είναι:

Κορτικοστεροειδή: Τα κορτικοστεροειδή (μεθυλοπρεδνιζολόνη, πρεδνιζόνη) αναστέλλουν την παραγωγή της ιντερλευκίνης-1. Η πρεδνιζόνη παίζει σημαντικό ρόλο στην αποτροπή της απόρριψης και η μεθυλπρεδνιζολόνη χορηγείται για άμεση θεραπεία οξείας απόρριψης σε δόση ενδοφλεβίως. Η μεθυλπρεδνιζολόνη χορηγείται σε δόση 10mg/kg ενδοφλεβίως, πριν από τη μεταμόσχευση. Σε σύντομο διάστημα, αυτή αντικαθίσταται με την από του στόματος χορήγηση πρεδνιζόνης, ενώ σε διάστημα 12 εβδομάδων γίνεται σταδιακή μείωση της δόσης ώστε αυτή να φτάσει τα 0,3 mg/kg/ημερησίως. Η μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή έχει παρενέργειες όπως υπερτρίχωση, ακμή, υπερλιπιδαιμία, άσηπτη νέκρωση κεφαλής του ισχίου, δυσανεξία στη γλυκόζη, καθυστέρηση της ανάπτυξης, γαστρίτιδα, γαστρικό έλκος, παχυσαρκία, καταρράκτη, εξασθένηση της διαδικασίας επούλωσης τραύματος και μεταβολή της διάθεσης. Στην προσπάθεια να αποφευχθούν αυτές οι παρενέργειες κυρίως της καθυστέρησης της ανάπτυξης στα μεταμοσχευμένα παιδιά, προτάθηκε η διακοπή ή ελαχιστοποίηση των κορτικοστεροειδών σε παιδιά με μεταμόσχευση νεφρού εντός του πρώτου έτους από τη μεταμόσχευση. Η πρακτική αυτή όμως αυξάνει τον κίνδυνο οξείας απόρριψης και απώλειας του μοσχεύματος. Στην περίπτωση της διακοπής των κορτικοστεροειδών χρησιμοποιούνται υψηλότερες δόσεις άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων όπως τακρόλιμους.

Αναστολείς καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους): εμποδίζουν την παραγωγή ή τη χρήση της ιντερλευκίνης-2, αναστέλλοντας την διέγερση των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων. Οι δοσολογίες διαφέρουν και εξατομικεύονται ανάλογα τον ασθενή.

Η κυκλοσπορίνη είναι ένα πεπτίδιο με ισχυρή ανοσοκατασταλτική δράση, επιβραδύνει τη μετάφραση του mRNA και ανακόπτει την αύξηση των T-λεμφοκυττάρων. Η δόση της είναι 14mg/kg/ημερησίως από το στόμα σε δύο δόσεις. Η δόση προσαρμόζεται, έτσι ώστε τα επίπεδα στο αίμα να είναι 325-400ng/mL. Πολύ μικρά παιδιά και άτομα με ταχύ μεταβολισμό του φαρμάκου μπορεί να χρειάζονται τρεις δόσεις την ημέρα για να διατηρούν ικανοποιητικά επίπεδα. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της κυκλοσπορίνης είναι η υπέρταση, η νεφροτοξικότητα, η

υπερτρίχωση, η υπερπλασία των ούλων, η νευροπάθεια, η αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις και ο αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας.

Το τακρόλιμους είναι ένα ισχυρό ανοσοκατασταλτικό που έχει την ίδια δράση με την κυκλοσπορίνη, είναι όμως 100 φορές πιο ισχυρό απ' ό,τι η κυκλοσπορίνη αλλά λιγότερο νεφροτοξικό. Η τυπική δόση είναι 0,2-0,3mg/kg/ημερησίως από το στόμα σε δύο δόσεις. Η δόση προσαρμόζεται έτσι ώστε τα επίπεδα στο αίμα να είναι 10-20ng/mL κατά το πρώτο έτος μετά τη μεταμόσχευση. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του τακρόλιμους είναι η νεφροτοξικότητα, η υπεργλυκαιμία, η υπερκαλιαιμία, η αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις και ο αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας.

Το σιρόλιμους καταστέλλει την κυτταρική και πολύ λιγότερο τη χημική ανοσία, χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα όπως με την κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους. Η δοσολογία για το σιρόλιμους καθορίζεται με βάση την ηλικία και το βάρος του παιδιού καθώς και από τον βαθμό κινδύνου για ανοσολογική απόρριψη. Για παιδιά κάτω των 13 ετών η δόση δεν έχει τεκμηριωθεί, για την ηλικία των 13 ετών και άνω και βάρους κάτω των 40kg η δόση εφόδου είναι 3mg/m² από το στόμα μία φορά την ημέρα και η δόση συντήρησης είναι 1mg/m². Η δόση ρυθμίζεται ώστε να διατηρούνται τα επίπεδα στο αίμα 8-15ng/mL. Για παιδιά ηλικίας 13 ετών και άνω με βάρος 40kg ή περισσότερο το σιρόλιμους χορηγείται όπως στους ενήλικες. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του σιρόλιμους είναι η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, το εξάνθημα, η αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις και ο αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας Inker, et al. (2014).

Αντιμεταβολίτες(μυκοφαινολάτη μοφετίλ, αζαθειοπρίνη): αναστέλλουν τη σύνθεση των πουρινών παρεμποδίζοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ έχει παρόμοιο τρόπο δράσης με την αζαθειοπρίνη, σημαντικό είναι ότι προλαμβάνει και αποτρέπει την απόρριψη. Δίνεται σε δόση 1.200mg/m²/ημερησίως από το στόμα σε δύο δόσεις. Οι ανεπιθύμητες παρενέργειες της μυκοφαινολάτης μοφετίλ είναι η ναυτία, ο εμετός, η αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις, η αλωπεκία, η ηπατοτοξικότητα, ο χολοστατικός ίκτερος, η μέτριου βαθμού τοξικότητα στο γαστρεντερικό σύστημα και η μερική καταστολή του μυελού των οστών.

Η αζαθειοπρίνη χορηγείται κάθε μέρα σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη μειώνοντας σταδιακά τη δόση της τελευταίας, συνήθως δίνεται σε δόση 1-2mg/kg από το στόμα μία φορά την ημέρα. Η αζαθειοπρίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και έτσι δεν επηρεάζεται η νεφρική λειτουργία. Οι ανεπιθύμητες παρενέργειες της αζαθειοπρίνης είναι η θρομβοπενία, η αλωπεκία, ο χολοστατικός ίκτερος, το καρκίνωμα του δέρματος, η ηπατοτοξικότητα, η λευκοπενία και η θρομβοπενία. Η δόση

μειώνεται όταν παρουσιάζεται λευκοπενία ή θρομβοπενία από την αζαθειοπρίνη. Εξαιτίας της εξειδίκευσης της μυκοφαινόλης μοφετίλ η αζαθειοπρίνη χρησιμοποιείται σπάνια σήμερα στο σχήμα ανοσοκαταστολής.

Αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα: τα αντισώματα αυτά παρεμποδίζουν τη λειτουργία των Τ-λεμφοκυττάρων είτε προκαλώντας λύση των λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα τη λευκοπενία, είτε παρεμποδίζοντας τη φυσιολογική λειτουργία των υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας αναστέλλοντας έτσι τη διέγερση των Τ-λεμφοκυττάρων τα οποία κατευθύνονται έναντι των αντιγόνων, είτε αυξάνοντας τα κατασταλτικά Τ-λεμφοκύτταρα. Τα αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα που χρησιμοποιούνται στη μεταμόσχευση είναι η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη, η μouroμονάμπη-CD3, η δακλιζουμάμπη και η βασιλιξιμάμπη. Αυτά τα αντισώματα χρησιμοποιούνται αμέσως μετά τη μεταμόσχευση και στην περίπτωση της εμφάνισης οξείας απόρριψης. Τα πολυκλωνικά αντισώματα έχουν μια λιγότερο συγκεκριμένη δράση επί των λεμφοκυττάρων ενώ τα μονοκλωνικά αντισώματα (μouroμονάμπη-CD3, δακλιζουμάμπη, βασιλιξιμάμπη) έχουν συγκεκριμένη δράση στην αναστολή της λειτουργίας των λεμφοκυττάρων, συγκεκριμένα η δακλιζουμάμπη και η βασιλιξιμάμπη είναι πιο αποτελεσματικές και έχουν λιγότερες παρενέργειες απ' ό,τι η μouroμονάμπη-CD3.

Η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη δίνεται ενδοφλέβια σε δόση των 10-15mg/kg/ημερησίως για 5-14 ημέρες. Η δοσολογία της μouroμονάμπης-CD3 εξαρτάται από το βάρος του σώματος, χορηγείται ενδοφλέβια μία φορά την ημέρα για 7-14 ημέρες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μouroμονάμπης-CD3 είναι ο πυρετός, οι μυαλγίες, η λευκοπενία, η θρομβοπενία, η αυξημένη ευαισθησία σε ιογενείς λοιμώξεις ή ενεργοποίηση λανθάνουσας ιογενούς λοίμωξης και η αυξημένη ευαισθησία για λεμφοϋπερπλαστική νόσο. Η δακλιζουμάμπη χορηγείται ενδοφλέβια σε δόση 1mg/kg την ημέρα της μεταμόσχευσης και επαναλαμβάνεται τη 2, 4, 6, και 8 εβδομάδα μετά την μεταμόσχευση. Η βασιλιξιμάμπη χορηγείται σε παιδιά ηλικίας 2 έως 15 ετών ενδοφλέβια σε δόση 12mg/m² εντός δύο ωρών πριν από τη μεταμόσχευση και επαναλαμβάνεται την 4 ημέρα μετά τη μεταμόσχευση. Ενώ σε ηλικίες άνω των 15 ετών ενδοφλεβίως 20mg χορηγούμενη εντός δύο ωρών πριν από τη μεταμόσχευση και επαναλαμβάνεται 4 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση.

Η ανοσοκαταστολή αυξάνει τον κίνδυνο κακοήθειας στα παιδιά όπως και στους ενήλικες. Οι πιο συχνές κακοήθειες στα μεταμοσχευμένα παιδιά είναι το λέμφωμα, ο καρκίνος του δέρματος, ο καρκίνος του ήπατος και το σάρκωμα Γαρδίκης (2015). Επίσης, η χρήση ισχυρής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μειώνει την συχνότητα οξείας απόρριψης και βελτιώνει τα αποτελέσματα του αλλομοσχεύματος, οδηγώντας όμως σε υψηλότερη συχνότητα επιπλοκών από ιούς, είτε πρόκειται για πρωτοπαθείς είτε για αναζωπύρωση παλαιότερων λοιμώξεων. Τα

μεταμοσχευμένα παιδιά έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο πρωτοπαθών ιογενών λοιμώξεων σε σύγκριση με τους ενήλικες εξαιτίας της απουσίας αντιϊκών αντισωμάτων πριν τη μεταμόσχευση και της ταυτόχρονης λήψης μοσχευμάτων από οροθετικούς δότες. Οι ιογενείς επιπλοκές μετά τη μεταμόσχευση συνδέονται με διαφορετικούς κινδύνους νοσηρότητας. Η επιτήρηση του ιού αναφέρεται στην τακτική παρακολούθηση του αίματος ή των ούρων για τον ιό μετά τη μεταμόσχευση. Ενδείκνυται πιο συχνή παρακολούθηση μετά τη μεταμόσχευση κατά την περίοδο της υψηλότερης ανοσοκαταστολής και στη συνέχεια μειώνεται η συχνότητα μετά από ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση. Πρόσθετος έλεγχος γίνεται σε παιδιά που παρουσιάζουν αύξηση στην ανοσοκαταστολή τους όπως μετά από θεραπεία για απόρριψη. Ο στόχος της ιικής επιτήρησης είναι η ανίχνευση υποκλινικής ιογενούς λοίμωξης Smith and Dharmidharka 2014).

Μια σχετικά πρόσφατα αναγνωρισμένη λοίμωξη των μεταμοσχευμένων παιδιών είναι η λοίμωξη από τον ιό BK, απομονώθηκε για πρώτη φορά από τα ούρα ενός λήπτη νεφρού τη δεκαετία του 1970, αλλά μόλις στα τέλη της δεκαετίας του 1990 αυτός ο ιός εμφανίστηκε ως σημαντικό πρόβλημα στη μεταμόσχευση νεφρού. Εμφανίζεται στους πρώτους μεταμοσχευτικούς μήνες και είναι υπεύθυνος για τις κλινικές εκδηλώσεις της στένωσης του ουρητήρα, την νεφροπάθεια αλλομοσχεύματος και την απώλεια του μοσχεύματος (McCaffrey, Bhute and Shenoy, 2021). Οι περισσότερες νεφροπάθειες BK εμφανίζονται τα πρώτα δύο χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Ο προ συμπτωματικός έλεγχος θα πρέπει να είναι πιο έντονος νωρίς μετά τη μεταμόσχευση με φθίνουσα συχνότητα. Συνιστάται έλεγχος για τον ιό BK μηνιαίως για τους πρώτους τρεις με έξι μήνες μετά τη μεταμόσχευση και στη συνέχεια κάθε τρεις μήνες μέχρι το τέλος του πρώτου έτους μετά τη μεταμόσχευση. Επίσης, γίνεται έλεγχος μετά από αύξηση της ανοσοκαταστολής όπως στην θεραπεία για απόρριψη καθώς και σε περίπτωση μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Η γρήγορη αναγνώριση της μόλυνσης από τον ιό BK από το ιικό φορτίο στο αίμα ή στα ούρα, η μείωση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής με ή χωρίς χορήγηση γ-σφαιρίνης και αντιϊκής αγωγής είναι η θεραπεία που εφαρμόζεται συχνότερα Smith and Dharmidharka (2014).

Για τον ιό EBV ο στόχος της ιικής επιτήρησης έχει να κάνει με την πρόληψη της λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής μετά τη μεταμόσχευση. Συνιστάται τουλάχιστον μία φορά το μήνα για τους πρώτους τρεις με έξι μήνες παρακολούθηση του ιικού φορτίου κατόπιν κάθε τρεις μήνες μέχρι το τέλος του πρώτου έτους και έπειτα στενή παρακολούθηση των παιδιών με επίμονα υψηλά ιικά φορτία ή υψηλότερη από την κανονική ανοσοκαταστολή. Η έγκαιρη αναγνώριση της ιαιμίας EBV μπορεί να επιτρέψει την παρέμβαση που θα μπορούσε να αποτρέψει την εξέλιξη της νόσου EBV και της λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής. Έχουν εντοπιστεί παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της νεαρής ηλικίας, της καυκάσιας φυλής, του αρσενικού φύλου, των

ειδικών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και του τύπου του οργάνου που μεταμοσχεύθηκε. Ωστόσο η πρωτογενής μόλυνση από τον ιό EBV θεωρείται η πιο σημαντική. Ως πρωτογενής ορίζεται η μόλυνση που εμφανίζεται σε οροαρνητικό δέκτη. Οι επιλογές αντιμετώπισης περιλαμβάνουν μείωση της ανοσοκαταστολής, την αντιϊκή θεραπεία, την ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη (IVIG) και την θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των B- λεμφοκυττάρων όπου αποτελούν την πιο συχνή αντιμετώπιση υψηλού ιικού φορτίου Smith and Dharmidharka (2014).

Ο στόχος της ιικής επιτήρησης για τον CMV είναι η πρόληψη. Η πρόληψη της λοίμωξης από CMV μπορεί να επιτευχθεί είτε με καθολική προφύλαξη δηλαδή τη χορήγηση αντι-CMV θεραπείας σε όλους τους ασθενείς εκτός από τους οροαρνητικούς λήπτες ενός οροαρνητικού οργάνου ή προληπτική θεραπεία δηλαδή παρακολούθηση του ιού και έναρξη της θεραπευτικής δόσης του αντιϊκού φαρμάκου όταν επιτευχθεί ένα συγκεκριμένο θετικό όριο. Και οι δύο μέθοδοι έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Οι περισσότεροι παιδιατρικοί λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού είναι οροαρνητικοί του CMV κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης, κατατάσσοντας τους στην κατηγορία υψηλού κινδύνου. Ο χρόνος και η συχνότητα του ελέγχου για CMV επηρεάζεται από την οροκατάσταση του CMV του δότη και του λήπτη. Συνιστάται η συνεχής στενή κλινική ιική παρακολούθηση ακόμη και μετά την ολοκλήρωση της προφύλαξης λόγω του κινδύνου όψιμης έναρξης της νόσου του CMV, η οποία ορίζεται ως ασθένεια που εμφανίζεται μετά τη διακοπή της προφύλαξης. Τα συμπτώματα της λοίμωξης περιλαμβάνουν την εμφάνιση ενός ιογενούς συνδρόμου με μυαλγία, πυρετό, λευκοπενία και θρομβοπενία. Σε γενικευμένη CMV νόσο παρουσιάζεται κλινική συμμετοχή των νεφρών, του γαστρεντερικού συστήματος και των πνευμόνων. Αντιμετωπίζεται με συστηματική χορήγηση γκανσικλοβίρης παράλληλα με μείωση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας έως την αποδρομή της λοίμωξης και την πλήρη αρνητικοποίηση του ιικού φορτίου Smith and Dharmidharka (2014).

4. Ζώντας με το μόσχευμα

Η μεταμόσχευση νεφρού οδηγεί στην ελευθερία από την αιμοκάθαρση ή την περιτοναϊκή και μια υγιή ζωή. Το παιδί που έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση επιστρέφει στις δραστηριότητες του σε 3-6 μήνες μετά την εγχείρηση. Μετά την μεταμόσχευση το παιδί έχει συχνές επισκέψεις στον νεφρολόγο, συνήθως καθημερινές για αρκετές εβδομάδες και γίνονται λιγότερο συχνές καθώς σταθεροποιείται η νεφρική λειτουργία.

Ένας υγιεινός τρόπος ζωής πριν και μετά την μεταμόσχευση είναι ότι καλύτερο για την προστασία του μεταμοσχευμένου νεφρού. Συγκεκριμένα, αποφεύγονται οι συσκευασμένες τροφές και μειώνετε το αλάτι από όλες τις τροφές, γίνεται προσπάθεια για αποφυγή ή καλή ρύθμιση της υπέρτασης με συστηματική χορήγηση φαρμάκων, αποφεύγεται η κατάχρηση αναλγητικών αλλά και οποιουδήποτε φαρμάκου όπως αντιβιοτικά και αντιφλεγμονώδη. Η χρήση διαφόρων θεραπευτικών ουσιών όπως βότανα μπορεί να επιφέρουν σημαντικές συνέπειες στους νεφρούς, για αυτό καλό θα ήταν να αποφεύγονται και αυτά. Στην περίπτωση όπου χρειαστεί να λάβει ιωδιούχα σκιαγραφικά το παιδί, θα πρέπει να γίνεται μόνο όταν υπάρχει πραγματική ανάγκη διότι τα σκιαγραφικά επιβαρύνουν τους νεφρούς Hsu and Hsu (2016).

Μετά τη μεταμόσχευση νεφρού οι ιοί αποτελούν μεγάλες προκλήσεις, εξαιτίας των ανοσοκατασταλτικών σχημάτων που χρησιμοποιούνται. Από τα μέσα της δεκαετίας του 1990, η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου που προκαλείται από τον ιό EBV έχει αυξηθεί και ο ιός BK έχει αναδειχθεί ως νέα αιτία μόλυνσης με συχνές επιπλοκές, απώλεια μοσχεύματος και θανάτου (Dharnidharka, Fiorina and Harmon, 2014). Η καλή υγιεινή, η άνοδος του βιοτικού επιπέδου αλλά και η άμεση αντιμετώπιση των λοιμώξεων έχουν συμβάλει σημαντικά στη μείωση των νεφροπαθειών ανοσολογικού χαρακτήρα.

Η καρδιαγγειακή νόσος μετά την παιδιατρική μεταμόσχευση είναι η κύρια αιτία θανάτου από τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία και η υπέρταση. Η σωματική δραστηριότητα αποτελεί εργαλείο για τη μείωση αυτής της αιτίας, το οποίο έχει αποδειχθεί ασφαλές και αποτελεσματικό. Η συμμετοχή του αθλητισμού μπορεί επίσης να διαδραματίσει βασικό ρόλο στην ψυχοκοινωνική ανάπτυξη του παιδιού και να συμβάλει σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής ο οποίος είναι ιδιαίτερα σημαντικός καθώς το παιδί εκτίθεται πρόωρα σε ένα πλήθος καρδιαγγειακών κινδύνων που μπορεί να επηρεάσουν την επιβίωση του.

Η διαφορά του παιδιού στο ανάστημα μπορεί να επηρεάζει τον τομέα της κοινωνικής του ζωής. Η μεγαλύτερη ανάκαμψη στην ανάπτυξη παρατηρείται στα μικρότερα παιδιά και λιγότερο στους εφήβους. Η μεταμόσχευση νεφρού βελτιώνει τη γραμμική ανάπτυξη αλλά δεν την αποκαθιστά πλήρως, η χρήση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης και η αποφυγή κορτικοστεροειδών επίσης μειώνουν αλλά δεν εξαλείφουν το έλλειμμα ύψους όπου έχουν τα παιδιά με XNN (Dharnidharka, Fiorina and Harmon, 2014).

4.1 Ψυχολογική υποστήριξη του παιδιού

Η ΧΝΝ ακόμη και σε ήπια στάδια έχει αντίκτυπο στη νευρογνωστική ικανότητα, στην εμφάνιση κατάθλιψης και στην ποιότητα ζωής του παιδιού. Τα παιδιά με ΧΝΝ μαζί με τα προβλήματα υγείας που εμφανίζει ο οργανισμός τους λόγω της ασθένειας βιώνουν και ψυχικά νοσήματα τα οποία επιβαρύνουν τον καθημερινό τρόπο ζωής τους. Το συχνότερο ψυχικό νόσημα των παιδιών με ΧΝΝ είναι η κατάθλιψη η οποία εκδηλώνεται με την εμφάνιση του σωματικού προβλήματος της κόπωσης και της εξάντλησης με αποτέλεσμα τα παιδιά να έχουν μειωμένη σωματική δραστηριότητα πράγμα που οδηγεί σε χαμηλή φυσική κατάσταση, αντοχή και μειωμένη ευεξία της ποιότητας ζωής τους Kao, et al. (2012).

Οι έφηβοι με ΧΝΝ αντιμετωπίζουν επιρροές στην ψυχοκοινωνική τους ευημερία, εξαιτίας της αλλοιωμένης εικόνας του σώματος από τις επιδράσεις των φαρμάκων ή διαδικασιών όπως η αιμοκάθαρση και η απουσία από κανονικές δραστηριότητες της ηλικίας όπως το σχολείο (Ferris, Miles and Seamon, 2016). Παρ' όλα αυτά οι έφηβοι με ΧΝΝ μαθαίνουν να διαχειρίζονται την υγεία τους για να επιτύχουν καλά αποτελέσματα και μεγαλύτερη επιβίωση.

Η ποιότητα ζωής και η ικανότητα να λειτουργούν σωματικά, διανοητικά και κοινωνικά στην καθημερινή τους ζωή έχει εξαιρετική σημασία στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Παρουσιάζουν χαμηλότερο ακαδημαϊκό επίτευγμα, αυξημένη έκθεση στον εκφοβισμό και εμφανίζουν νευρικότητα λόγω των πιθανών ερωτήσεων από μαθητές για την ασθένεια τους Bobrowski (2020). Παρενέργειες από την ασθένεια ή τα φάρμακά μπορεί να επιφέρουν αλλαγές στην εμφάνιση, αύξηση βάρους ή αργή ανάπτυξη η οποία μπορεί να προδιαθέσει για επιπλέον πειράγματα ή εκφοβισμό Bobrowski (2020). Για να μειωθεί το άγχος του παιδιού, η διατήρηση της επαφής με τους συνομηλίκους του και τους δασκάλους κατά τη διάρκεια της νοσηλείας χρησιμοποιώντας το διαδίκτυο και κουβεντιάζοντας, βοηθάει αρκετά έτσι ώστε το παιδί να αισθάνεται ότι υποστηρίζεται και να αισθάνεται λιγότερο απομονωμένο.

Μετά από μία επιτυχημένη μεταμόσχευση τα παιδιά επιστρέφουν στην καθημερινότητα τους δηλαδή την σχολική συμμετοχή και την συμμετοχή σε σωματικές δραστηριότητες ανάλογα την ηλικία του παιδιού. Αυτή η επιστροφή μπορεί να προκαλέσει άγχος στους γονείς, τους δασκάλους και άλλους συμμετέχοντες. Ο προγραμματισμός και η εξασφάλιση της εκπαίδευσης με το προσωπικό του σχολείου μπορεί να βοηθήσει και να διευκολύνει τη διαδικασία για το παιδί και την οικογένεια. Η σωματική δραστηριότητα μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, το οποίο είναι ένα πολύ διαδεδομένο πρόβλημα που επηρεάζει τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα από ότι ένας πιθανός τραυματισμός. Άλλα ευεργετικά αποτελέσματα της συμμετοχής του παιδιού στον

αθλητισμό είναι η κοινωνικοποίηση και η ομαδική εργασία τα οποία συμβάλλουν και αντισταθμίζουν τον χαμηλό κίνδυνο τραυματισμού.

Τα παιδιά που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνων έχουν υψηλότερο κίνδυνο νευρογνωστικών ελλειμμάτων εξαιτίας των επιπτώσεων των διαφόρων υποκείμενων ασθενειών στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, μπορεί ακόμη να σχετίζεται με επιπλοκές της μεταμοσχευτικής πορείας Bobrowski (2020).

Πολλά παιδιά μπορεί να έχουν απόρριψη του μοσχεύματος νωρίς στη ζωή που αποτελεί μέρος ενός προκαταρκτικού συνδρόμου που περιλαμβάνει επίσης αναπτυξιακές καθυστερήσεις. Το θέμα της ψυχικής υγείας είναι πιο συνηθισμένο στα μεταμοσχευμένα παιδιά, επηρεάζοντας το γνωστικό και το κοινωνικό επίπεδο. Η οικογένεια, ο γιατρός και το σχολείο-δάσκαλοι πρέπει να εκπαιδεύονται για τους δυνητικούς κινδύνους, έτσι ώστε να εξετάζονται και να αντιμετωπίζονται με την έγκαιρη παρέμβαση εάν χρειαστεί. Θα πρέπει να παρέχεται ψυχολογική υποστήριξης με σκοπό την βοήθεια του παιδιού ή του έφηβου για την προσαρμογή του, να ενθαρρύνονται ψυχολογικά ώστε να συμμετέχουν σε δραστηριότητες και σε άλλες ενασχολήσεις, να αντιμετωπίζουν την πραγματικότητα, να έχουν μια θετική αντίληψη της ζωής ώστε να αποκτήσουν τόσο τον έλεγχο της ασθένειας τους και της θεραπείας τους.

4.2 Ψυχολογική υποστήριξη οικογενειακού περιβάλλοντος

Κάθε πλευρά της ζωής επηρεάζεται από την ΧΝΝ, την θεραπεία της και οι επιδράσεις αυτές επηρεάζουν όλους όσους είναι σε στενή σχέση με το παιδί ή τον έφηβο. Η κληρονομική ή επίκτητη φύση της ασθένειας δηλαδή σε παιδιά που η νόσος είναι κληρονομική όπως ο πολυκυστικός νεφρός που μπορεί να οδηγήσει σε ΧΝΝΤΣ, οι γονείς των παιδιών αυτών βιώνουν έντονα συναισθήματα όπως ενοχή, καταδικάζοντας τον εαυτό τους ως υπαίτιο για την νόσο των παιδιών τους.

Όλη η οικογένεια από την αρχή θα πρέπει να προγραμματιστεί όσο αφορά το μοίρασμα των αρμοδιοτήτων, της δουλειάς, των οικογενειακών ρόλων αλλά και το πώς θα μειωθεί το άγχος που έχει δημιουργηθεί, καθώς στην εποχή μας οι οικογένειες είναι ήδη κάτω από το στρες και μπορεί να προστεθεί και η απειλή για την συνέχιση της ζωής εξαιτίας μίας σοβαρής νόσου. Η οικογένεια είναι αυτή που μπορεί και έχει την δυνατότητα να εξομαλύνει τα πράγματα και από την άλλη πλευρά μπορεί να χειροτερέψει την όλη κατάσταση.

Το βάρος της φροντίδας για τον έφηβο είναι σημαντικό, οι έφηβοι μαθαίνουν να αναλαμβάνουν μεγαλύτερη ευθύνη για τη φροντίδα τους, οι γονείς εξακολουθούν να είναι κυρίως υπεύθυνοι για την επίβλεψη και την παροχή αυτής της φροντίδας. Εκτός από τη χορήγηση φαρμάκων, η οικογένεια βοηθάει όσο αφορά την διατροφή και τα υγρά, την μέτρηση αρτηριακής πίεσης και την χορήγηση αυξητικής ορμόνης. Συχνά η οικογένεια των παιδιών ή των εφήβων έχουν ψυχολογική δυσφορία καθώς και μειωμένη ποιότητα ζωής η οποία συσχετίζεται και με την χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση (Ferris, Miles and Seamon, 2016). Η προτεραιότητα που δίνεται στη φροντίδα του παιδιού έχει ως αποτέλεσμα πολλοί γονείς να μην είναι σε θέση να διατηρήσουν την εργασία τους αυξάνοντας το οικονομικό άγχος της φροντίδας. Με την κατάλληλη ψυχολογική υποστήριξη το παιδί ή ο έφηβος και η οικογένεια μπορούν να ξεπεράσουν και να αποδεχτούν την κατάσταση και να προσαρμοστούν αποτελεσματικά στον νέο τρόπο ζωής.

Η μεταμόσχευση νεφρού στα παιδιά αποτελεί μια θεραπεία για τη ΧΝΝΤΣ, σε αυτήν την θεραπεία όμως υπάρχει καθημερινή χρήση ανοσοκατασταλτικών, πιθανές παρενέργειες, φόβος για την δυσλειτουργία του οργάνου και ανάγκη για συνεχή ιατρική παρακολούθηση. Όλα αυτά προκαλούν σημαντικές διαταραχές στον τρόπο ζωής του παιδιού και της οικογένειας του επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής τους. Η ποιότητα ζωής των γονέων των μεταμοσχευμένων παιδιών παρουσιάζει επιδείνωση σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και περισσότερα προβλήματα ψυχικής υγείας Duvant, et al. (2021). Τα μεταμοσχευμένα παιδιά δεν θεραπεύονται, αλλά το βάρος της νόσου συχνά μειώνεται, οι γονείς επειδή γνωρίζουν τη διάγνωση από τη γέννηση του παιδιού ή για αρκετά χρόνια προσαρμόζονται στην ασθένεια με την πάροδο του χρόνου και έτσι αποκτούν την αντίστοιχη ποιότητα ζωής. Η ενθάρρυνση για την σχολική συμμετοχή και η συμμετοχή στον αθλητισμό είναι σημαντικοί παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε μια παραγωγική περίοδο μετά από μια επιτυχημένη μεταμόσχευση. Τα οφέλη της ψυχικής υγείας αυτής της ενθάρρυνσης θα πρέπει να προωθούνται και με άλλες υγιείς επιλογές διαβίωσης.

4.3 Ιατρείο μεταμοσχεύσεων

Μετά την μεταμόσχευση νεφρού γίνεται ενημέρωση της οικογένειας καθώς και του παιδιού ή έφηβου από τον θεράπων ιατρό για τα φάρμακα που πρέπει να λαμβάνει, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την αντιμετώπιση τους, για την πρόληψη των λοιμώξεων, την προστασία και τις εκδηλώσεις της απόρριψης του μοσχεύματος. Σκόπιμη είναι η παραπομπή σε διαιτολόγο για τον σχεδιασμό του καθημερινού διαιτολογίου που θα πρέπει να ακολουθεί, τροφές πλούσιες σε

βιταμίνες και φυλλικό οξύ, περιορισμένες σε φώσφορο και λεύκωμα ενώ το υπόλοιπο των θερμίδων θα πρέπει να προσλαμβάνεται από υδατάνθρακες και λίπη.

Το παιδί ή ο έφηβος θα είναι απαραίτητο να επισκέπτεται τακτικά τον νεφρολόγο για ιατρική παρακολούθηση (σωματικό βάρος, ύψος, ψηλάφηση μεταμοσχευμένου νεφρού, παρακολούθηση οιδήματος στα άκρα, ακρόαση πνευμόνων) και να λαμβάνει καθημερινά ειδικά φάρμακα με στόχο να αποφευχθεί η απόρριψη του μοσχεύματος από το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού του παιδιού (δια βίου ανοσοκατασταλτική φαρμακευτική αγωγή) καθώς και να υποβάλλεται σε συχνές εξετάσεις (κυτταροτοξικά αντισώματα, καρδιολογική εκτίμηση, ιολογικός έλεγχος, κ.α.).

Για τον πρώτο μήνα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο προσέρχεται το παιδί ή ο έφηβος σε τακτικά ραντεβού στα εξωτερικά ιατρεία για να βεβαιωθεί ότι ο νεφρός λειτουργεί καλά και για την αντιμετώπιση τυχόν προβλήματος το συντομότερο δυνατό. Κατόπιν προτείνεται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, της ανοσοκαταστολής και των παρενεργειών κάθε 4 με 8 εβδομάδες. Για την μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος επιβάλλεται η άριστη συνεργασία του παιδιού ή του έφηβου με το ιατρείο μεταμοσχεύσεων και η τακτική παρακολούθηση τουλάχιστον κάθε 6 με 12 μήνες για την έγκαιρη αναγνώριση της δυσλειτουργίας του μοσχεύματος. Επομένως, το ιατρείο μεταμοσχεύσεων εκτός από τον προμεταμοσχευτικό έλεγχο συμπεριλαμβάνει και τα πρόσφατα μεταμοσχευμένα και τα τακτικά περιστατικά.

Η χρήση πιο ισχυρής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μπορεί να μειώσει επιτυχώς τη συχνότητα εμφάνισης απόρριψης αλλά οδηγεί σε υψηλότερη συχνότητα μολυσματικών επιπλοκών κυρίως ιογενών λοιμώξεων, είτε πρόκειται για πρωτοπαθείς είτε για αναζωπύρωση παλαιότερων λοιμώξεων. Οι παιδιατρικοί ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης πρωτοπαθών ιογενών λοιμώξεων συγκριτικά με τους ενήλικες, λόγω της απουσίας αντιικών αντισωμάτων πριν τη μεταμόσχευση και της ταυτόχρονης λήψης μοσχευμάτων από οροθετικούς δότες.

Για την προφύλαξη από τον CMV, η γκανσικλοβίρη χορηγείται συστηματικά τους πρώτους μεταμοσχευτικούς μήνες, όπου ο κίνδυνος λοίμωξης είναι υψηλότερος σε όλους εκτός των οροαρνητικών ασθενών που έχουν λάβει μόσχευμα από οροαρνητικό δότη. Ο χρόνος χορήγησης είναι συνήθως 6 μήνες, αν και 3 μήνη θεραπεία μπορεί να είναι επαρκής σε οροθετικούς λήπτες (Καραβά, Σταμπούλη και Παπαχρήστου, 2017).

Η μόλυνση από τον ιό EBV χρήζει στενής παρακολούθησης του ιικού φορτίου τουλάχιστον μία φορά το μήνα για τους πρώτους 3-6 μήνες, κάθε 3 μήνες μέχρι το τέλος του πρώτου έτους και έπειτα στενή παρακολούθηση κυρίως σε επίμονα υψηλά ιικά φορτία ή υψηλότερη από την

κανονική ανοσοκαταστολή. Έγκαιρη μείωση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας με ή χωρίς χορήγηση γ-σφαιρίνης, αντιικής αγωγής και μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι των Β-λεμφοκυττάρων αποτελούν την πιο συχνή αντιμετώπιση σε επίμονο υψηλό ιικό φορτίο (Καραβά, Σταμπούλη και Παπαχρήστου, 2017).

Η λοίμωξη από τον ΒΚ σε παιδιατρικούς ασθενείς εμφανίζεται συχνότερα τους πρώτους μεταμοσχευτικούς μήνες και μπορεί να οδηγήσει σε ΒΚ νεφροπάθεια και απώλεια μοσχεύματος (Καραβά, Σταμπούλη και Παπαχρήστου, 2017). Η αναγνώριση της μόλυνσης από τον ιό και η μείωση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής με ή χωρίς χορήγηση γ-σφαιρίνης και αντιικής αγωγής είναι η θεραπεία που εφαρμόζεται.

4.4 Συμμόρφωση εφήβων στα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

Παρά την βελτίωση της επιβίωσης του μεταμοσχευμένου νεφρού σε παιδιατρικούς λήπτες, παρά το γεγονός ότι η μεταμόσχευση νεφρού βελτιώνει την ποιότητα ζωής των παιδιών, τα παιδιά όμως συνεχίζουν να έχουν μια χρόνια ασθένεια που χρειάζεται συνεχή ιατρική παρακολούθηση για την λειτουργία του μοσχεύματος. Τα μεταμοσχευμένα παιδιά έχουν λιγότερα περιθώρια λάθους από εκείνα με ΧΝΝ. Η συμμόρφωση στην θεραπεία μπορεί να αποκτήσει δεύτερη θέση στο μυαλό του έφηβου επειδή μπορεί να έχει άλλα ενδιαφέροντα όπως η ανάγκη να είναι σαν τα υπόλοιπα παιδιά, οικονομικά ζητήματα, θέματα με το σχολείο, τους στόχους και τα όνειρα του ακόμη και η ύπαρξη άγχους ή κατάθλιψης. Η ανάγκη καθημερινής λήψης φαρμάκων μπορεί να είναι επιβάρυνση για μερικούς ενώ για άλλους ένα αβάσταχτο βάρος. Επίσης, μπορεί να υπάρχει ανεπαρκής γονική επίβλεψη ή αναποτελεσματική επικοινωνία γονέα παιδιού ή ιατρού-παιδιού. Όλα αυτά συμβάλλουν για τη μη τήρηση είτε σκόπιμη είτε όχι της φαρμακευτικής αγωγής.

Η εφηβεία είναι μια περίοδος που σε ορισμένους χαρακτηρίζεται από μια σωματική ανάπτυξη που προηγείται της συναισθηματικής ωριμότητας, με ελλείμματα κρίσης, αντίληψης κινδύνου και λογικής. Οι έφηβοι αποτελούν την ηλικιακή ομάδα με τον μεγαλύτερο κίνδυνο αποτυχίας της νεφρικής μεταμόσχευσης καθώς μπορεί να αντιμετωπίζουν σωματικές, ψυχολογικές και οικογενειακές προκλήσεις (Dharmidharka, Fiorina and Harmon, 2014). Η έλλειψη συμμόρφωσης στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία αποτελεί τον σημαντικότερο λόγο απώλειας του νεφρικού μοσχεύματος στους έφηβους, ενώ η αναμονή για μεταμόσχευση επιδρά αρνητικά σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα Kennedy, et al. (2006). Για τη βελτίωση της συμμόρφωσης του έφηβου χρειάζεται

συνδυασμένη προσέγγιση εκπαίδευσης για την υγεία, την συμμετοχή των γονέων, τον έλεγχο για την τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής του έφηβου και την επίλυση των προβλημάτων. Η κατάλληλη ψυχολογική υποστήριξη αλλά και η υποστήριξη από την οικογένεια πριν τη μεταμόσχευση και στην αρχική μετεγχειρητική περίοδο επηρεάζει την διασφάλιση της αυστηρής τήρησης της φαρμακευτικής αγωγής και για τη μετέπειτα έκβαση του νεφρικού μοσχεύματος.

4.5 Ποιότητα ζωής μεταμοσχευμένων παιδιών

Η ποιότητα ζωής περιλαμβάνει την σωματική ευεξία, την ψυχική ευεξία και την κοινωνική ευεξία. Η σωματική ευεξία έχει να κάνει με την εκτίμηση του ατόμου για την υγεία του και συναρτάται από τη δυνατότητα ανταπόκρισης στις καθημερινές υποχρεώσεις, τη συχνότητα και τη διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο. Στη ψυχική ευεξία υπάρχει η συναισθηματική προσαρμοστικότητα του ατόμου που αφορά την αυτοεκτίμηση, την ευεξία, τη συνολική ικανοποίηση, το άγχος, την κατάθλιψη και την ικανότητα προσαρμογής. Η κοινωνική ευεξία αναφέρεται στο βαθμό που το άτομο είναι γενικότερα ικανοποιημένο από τη ζωή του και από τη συμμετοχή του σε κοινωνικές δραστηριότητες. Έχει να κάνει με τις διαπροσωπικές σχέσεις και την κοινωνική στήριξη από το στενό του περιβάλλον όπως η οικογένεια.

Τα σημαντικότερα πλεονέκτημα της μεταμόσχευσης νεφρού είναι η καλύτερη ποιότητα ζωής και η προοπτική του μεγαλύτερου προσδόκιμου ζωής. Τα παιδιά που υποβάλλονται σε επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού έχουν καλύτερη ποιότητα ζωής απ' ό,τι τα παιδιά που υποβάλλονται σε άλλες μορφές θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, γεγονός που οφείλεται στο ότι απαλλάσσονται από την ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης όπως και από τα συμπτώματα της ουραιμίας και μπορούν να έχουν ένα πιο φυσιολογικό ρυθμό ζωής όσο αφορά τις οικογενειακές, κοινωνικές και κατόπιν επαγγελματικές τους δραστηριότητες.

Από την άλλη πλευρά με τη μεταμόσχευση νεφρού βελτιώνεται η νεφρική λειτουργία αλλά οι επιδράσεις της ΧΝΝ στον οστικό μεταβολισμό παραμένουν χρόνια μετά και η κατάσταση αυτή επιδεινώνεται με τη χρήση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αποτροπή της απόρριψης του μοσχεύματος μετά την μεταμόσχευση.

Το μεγαλύτερο μειονέκτημα της μεταμόσχευσης νεφρού είναι η ανάγκη εφαρμογής ανοσοκατασταλτικής αγωγής συνδυασμένη με κορτικοστεροειδή εφ' όρου ζωής για την πρόληψη

της απόρριψης του μοσχεύματος. Μερικές από τις επιδράσεις των κορτικοστεροειδών είναι η ελάττωση της γαστρικής απορρόφησης του ασβεστίου και η αύξηση της απέκκρισης από τους νεφρούς συμβάλλοντας στην εμφάνιση υπασβεστιαϊμίας και δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού.

Οι άμεσες συνέπειες της καταστολής της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος από την χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων είναι ο κίνδυνος λοιμώξεων και η ανάπτυξη κακοηθειών. Τα ανοσοκατασταλτικά ακόμη σχετίζονται με την εμφάνιση επιπλοκών όπως είναι οι οστικές αλλοιώσεις, ο καταρράκτης, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση καθώς και οι γαστρεντερικές επιπλοκές όπως έλκη, παχυσαρκία, υπερπλασία των ούλων, υπερουριχαιμία και υπερκαλιαιμία.

Η επιρροή των συμπτωμάτων στην ποιότητα ζωής και η διάρκεια της ΧΝΝ πριν από τη μεταμόσχευση επηρεάζουν σημαντικά τη σωματική και ψυχοκοινωνική διάσταση της υγείας, την ικανοποίηση του παιδιού ή έφηβου από τις υπηρεσίες υγείας καθώς και τη θεραπευτική σχέση ιατρού-ασθενούς. Η συχνότητα νοσηλείας αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα που επηρεάζει τις διαστάσεις της υγείας καθώς και την ικανοποίηση από τις υπηρεσίες υγείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, τα αίτια της ΧΝΝ στο παιδί είναι διαφορετικά από εκείνα των ενηλίκων αλλά και η επίδραση της νόσου διαφέρει ως προς την ανάπτυξη του παιδιού, με δυσμενείς επιπτώσεις στον παιδικό σκελετό. Εξετάζοντας τις δυσκολίες που αντιμετωπίζει το παιδί με ΧΝΝΤΣ, παρατηρούμαι ότι εκτός από την αντιμετώπιση αρκετών ιατρικών προκλήσεων το παιδί έρχεται αντιμέτωπο και με ζητήματα που αφορούν την αυτοεκτίμηση του εξαιτίας της σοβαρής διαταραχής της ανάπτυξης, χαμηλό ανάστημα στην ενήλικη ζωή, που αποτελεί σημαντική επιπλοκή συνδεδεμένη και με υψηλή θνησιμότητα. Η μεταμόσχευση νεφρού και η πρόωμη χορήγηση της GH έχει αποδειχθεί ότι βοηθάει στην αύξηση του ύψους.

Η μεταμόσχευση νεφρού σήμερα αποτελεί θεραπεία εκλογής για την οριστική αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, το πρώτο εμπόδιο είναι η έλλειψη μοσχευμάτων καθώς τα μοσχεύματα προέρχονται είτε από αποβιώσαντα είτε από ζώντα δότη. Βασικός στόχος για να εξαλειφθεί αυτό το εμπόδιο είναι η ενημέρωση του κοινού ως προς την σπουδαιότητα της δωρεάς με αποτέλεσμα την κοινωνική αποδοχή και την δυνατότητα διενέργειας περισσότερων μεταμοσχεύσεων, βελτιώνοντας

όχι μόνο την επιβίωση αλλά και την ποιότητα ζωής του παιδιού. Το δεύτερο σημαντικό εμπόδιο στο κομμάτι της ζωής του παιδιού μετά την μεταμόσχευση αφορά τις επιπτώσεις της φαρμακευτικής αγωγής, πετυχαίνουμε την μείωση της συχνότητας της απόρριψης του μοσχεύματος από την μία πλευρά και από την άλλη όμως αυξάνεται ο κίνδυνος κακοήθειας και επιπλοκών από ιούς μετά την μεταμόσχευση. Για αυτό και μόνο θα πρέπει ευλαβικά να τηρείται το ραντεβού του παιδιού στο ιατρείο μεταμοσχεύσεων, για την έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση πιθανών επιπλοκών και να τονίζεται η ανάγκη τήρησης της φαρμακευτικής αγωγής όπως έχει συνταγογραφηθεί από το θεράπον ιατρό.

Η έρευνα που γίνεται σήμερα στο κομμάτι της βιοϊατρικής μπορεί να φέρει ελπιδοφόρα μηνύματα, ειδικά η ανάπτυξη στον τομέα των βλαστοκυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές και στον τομέα των μεταμοσχεύσεων σύντομα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Amaral, S. and Patzer, R., 2013. Disparities, race/ethnicity and access to pediatric kidney transplantation. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 22(3), p.336-343.
- Afkarian, M., 2014. Diabetic kidney disease in children and adolescents. *Pediatric Nephrology*, 30(1), p.65-74.
- Ammirati, A.L., 2020. Chronic Kidney Disease. *Revista da Associacao Medica Brasileira*, 66(1), p.3-9.
- Alexander, R.T., Foster, B.J., Tonelli, M.A., Soo, A., Nettel-Aguirre, A., Hemmelgarn, B.R. & Samuel, S.M., 2012. Survival and transplantation outcomes of children less than 2 years of age with end-stage renal disease. *Pediatric Nephrology*, 27(10), p.1975-1983.
- Amaral, S., Sayed, B.A., Kutner, N. & Patzer, R.E., 2016. Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney International*, 90(5), p.1100-1108.
- Andrassy, J., Zeier, M. and Andrassy, K., 2004. Do we need screening for thrombophilia prior to kidney transplantation?. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19(4), p.iv64-iv68.
- Ali, el-T.M., Abdelraheem, M.B., Mohamed, R.M., Hassan, E.G. & Watson, A.R., 2009. Chronic renal failure in Sudanese children: aetiology and outcomes. *Pediatric Nephrology*, 24(2), p.349-353.
- Al-Eisa, A., Naseef, M., Al-Hamad, N., Pinto, R., Al-Shimeri, N. & Tahmaz, M., 2005. Chronic renal failure in Kuwaiti children: an eight-year experience. *Pediatric Nephrology*, 20(12), p.1781-1785.
- Alam, S. and Sheldon, C., 2008. Urological issues in pediatric renal transplantation. *Current Opinion in Urology*, 18(4), p.413-418.
- Bek, K., Akman, S., Bilge, I., Topaloğlu, R., Calışkan, S., Peru, H., Cengiz, N. & Söylemezoğlu, O., 2009. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatric Nephrology*, 24(4), p.797-806.
- Bobrowski, A.E., 2020. School and sports participation post-transplant. *Pediatric Transplantation*, 25(1), p.1-8.
- Becherucci, F., Roperto, R.M., Materassi, M. & Romagnani, P., 2016. Chronic kidney disease in children. *Clinical Kidney Journal*, 9(4), p.1-9.
- Broecker, V. and Mengel, M., 2014. The significance of histological diagnosis in renal allograft biopsies in 2014. *Transplant International*, 28(2), p.136-145.

- Balani, S.S., Jensen, C.J., Kouri, A.M. & Kizilbash, S.J., 2021. Induction and maintenance immunosuppression in pediatric kidney transplantation - Advances and controversies. *Pediatric Transplantation*, 25(7), p.1-15.
- Chesnaye, N.C., Van Stralen, K.J., Bonthuis, M., Harambat, J., Groothoff, J.W. & Jager K.J., 2017. Survival in children requiring chronic renal replacement therapy. *Pediatric Nephrology*, 33(4), p.585-594.
- Drake, K.A., Najera, L., Reed, R.C. & Verghese, P.S., 2013. Unusual presentations of BK virus infections in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Transplantation*, 17(1), p.9–15.
- Dharnidharka, V.R., Fiorina, P. and William E. H., 2014. Kidney Transplantation in Children. *The new England journal of medicine*, 371(6), p.549-558.
- Dousdampanis, P., Trigka, K. and Fourtounas, C., 2012. Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease in the Elderly: a Field of Ongoing Debate. *Aging and Disease*, 3(5), p.360-372.
- Duvant, P., Fillat, M., Garaix, F., Roquelaure, B., Ovaert, C., Fouilloux, V., Tsimaratos, M., Auquier, P., Fabre A., & Baumstarck, K., 2021. Quality of life of transplanted children and their parents: a cross-sectional study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), p.1-14.
- Donati-Bourne, J., Roberts, H.W. and Coleman, R.A., 2014. Donor-Recipient Size Mismatch in Paediatric Renal Transplantation. *Journal of Transplantation*, 2014, p1-5.
- Ferris, M.E, Miles, J.A and Seamon M.L., 2016. Adolescents and Young Adults with Chronic or End-Stage Kidney Disease. *Blood Purification*, 41(1-3), p.205-210.
- Fritsch, H., and Kuhnel, W., 2009. *Taschenatlas Anatomie*. Μεταφρασμένο από Γερμανικά από Λ. Αρβανίτης. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- Furth, S.L., Stablein, D., Fine, R.N., Powe, N.R. & Fivush, B.A., 2002. Adverse Clinical Outcomes Associated With Short Stature at Dialysis Initiation: A Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics*, 109(5), p.909-913.
- Fine, R.N., 2010. Etiology and treatment of growth retardation in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a historical perspective. *Pediatric Nephrology*, 25(4), p.725-732.
- Grenda, R., 2016. Delayed graft function and its management in children. *Pediatric Nephrology*, 32(7), p.1157-1167.
- Ghane Sharbaf, F., Bitzan, M., Szymanski, K.M., Bell, L.E., Gupta, I., Tchervenkov, J., & Capolicchio, J.-P., 2012. Native nephrectomy prior to pediatric kidney transplantation: biological and clinical aspects. *Pediatric Nephrology*, 27(7), p.1179–1188.

- Gunawardena, T., Sharma, H., Sharma, A.K. & Mehra, S., 2021. Surgical considerations in paediatric kidney transplantation: an update. *Renal replacement therapy*, 7(54), p.1-6.
- Gunta, S.S. and Mak, R.H., 2013. Is obesity a risk factor for chronic kidney disease in children?. *Pediatric Nephrology*, 28(10), p.1949-1956.
- Grandy, J. and Veloso, F., 2021. Chronic haemodialysis in infants and children less than 15 kg. *Pediatric Nephrology*, 36(11), p.3725-3732.
- Hsu, R.K. and Hsu, C.Y., 2016. The Role of Acute Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Nephrology*, 36(4), p.283-292.
- Harabat, J., Van Stralen, K.J., Kim, J.J. & Tizard, E.J., 2012. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric Nephrology*, 27(3), p.363-373.
- Hattori, S., Yosioka, K., Honda, M. & Ito, H., 2002. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. *Pediatric Nephrology*, 17(6), p.456-461.
- Hogan, J., Couchoud, C., Bonthuis, M., Groothoff, J.W., Jager, K.J., Schaefer, F. & Van Stralen, K.J., 2016. Gender Disparities in Access to Pediatric Renal Transplantation in Europe: Data From the ESPN/ERA-EDTA Registry. *American Journal of Transplantation*, 16(7), p.1-9.
- Hebert, L.A., Parikh, S., Prosek, J., Nadasdy, T. & Rovin, B.H., 2013. Differential Diagnosis of Glomerular Disease: A Systematic and Inclusive Approach. *Journal of the American Society of Nephrology*, 38(3), p.253-66.
- Hart, A., Smith, J.M., Skeans, M.A., Gustafson, S.K., Stewart, D.E., Cherikh, W.S., Wainright, J.L., Kucheryavaya, A., Woodbury, M., Snyder, J.J., Kasiske, B.L. & Israni, A.K., 2017. PTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. *American Journal of Transplantation*, (Suppl 1):21-116. p.1-96.
- Harambat, J. and Cochat, P., 2009. Growth after renal transplantation. *Pediatric Nephrology*, 24(7), p.1297-1306.
- Inker, L.A., Astor, B.C., Fox, C.H., Isakova, T., Lash, J.P., Peralta, C.A., Kurella Tamura, M. & Feldman, H.I., 2014. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 63(5), p.713-35.
- Koza, Y., 2016. Acute kidney injury: current concepts and new insights. *Journal of Injury and Violence Research*, 8(1), p.58-62.
- Kaspar, C.D., Bholah, R. and Bunchman, T.E., 2016. A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. *Blood Purification*, 41(1-3), p.211-217.

- Kim, M., Martin, S.T., Townsend, K.R. & Gabardi, S., 2014. Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Options. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 34(7), p.1-12.
- Kao, YH., Huang, YC., Chen, PY. & Wang, KM., 2012. The effects of exercise education intervention on the exercise behaviour, depression, and fatigue status of chronic kidney disease patients. *Health Education*, 112(6), p.472-484.
- Kennedy, S.E., Mackie, F.E., Rosenberg, A.R. & McDonald, S.P., 2006. Waiting Time and Outcome of Kidney Transplantation in Adolescents. *Transplantation*, 82(8), p.1046-1050.
- Levey, A.S., de Jong, P.E., Coresh, J., El Nahas, M., Astor, B.C., Matsushita, K., Gansevoort, R.T., Kasiske, B.L. & Eckardt, K.U., 2011. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney International*, 80(1), p.17-28.
- Lissauer, T. and Clayden, G., 2016. Σύγχρονη Παιδιατρική με ερωτήσεις αυτοαξιολόγησης & κλινικά περιστατικά. Μεταφρασμένο από Αγγλικά από Α. Σαλαβούρα και Δ. Μπερη. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- Lionaki, S., Panagiotellis, K., Iniotaki, A. & Boletis, J.N., 2013. Incidence and clinical significance of de novo donor specific antibodies after kidney transplantation. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013, p.1-9.
- Litwin, M. and Niemirska, A., 2013. Metabolic syndrome in children with chronic kidney disease and after renal transplantation. *Pediatric Nephrology*, 29(2), p.203-216.
- Liyanage, T., Ninomiya, T., Jha, V., Neal, B., Patrice, H.M., Okpechi, I., Zhao, M.H., Lv, J., Garg, A.X., Knight, J., Rodgers, A., Gallagher, M., Kotwal, S., Cass, A. & Perkovic V., 2015. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*, 385(9981), p.1975-1982.
- Lemone, P., Burke, K. and Bauldoff, G., 2014. Medical Surgical NURSING: Critical Thinking in Patient Care. Μεταφρασμένο από Αγγλικά από Η. Πανουδάκη. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός.
- Moosa, M.R. and Kidd, M., 2006. The dangers of rationing dialysis treatment: The dilemma facing a developing country. *Kidney International*, 70(6), p.1107-1114.
- McDonald, S.P. and Craig, J.C., 2004. Long-Term Survival of Children with End-Stage Renal Disease. *The New England Journal of Medicine*, 350(26), p.2654-2662.
- Matevossian, E., Kern, H., Huser, N., Doll, D., Snopok, Y., Nahrig, J., Altomonte, J., Sinicina, I., Friess, H. & Thorban, S., 2009. Surgeon Yuri Voronoy (1895–1961) – a pioneer in the history of clinical transplantation: in Memoriam at the 75th Anniversary of the First Human Kidney Transplantation. *Transplant International*, 22(12), p.1132–1139.

- Mange, K.C., Joffe, M.M. and Feldman, H.I., 2001. Effect of the Use or Nonuse of Long-Term Dialysis on the Subsequent Survival of Renal Transplants from Living Donors. *The New England Journal of Medicine*, 344(10), p.726-731.
- Malone, K., Clark, S., Palmer, J.A., Lopez, S., Pradhan, M., Furth, S., Kim, J., Fisher, B. & Laskin, B., 2016. A quality improvement initiative to increase pneumococcal vaccination coverage among children after kidney transplant. *Pediatric Transplantation*, 20(6), p.1-7.
- McCaffrey, J., Bhute, V.J. and Shenoy, M., 2021. BK virus infection and outcome following kidney transplantation in childhood. *Scientific Reports*, 11(1), p. 1-8.
- Mitsnefes, M.M., 2008. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 23(1), p.27-39.
- Mitsnefes, M.M., 2012. Cardiovascular Disease in Children with Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(4), p.578-585.
- Papachristou, F., Stabouli, S., Printza, N., Mitsioni, A., Stefanidis, C., Miserlis, G., Dotis, J., Kapogiannis, A., Georgaki-Angelaki, H., Gkogka, C., Kollios, K. & Papanikolaou, V., 2016. Long-term outcome of pediatric kidney transplantation: A single-center experience from Greece. *Pediatric Transplantation*, 20(4), p.500-506.
- Phonphok, K., Homkrais, P., Duong, T., Panombualert, S., Cho, Y.W., Sampaio, M., Lum, E.L. & Bunnapradist, S., 2020. Time to second kidney transplantation in young adults after failed pediatric kidney transplant. *Pediatric Transplantation*, 24(7), p.1-7.
- Penna, F.J. and Elder, J.S., 2011. CKD and bladder problems in children. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 18(5), p.362-369.
- Rifkind, D., Goodman, N. and Hill, R.B., 1967. The clinical significance of cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Annals of Internal Medicine*, 66(6), p.1116-1128.
- Rodig, N.M., McDermott, K.C., Schneider, M.F., Hotchkiss, H.M., Yadin, O., Seikaly, M.G., Furth, S.L. & Warady, B.A., 2014. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Pediatric Nephrology*, 29(10), p.1987-1995.
- Roach, J.P., Bock, M.E. and Goebel, J., 2017. Pediatric kidney transplantation. *Seminars in Pediatric Surgery*, 26(4), p.233-240.
- Ricci, Z. and Ronco, C., 2012. New insights in acute kidney failure in the critically ill. *Swiss Medical Weekly*, 142(13662), p.1-8.
- Sinha, A. and Bagga, V., 2014. Maintenance dialysis in developing countries. *Pediatric Nephrology*, 30(2), p.211-219.

- Sarwal, M.M., Cecka, J.M., Millan, M.T. & Salvatierra, O., 2000. Adultsize kidneys without acute tubular necrosis provide exceedingly superior long-term graft outcomes for infants and small children: a single center and UNOS analysis. United Network for Organ Sharing. Transplantation, 70(12), p.1728-1736.
- Smith, J.M. and Dharnidharka, V.R., 2014. Viral surveillance and subclinical viral infection in pediatric kidney transplantation. Pediatric Nephrology, 30(5), p.741-748.
- Schmidt, B.M.W., Sugianto, R.I., Thurn, D., Azukaitis, K., Bayazit, A.K., Canpolat, N., Eroglu, A.G., Caliskan, S., Doyon, A., Duzova, A., Karagoz, T., Anarat, A., Deveci, M., Mir, S., Ranchin, B., Shroff, R., Baskin, E., Litwin, M., Özcakar, Z.B., Büscher, R., Soylemezoglu, O., Dusek, J., Kemper, M.J., Matteucci, M.C., Habbig, S., Laube, G., Wühl, E., Querfeld, U., Sander, A., Schaefer, F. & Melk, A., 2017. Early effects of renal replacement therapy on cardiovascular comorbidity in children with end-stage kidney disease: findings from the 4C-T Study. Transplantation, 102(3), p.1-40.
- Tavares, J.M., Lisboa, M.T., Ferreira, M.A., Valadares, G.V. & Silva F.V., 2016. Peritoneal dialysis: family care for chronic kidney disease patients in home-based treatment. Revista Brasileira de Enfermagem Reben, 69(6), p.1107-1113.
- Tyden, G., Kumlien, G. and Berg, U.B., 2011. ABO-incompatible kidney transplantation in children. Pediatric Transplantation, 15(5), p.502-504.
- Tasic, V., Janchevska, A., Emini, N., Sahpazova, E., Gucev, Z. & Polenakovic, M., 2016. CHRONIC KIDNEY DISEASE – PEDIATRIC RISK FACTORS. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki), 37(1), p.9-13.
- Utsch, B. and Klaus, G., 2014. Urinalysis in Children and Adolescents. Deutsches Ärzteblatt International, 111(37), p.617-626.
- Verghese, P.S., 2017. Pediatric kidney transplantation: a historical review. Pediatric Research, 81(1), p.259-264.
- Van Arendonk, K.J., Boyarsky, B.J., Orandi, B.J., James, N.T., Smith, J.M., Colombani, P.M. & Segev D.L., 2014. National trends over 25 years in pediatric kidney transplant outcomes. Pediatrics, 133(4), p.594-601.
- Vander, A., Sherman, J. and Luciano, D., 2011. Human Physiology: The Mechanisms of Body Function. Μεταφρασμένο από Αγγλικά από Ν. Γελαδά. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- Warady, B.A. and Chadha, V., 2007. Chronic kidney disease in children: the global perspective. Pediatric Nephrology, 22(12), p.1999-2009.

- Wesolowska-Gorniak, K., Wojtowicz, M., Gierus, J. & Czarkowska-Paczek, B., 2020. The correlation of patients' anxiety after a liver or kidney transplantation with functional and self-reported work ability. *Medicine*, 99(18), p.1-5.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Γαρδίκης, Σ., 2015. Αρχές Παιδοχειρουργικής & Παιδοουρολογίας. (e- book): Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. Διαθέσιμο στο: <https://www.ebooks4greeks.gr/arxes-paidoxeirourgikhs-kai-paidourologias> [Downloaded: 14 Νοεμβρίου 2021].
- EOM, 2022. Εθνικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων. [online] Διαθέσιμο στο: <https://www.eom.gr/ethnikos-organismos-metamoscheyseon-e-o-m/> [5 January 2022].
- EOM, 2022. Εθνικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων. [online] Διαθέσιμο στο: <https://www.eom.gr/nomothesia/> [5 January 2022].
- EOM, 2022. Εθνικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων. [online] Διαθέσιμο στο: <https://www.eom.gr/syntonistiki-diadikasia-dorea-iston/> [5 January 2022].
- EOM, 2022. Εθνικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων. [online] Διαθέσιμο στο: <https://www.eom.gr/egkefalikos-thanatos-dorea-metamosxefsi-iston/> [5 January 2022].
- Καραβά, Β., Σταμπουλή, Σ. και Παπαχρήστου, Φ., 2017. Μεταμόσχευση νεφρού στο παιδιατρικό πληθυσμό. *Ελληνική Νεφρολογία*, 29(4), σ.237 – 248.
- Παπαλάμπρος, Ε., 2011. Χειρουργική. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης.